

**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 des Sciences Agronomiques Département de Biochimie-Microbiologie**



**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

**Thème**

**Epidémiologie de la maladie de Crohn (MC)  
et évaluation différentielle des profils  
d'expression de la calprotectine fécale et des  
biomarqueurs ANCA/ASCA au niveau des  
atteintes coliques versus iléales de la MC.**

Présenté par :

**ANNANE Nihed et AZZAZ Manal**

Soutenue le 13/07/2023

Membres du Jury :

**Président : Pr. Benahmed-Djilali A.** Professeur (UMMTO)

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

**Co-encadreur : Pr Boudena H.** Professeur (CHU-Tizi Ouzou)

**Examineur : Dr. Benazzouz K.** Maître de Conférences A (UMMTO)

Année Universitaire 2022/2023

## **Remerciements**

### **À notre encadreur Dr. Yezid Hocine**

Nous adressons nos remerciements à notre encadreur, Monsieur Yezid H, maître de conférences de classe A à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour son orientation et son soutien tout au long de ce travail, sa disponibilité constante et ses encouragements.

### **À notre co-encadreur Pr. Boudena Hassina**

Nous exprimons notre reconnaissance à la chef de service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou pour nous avoir chaleureusement accueillis dans son service. Nous la remercions d'avoir mis à notre disposition tous les éléments nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

### **Aux Membres du jury**

On remercie la présidente du jury Pr. Benahmed-Djilali A. et notre examinatrice Dr. Benazzouz K pour l'effort fourni afin d'évaluer notre travail.

Nos remerciements s'adressent également au professeur Djidjik Reda, chef de service du laboratoire d'immunologie médicale au CHU de Béni Messous, ainsi qu'à toute l'équipe du laboratoire d'immunologie et du service de gastro-entérologie du CHU de Tizi Ouzou pour leur collaboration dans la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude envers tous nos enseignants qui, au cours des cinq dernières années, nous ont transmis leur savoir et nous ont guidés dans notre apprentissage.

## Résumé

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui peut affecter différentes parties du tube digestif. Elle se caractérise par une inflammation de la paroi intestinale qui peut s'étendre en profondeur, entraînant des symptômes variés. Elle est souvent diagnostiquée chez les jeunes adultes, mais peut survenir à tout âge. Notre étude vise à examiner les variations entre les manifestations iléales et coliques de la maladie de Crohn. Nous avons réalisé une étude épidémiologique impliquant des patients hospitalisés. Dans la partie expérimentale de notre travail, nous avons évalués les différences caractérisant les atteintes coliques versus iléales du point histopathologique. De plus, nous avons suivi les niveaux de présence de Biomarqueurs caractérisant les MICI à travers le dosage de la Calprotectine fécale (CF) et d'anticorps p-ANCA et ASCA par dosage ELISA de ces anticorps.

La répartition de la MC entre les deux sexes dans notre étude était en faveur du sexe masculin à 58%, et la tranche d'âge la plus observée était de 20 à 49 ans. La localisation iléale complexe était la plus répandue parmi la population étudiée. L'analyse des différents phénotypes en fonction de la localisation a montré que le phénotype inflammatoire était dominant dans les cas de maladie colique, tandis que le phénotype sténosant-fistulisant était plus fréquent dans les cas de maladie iléale. L'étude des paramètres biologiques selon la localisation a révélé une hyperleucocytose associée à la MC iléale, la protéine C-réactive était positive chez 70% de patients atteints de lésions iléales et chez 50% des patients atteints de lésions coliques. Le dosage des protéines sériques a révélé que trois patients sur 4 présentaient une hypergammaglobulinémie polyclonale. Tous les patients ont présenté des taux élevés de calprotectine fécale, mais ces taux étaient considérablement plus importants dans l'atteinte colique. Lors du dosage des auto-anticorps nous avons constaté une forte présence d'anticorps ASCA dans le sérum des patients atteints de la MC iléale, tandis que leur expression était faible chez les patients coliques, les anticorps périmucléaires p-ANCA sont légèrement plus exprimés dans l'atteinte colique.

**Mots clés :** Maladie de Crohn, Histologie HE, Auto-anticorps p-ANCA/ASCA, Calprotectine fécale, gammaglobulines.

## Abstract

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) that can affect different parts of the digestive tract. It is characterized by inflammation of the intestinal wall that can extend deep, leading to various symptoms. It is often diagnosed in young adults but can occur at any age. Our study aims to examine the variations between ileal and colonic manifestations of Crohn's disease. We conducted an epidemiological study involving hospitalized patients. In the experimental part of our work, we evaluated the differences characterizing colonic versus ileal involvement from a histopathological standpoint. Additionally, we monitored the levels of biomarkers characterizing IBD through the measurement of fecal calprotectin (CF) and antibodies (p-ANCA and ASCA) using ELISA assay for these antibodies

The distribution of Crohn's disease (CD) between the two sexes in our study favored males at 58%, and the most observed age range was 20 to 49 years old. The most common location of complex ileal involvement was found among the studied population. Analyzing different phenotypes based on location revealed that the inflammatory phenotype was dominant in cases of colonic disease, while the stricturing-fistulizing phenotype was more frequent in cases of ileal disease. The study of biological parameters based on location revealed elevated white blood cell counts associated with ileal CD. C-reactive protein was positive in 70% of patients with ileal lesions and 50% of patients with colonic lesions. Serum protein assays showed that three out of four patients had polyclonal hypergammaglobulinemia. All patients had high levels of fecal calprotectin, but these levels were significantly higher in colonic involvement. In terms of auto-antibodies, we observed a strong presence of ASCA antibodies in the serum of patients with ileal CD, while their expression was low in colonic patients. Perinuclear antibodies, known as p-ANCA, were slightly more expressed in colonic involvement.

**Keywords :** Crohn's disease, HE histology, p-ANCA/ASCA autoantibodies, fecal calprotectin, gammaglobulins

## Liste des Abréviations

- 5-ASA** : Acide 5-aminosalicylique.
- AMP** : Peptides antimicrobiens.
- ANCA** : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antigen.
- ASCA** : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*.
- ATG16L1** : Autophagy-related gene 16-like 1.
- CARD15** : Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15.
- CD** : Crohn's disease.
- CDAI** : Crohn's Disease Activity Index.
- CEI** : Cellules épithéliales intestinales.
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- CPA** : Cellule présentatrice d'antigène.
- CRP** : Protéine C réactive.
- DC** : Cellule dendritique.
- ELISA** : Enzyme-Linked Immuno Assay.
- Fc** : Fragment cristallisable.
- FOXP3** : Forkhead box P3.
- GALT** : Gut-associated lymphoid tissue.
- GCR** : Glucocorticoid Receptor.
- GRE** : Glucocorticoid Response Elements.
- GTPase** : Guanosine Triphosphate Phosphatase.
- HBD** : Human Beta-Defensin.
- HBI** : Harvey Bradshaw index.
- HD** : Human Defensin.
- IEL** : Intraepithelial lymphocytes/ lymphocytes intra-épithéliaux.
- IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma.
- IgA** : Immunoglobuline A.
- IgG** : Immunoglobuline G.
- IL** : Interleukine.
- ILC** : Innate lymphoid cell/ cellules lymphoïdes innées.
- IRGM** : Immunity related GTPase M.
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- LTh** : Lymphocyte T helper.

**MAIT** : Mucosal-Associated Invariant T cells.

**MAMP** : Microbe-Associated Molecular Patterns.

**MC** : Maladie de Crohn.

**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

**mTOR** : mechanistic Target of Rapamycin.

**nGRE** : Negative Glucocorticoid Responsive Elements.

**NLR** : NOD like receptor.

**NOD2** : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2.

**Ompc** : Outer Membrane Protein C.

**PMA** : Phorbol Myristate Acetate.

**PPAR- $\gamma$**  : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma.

**PRR** : Pattern Recognition Receptors.

**RCH** : Recto-Colite Hémorragique.

**ROS** : Reactive Oxygen Species.

**STAT** : Signal Transducer and Activator of Transcription.

**T Bet** : T-box expressed in T cells.

**TCR** : T-Cell Receptor.

**TGF- $\beta$**  : Facteur de croissance transformant  $\beta$ .

**Thr300Ala** : Thréonine 300 Alanine.

**TLR** : Toll like receptor.

**TNFR** : Tumor Necrosis Factor Receptor.

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor-alpha.

**Treg** : Lymphocyte T régulateur.

**TRM** : Lymphocytes T résidents mémoires/ Tissue-resident memory T cell

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma illustrant l'anatomie du tube digestif .....	3
Figure 2 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde .....	8
Figure 3: Schématisation de la structure du gène NOD2.....	13
Figure 4 : Schéma représentatif des modifications de la composition du microbiote intestinal survenant avant le déclenchement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).15	
Figure 5 : Observation microscopique de la muqueuse colique atteinte de la maladie de Crohn en état d'activité .....	31
Figure 6 : Imageries issues des examens endoscopiques chez des patients MC.....	32
Figure 7 : Schéma représentant l'organisation de la barrière épithéliale intestinale.....	41
Figure 8 : Organisation de la barrière intestinale à l'état sain. ....	43
Figure 9 : Schéma représentant les différents dysfonctionnements de la barrière intestinale survenant avant le développement de la maladie de Crohn. ....	45
Figure 10 : Schématisation du processus d'autophagie. ....	47
Figure 11 : Schéma représentant la modulation de l'inflammation par l'autophagie. ....	49
Figure 12 : Schéma représentant les altérations de la production des défensines associées aux mutations du gène NOD2.....	55
Figure 13 : Schéma représentant la régulation négative de la voie de signalisation des TLR par NOD-2.....	56
Figure 14 : Représentation des principales causes de la maladie de Crohn.....	64
Figure 15 : Schéma représentant les principales voies de l'inflammation de la muqueuse gastrique. ....	67
Figure 16 : Représentation des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires du microbiote intestinal. ....	71
Figure 17 : Schéma représentant les étapes de la méthode ELISA sandwich pour le dosage des antigènes.....	73
Figure 18 : Capillarys 2 Flex Piercing (SEBIA). ....	76
Figure 19 : Schéma illustrant les spectres typiques d'une analyse EPP .....	76
Figure 20 : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients selon le sexe. ....	79
Figure 21 : Répartition des patients selon l'âge.....	80
Figure 22 : Répartition des deux sexes féminin et masculin selon l'âge. ....	81
Figure 23 : Représentation de la répartition des patients selon des dairas de Tizi Ouzou et autres82	
Figure 24 : Répartition des patients selon les facteurs de risques : antécédents familiaux appendicectomie et mode de vie (tabac, alcool) .....	83
Figure 25 : Répartition des malades selon la localisation de la maladie.....	84

Figure 26 : Représentation de la répartition des malades selon le phénotype de la maladie. ....	85
Figure 27 : Répartition des phénotypes de la maladie selon sa localisation. ....	87
Figure 28 : Graphique montrant la répartition des patients selon la présence des manifestations extra-digestives et intra-digestives. ....	88
Figure 29 : Répartition des patients selon les manifestations intra-digestives.....	89
Figure 30 : Répartition des manifestations intra-digestives selon la localisation de la maladie... ..	90
Figure 31 : histogramme montrant la répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.....	91
Figure 32 : Répartition des manifestations extra-digestives selon la localisation de la maladie. .	92
Figure 33 : Représentation de la répartition la concentration sérique positive de la CRP en fonction de la localisation de la maladie. ....	93
Figure 34 : Représentation de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la maladie. ....	94
Figure 35 : Représentation de la répartition des taux d'hémoglobine selon la localisation de la maladie. ....	95
Figure 36 : Représentation de la répartition des taux d'albumine sérique selon la localisation de la maladie. ....	96
Figure 37: Observation endoscopique d'une atteinte de Crohn iléale (A, B, C, D) et colique en (E et F). ....	97
Figure 38 : Observation au microscope optique de coupes histologiques provenant de 2 biopsies de patients MC avec marquage HE. ....	97
Figure 39 : Spectres de l'électrophorèse des protéines sériques des patients MC.....	99
Figure 40 : Courbe de calibration du dosage de la calprotectine .....	100
Figure 41 : Concentration moyenne de la calprotectine fécale (CF) chez les patients à localisation colique et iléale.....	101
Figure 42 : Courbe de calibration du dosage des ASCA.....	102
Figure 43 : Courbe de calibration du dosage des auto-anticorps p-ANCA.....	103

## Liste des tableaux

Tableau I : Critères de différenciation entre la RCH et la MC .....	5
Tableau II : Tableau récapitulatif des critères pris en compte dans la mesure du CDAI.....	26
Tableau III : Gamme de calibration du dosage de la calprotectine chez les patients.....	100
Tableau IV : Mesure de la concentration de la CF chez les patients à MC iléale et colique. ....	100
Tableau V : Gamme de calibration du dosage des anticorps ASCA chez les patients. ....	102
Tableau VI : Dosage des ASCA chez les 3 patients MC colique et iléale.....	102
Tableau VII : Gamme de calibration du dosage Elisa des anticorps p-ANCA.....	103
Tableau VIII : Résultats du dosage des p-ANCA au niveau des patients à MC colique versus iléale. .....	104

# SOMMAIRE

**Remerciement**

**Résumé**

**Abstract**

**Liste des Abréviations**

**Liste des figures**

Introduction Générale .....	1
<b>Chapitre I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN.....</b>	<b>3</b>
1. Tube digestif .....	3
2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales .....	4
3. La maladie de Crohn .....	5
3.1. Définition .....	5
3.2. Historique.....	6
4. Épidémiologie .....	7
4.1. Répartition mondiale .....	7
4.2. Incidence et prévalence en Algérie .....	8
4.3. Répartition en fonction de l'âge, sexe et conditions socio-économiques.....	9
4.3.1. Age .....	9
4.3.2. Sexe.....	9
4.3.3. Conditions socio-économiques .....	9
5. Etiologie.....	10
5.1. Facteurs environnementaux .....	10
5.1.1. Mode de vie .....	10
5.1.2. Ttabac .....	10
5.1.3. Alimentation .....	11
5.2. Facteurs génétiques.....	11
5.2.1. Liens de parenté .....	11
5.2.2. Étude génomique.....	12
5.3. Le microbiote intestinal .....	13
6. Physiopathologie de la maladie de Crohn.....	15
7. Symptomatologie de la maladie de Crohn .....	17
7.1. Symptômes généraux.....	17

7.2. Manifestations digestives.....	18
7.2.1. Douleurs abdominales.....	18
7.2.2. Diarrhée .....	19
7.2.3. Nausées, vomissements et douleurs gastriques.....	19
7.3. Manifestations extra-digestives .....	19
7.3.1. Manifestations articulaires .....	19
7.3.2. Manifestations dermatologiques .....	20
7.3.3. Au niveau oculaire .....	20
7.3.4. Atteintes hépato-biliaires .....	20
7.3.5. Manifestations nutritionnelles.....	20
7.3.6. Accidents thrombo-emboliques .....	21
8. Évolution de la maladie de Crohn.....	21
9. Complications de la maladie de Crohn .....	22
10. Classification de la maladie de Crohn.....	24
11. Signes biologiques .....	28
11.1 Biomarqueurs de l'inflammation .....	28
11.1.1. Calprotectine fécale .....	28
11.1.2. C-réactive protéine (CRP).....	28
11.2 Biomarqueurs immunologiques .....	29
11.2.1. Auto-anticorps anti- ASCA /ANCA .....	29
11.2.2. Anticorps anti-OmpC.....	29
11.2.3. Anticorps anti-CBir1 .....	29
11.3. Anatomopathologie.....	30
12. Diagnostics.....	31
12.1. Examens endoscopiques .....	31
12.2. Examens biologiques .....	33
12.2.1. Sérologie.....	33
12.2.2. Etude des selles.....	33
12.3. Examens histologiques.....	34
12.4. Examens radiologiques .....	34
12.5. Echographie .....	35
12.6. Tomodensitométrie .....	35
12.7. IRM.....	35
13. Traitements disponibles .....	36
13.1. Corticostéroïdes .....	36

13.2. Immunosuppresseurs.....	36
13.3. 5-aminosalicylates (5-ASA).....	37
13.4. Anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	37
13.5. Chirurgie .....	38
13.6. Régime alimentaire .....	38

## **Chapitre II : IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN..... 40**

1. Le système immunitaire associé à la muqueuse intestinale .....	40
2. La barrière épithéliale dans la MC.....	40
2.1. Structure et fonctions de la barrière épithéliale intestinale .....	40
2.2. Altérations de la barrière épithéliale dans la MC.....	44
2.3. Conséquences de l'altération de la barrière épithéliale dans la MC .....	45
3. Autophagie .....	46
3.1. Mécanisme de l'autophagie .....	46
3.2 Autophagie et maladie de Crohn .....	47
4. Dérégulation de la composition du microbiote intestinal dans la MC .....	49
4.1. Altérations de la composition du microbiote intestinal dans la MC .....	49
4.2. Conséquences de la dysbiose dans la MC .....	51
5. Rôle de l'immunité innée dans la MC .....	52
5.1. Peptides antimicrobiens.....	53
5.1.1. Expression des peptides antimicrobien dans la maladie de Crohn.....	53
5.2. Implication des mutations de NOD dans la MC.....	54
5.3. Cellules épithéliales.....	56
5.4. Macrophages.....	57
5.5. Cellules dendritiques .....	58
5.6. Neutrophiles .....	58
5.7. Cellules Natural Killer (NK) .....	59
5.8. Lymphocytes T invariants associés à la muqueuse (MAIT) .....	60
6. Rôle de l'immunité adaptative dans la MC.....	61
6.1. Réponses Lymphocytaire T.....	61
6.1.1. LT auxiliaires.....	62
6.1.2. LT régulateurs .....	65
6.1.3. La balance Th17 Treg dans la MC .....	66
6.1.4. LT mémoires .....	67
6.2. Réponses LB.....	68

<b>Chapitre III : Matériel et méthodes</b> .....	<b>72</b>
1. Etude rétrospective .....	72
2. Etude immunologique .....	73
2.1 Principe de la méthode ELISA sandwich.....	73
2.1.1. Protocole de dosage des p-ANCA.....	73
2.1.2. Protocole de dosage des ASCA.....	74
2.1.3. Protocole de dosage de la calprotectine fécale.....	74
3. Dosage des protéines sérique.....	75
3.1. Principe.....	75
3.2. Protocole.....	76
4. Endoscopie .....	77
4.1. Prélèvement .....	77
5. Etude histologique .....	77
5.1. Biopsie.....	77
5.2. Préparation des coupes histologiques.....	77
5.3. Coloration et observation au microscope des coupes histologiques .....	78
<b>Chapitre IV : Résultats et discussion</b> .....	<b>79</b>
1. Etude rétrospective.....	79
1.1. Répartition des patients suivant le sexe .....	79
1.2. Répartition des patients MC selon l'âge .....	80
1.3. Répartition géographique des patients MC.....	81
1.4. Répartition des patients selon les facteurs de risque .....	82
1.5. Localisation des atteintes chez les patients MC.....	83
1.6. Suivi des phénotypes de la MC.....	84
1.7. Suivi du phénotype de la MC en fonction de la localisation de l'atteinte.....	85
1.8. Suivi des manifestations intra-digestives et extra-digestives chez les patients MC.....	87
1.9. Manifestations intra-digestives .....	88
1.10. Evaluation des manifestations intra-digestives en fonction de la localisation de la MC.....	89
1.11. Manifestations extra-digestives.....	90
1.12. Suivi des manifestations extra-digestives fonction de la localisation de la MC.....	91
1.13. Suivi de la répartition des taux de de la CRP sérique en fonction de la localisation de la MC .....	92

1.14. Étude de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la MC.....	93
1.15. Evaluation du taux d'hémoglobine en fonction de la localisation de la MC.....	94
1.16. Suivi de la variation de la concentration de l'albumine sérique en fonction de la localisation de la MC.....	95
2. Etude expérimentale.....	96
2.1. Examen endoscopique d'une atteinte iléale versus colique .....	96
2.2. Analyse histopathologique d'une atteinte colique versus iléale.....	97
2.3. Analyses immunologiques.....	98
2.3.1 Dosage des protéines sériques par EPP.....	98
2.3.2 Suivi de l'expression de la Calprotectine Fécale en fonction de la localisation de la MC.....	99
2.3.3. Expression des anticorps ASCA et localisation de la maladie de Crohn .....	101
2.3.4. Expression des anticorps p-ANCA et localisation de la maladie de Crohn .....	103
3. Discussion et perspectives .....	104
Conclusion.....	107
Références Bibliographiques.....	108

## **ANNEXE**

# **Introduction Générale**

### Introduction Générale

Le tube digestif, composé de divers segments, joue un rôle essentiel dans la digestion et l'absorption des nutriments. De nombreuses affections peuvent toucher cette région, parmi elles les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui occupent une place prépondérante.

Les MICI sont des pathologies complexes et multifactorielles, dont la cause précise n'est pas encore pleinement comprise. Elles résultent d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires (Cosnes et al., 2011).

La maladie de Crohn, l'une des principales MICI aux côtés de la rectocolite hémorragique (RCH), est caractérisée par une inflammation chronique de la paroi digestive. Elle se manifeste par des poussées inflammatoires alternées par des périodes de rémission. Elle peut affecter différentes parties du tube digestif, notamment l'iléon (partie terminale de l'intestin grêle) et le côlon (gros intestin) (Kökten et al., 2016). Ces deux types d'atteintes présentent des caractéristiques distinctes en termes de symptômes, de complications potentielles et de réponses aux traitements. Par exemple, l'atteinte iléale peut entraîner des douleurs abdominales, une diarrhée et une malabsorption des nutriments. En revanche, l'atteinte colique provoque des douleurs abdominales, des saignements rectaux et des modifications de la fréquence des selles (Krati et al., 2016). Comprendre les différences moléculaires et cellulaires régissant les atteintes colique et iléale de la maladie de Crohn revêt une importance clinique significative. Cela permettrait d'adapter les stratégies de diagnostic, de surveillance et de traitement en fonction des besoins spécifiques de chaque patient.

Notre étude est répartie sur deux volets distincts. D'abord, une étude épidémiologique a été menée sur des patients atteints de la maladie de Crohn, qui étaient hospitalisés au service d'Hépatogastro-entérologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou. Dans cette étude, nous avons comparé les cas de cette maladie dans la population locale avec ceux à l'échelle mondiale. La seconde partie de notre travail s'est concentrée sur la comparaison entre les manifestations iléales et coliques chez les patients atteints de la maladie de Crohn. À cette fin, nous avons procédé à l'analyse histologique des biopsies afin d'identifier les différences morphologiques et cellulaires entre ces deux types de manifestations. De plus, nous avons mesuré les niveaux de

## **Introduction Générale**

---

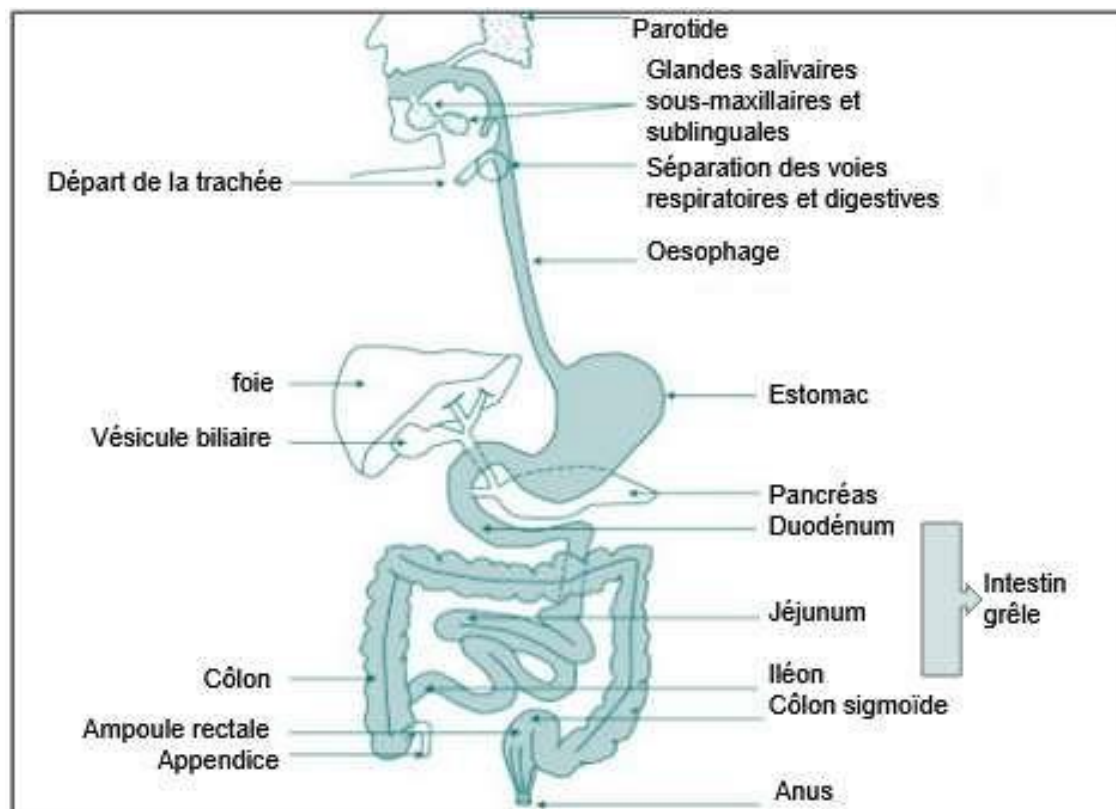
présence d'anticorps antineutrophiles cytoplasmiques (pANCA) et des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) présents dans les sérums de patients. Parallèlement, nous avons mesuré les taux de calprotectine, un marqueur sensible de l'inflammation intestinale, pour évaluer l'inflammation systémique et suivre l'évolution de la maladie. Enfin, nous avons effectué le dosage des protéines sériques par électrophorèse dans le but d'évaluer l'inflammation entre les deux types d'atteintes.

# **Chapitre 1 : Généralités**

**Chapitre I : GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN****1. Tube digestif**

L'appareil digestif est un système d'organes central qui participe à la digestion des aliments, il permet l'extraction des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et représente également une interface directe avec l'environnement extérieur.

Le tube digestif, également appelé système gastro-intestinal, mesure en moyenne huit mètres de long chez l'adulte. Il s'étend de la bouche à l'anus et forme une succession d'organes : la bouche, le pharynx, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon), le gros intestin (côlon ascendant, transverse, descendant, rectum) puis en dernier lieu l'anus (Figure 1).



**Figure 1** : Schéma illustrant l'anatomie du tube digestif (Beaulieu et al., 2010)

L'ensemble de ces organes participe au processus de digestion et d'absorption des nutriments. Le brassage est assuré par l'estomac, l'absorption des nutriments simples se fait au niveau de l'iléon et la digestion de molécules complexes et l'absorption d'eau et de minéraux se fait au niveau du côlon suivi ensuite par le processus de l'élimination des déchets de l'organisme par

l'anus. Le tube digestif est également doté d'un système immunitaire complexe, assurant la défense de l'organisme à l'encontre des agents pathogènes externes.

Ces différents rôles du tube digestif sont associés à une morphologie tissulaire particulière et à une spécialisation cellulaire propre à la fonction digestive ou immunitaire de chacune des parties du tube digestif (Hall et Guyton, 2011).

## **2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies d'origine inconnue qui affectent le tractus digestif. Elles se manifestent cliniquement par des ulcérations chroniques récurrentes dans différents segments du tube digestif. Ces maladies évoluent généralement par des crises (poussées) qui surviennent après des périodes de rémission plus ou moins longues. Les MICI regroupent deux entités principales, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), qui sont diagnostiquées en fonction de critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques précis. Cependant, 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).

Bien que la RCH affecte principalement les parties inférieures du tube digestif, c'est-à-dire le rectum et le côlon, la MC peut toucher de manière discontinue tout le tractus digestif, y compris la muqueuse buccale, l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'iléon et le jéjunum. La MC peut également se manifester sous forme de MC colique. Cliniquement et pathologiquement, la RCH et la MC peuvent être distinguées en fonction de certains critères (voir Tableau I), ce qui permet une prise en charge différenciée, que ce soit sur le plan chirurgical ou médical (Bonaz et al., 2008).

Les MICI sont des pathologies dont l'étiologie demeure inconnue. À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour ces maladies, la prise en charge thérapeutique se limite à la gestion de l'état inflammatoire. Cette prise en charge n'est pas efficace pour tous les patients et l'échec des traitements peut conduire à l'ablation de la zone touchée. Cependant, la chirurgie n'est pas une solution curative car le risque de récurrences reste élevé. En conséquence, les MICI constituent un véritable enjeu de santé publique en raison de leur impact sur la qualité de vie des patients, leur pronostic à court et long terme, leur coût de prise en charge, ainsi que de leur fréquence (Kökten et al., 2016).

**Tableau I** : Critères de différenciation entre la RCH et la MC (Lamoril et al., 2007)

	<b>RCH</b>	<b>MC</b>
Localisation	Côlon, rectum et anus.	De la bouche à l'anus.
Lésions ana-pathologiques	Limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte segmentaire ou pluri-segmentaire.</li> <li>- Toute la paroi intestinale est atteinte (surtout la sous-muqueuse).</li> <li>- Présence inconstante de granulomes.</li> </ul>
Clinique	Début entre 30 et 50 ans.	Début entre 20 et 40 ans, mais elle peut démarrer chez l'enfant.
Génétique	Pas d'association avec le gène NOD2.	Association avec le gène NOD2.
Facteurs environnementaux	Pas de relation avec le tabac.	Effet aggravant du tabac.

### 3. La maladie de Crohn

#### 3.1. Définition

La maladie de Crohn est une MICI idiopathique compulsive, qui apparaît principalement dans l'intestin grêle et le début du gros intestin (Binder et al., 1985). Elle résulte d'une inflammation caractéristique initiée par les cellules T et causée généralement par des bactéries commensales inoffensives ou de leurs produits (Ha et Khalil 2015). Dans la MC, le revêtement du tube digestif est enflammé. Bien que la localisation des lésions puisse varier,

il est courant d'observer une prédominance de l'inflammation dans les segments iléal et colique (Ha et Khalil, 2015). D'autres parties du tube digestif peuvent être touchées : la bouche, l'œsophage et l'estomac, ainsi que d'autres organes tels que les yeux, la peau et les articulations dans certains cas (Sindhu et al., 2021).

La MC entraîne une ulcération, un gonflement et une blessure de l'intestin. Elle évolue par poussées, où elle apparaît très lentement mais au fur et à mesure que le temps passe, la maladie s'aggrave progressivement, tout en menant à une période où les symptômes diminuent ou disparaissent complètement appelée période de rémission, cette situation peut durer de quelques semaines à plusieurs années (Gajendran et al., 2018).

En effet, la MC est souvent considérée comme une maladie du 20<sup>ème</sup> siècle en raison de sa reconnaissance et de sa compréhension scientifique plus récentes. Cependant, il existe des cas documentés de symptômes similaires à la MC dès 1769, sous le nom de MICI granulomateuse (Aufses, 2001).

Un traitement adéquat associé à un diagnostic approprié prévient le risque de conséquences mortelles chez les enfants et les adolescents. Cependant, la MC chronique peut entraîner de longues hospitalisations, de nombreuses interventions chirurgicales, un retard de développement, une sous-alimentation, un retard de puberté et une mauvaise qualité de vie (Adamiak et al., 2013).

### **3.2. Historique**

La première description clinique de la MC remonte au 18<sup>ème</sup> siècle. Le médecin italien Giovanni Battista Morgagni a décrit les symptômes chez un patient présentant une affection chronique caractérisée par des épisodes récurrents de diarrhée et d'autres manifestations gastro-intestinales. Par la suite, d'autres cas ont été illustrés par John Berg en 1898 et Antoni Lesniowski en 1904 (Sindhu et al., 2021).

Le premier rapport de référence sur les maladies inflammatoires granulomateuses de l'intestin est apparu dans l'article intitulé "Regional ileitis", publié dans le Journal of the American Medical Association en octobre 1932. Les auteurs de cet article, Burrill Crohn, Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer, ont décrit en détail les aspects pathologiques et cliniques d'une maladie affectant l'iléon terminal, touchant principalement les jeunes adultes, caractérisée par une inflammation nécrosante et cicatrisante subaiguë ou chronique (Aufses, 2001). Ces

médecins ont recueilli les données de 14 patients présentant des symptômes de crampes abdominales, de diarrhée, de fièvre et de perte de poids. Ils ont constaté que ces symptômes ne pouvaient être attribués à la tuberculose intestinale ou à toute autre maladie connue à l'époque. Sur la base de leurs observations, ils ont décrit une nouvelle entité pathologique qu'ils ont d'abord appelé iléite régionale. Au fil de leurs recherches et de leurs études ultérieures, ils ont progressivement développé une meilleure compréhension de cette maladie et ont finalement adopté le nom de "maladie de Crohn" pour la désigner. Cette appellation rend hommage à Burrill Crohn, l'un des médecins impliqués dans cette découverte.

## **4. Épidémiologie**

### **4.1. Répartition mondiale**

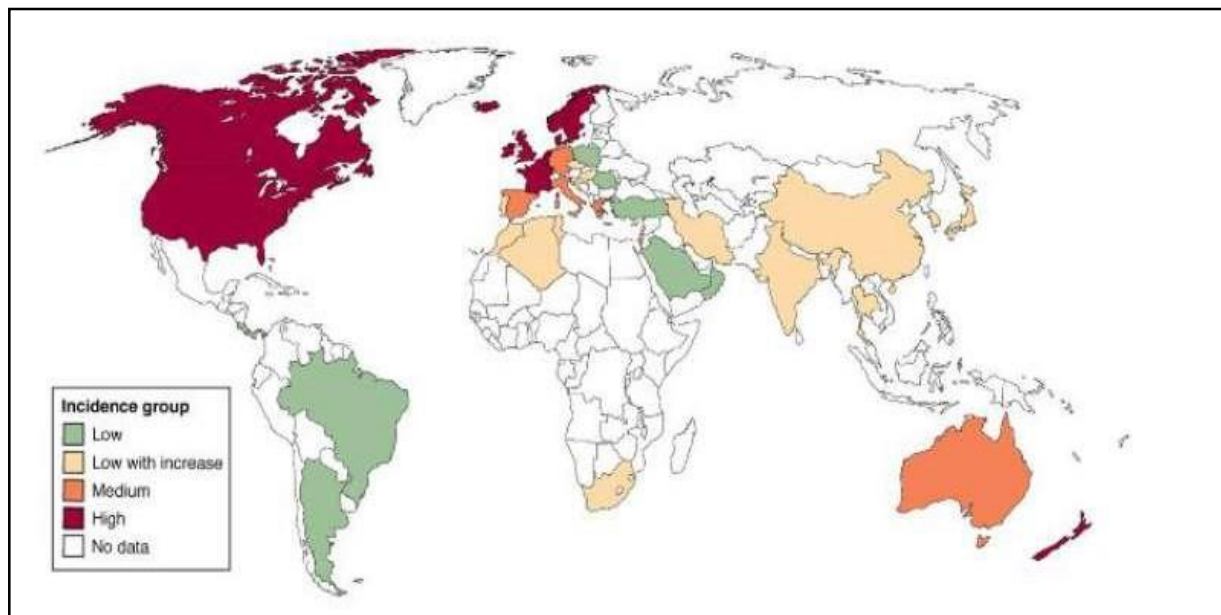
La répartition de la MC dans le monde suit un gradient NORD-SUD ; En général la prévalence de la maladie est plus élevée dans les pays du nord (Russel et Stockbrügger 1996). Par exemple, une étude portant sur les taux de mortalité et d'hospitalisation liés aux MICI aux États-Unis a révélé une variation significative entre les États, les MICI sont plus répandues dans les États situés dans la partie nord du pays par rapport à ceux situés dans la partie sud (Sonnenberg et al., 1991).

Les incidences les plus élevées de la MC ont été signalées dans le nord de l'Europe, au Royaume-Uni, et en Amérique du Nord. Dans ces régions, ces incidences élevées peuvent indiquer des facteurs étiologiques communs (Cosnes et al., 2011).

Les MICI sont apparues dans des pays où elles avaient rarement été signalées auparavant, notamment en Corée du Sud, en Chine, en Inde, en Iran, au Liban, en Thaïlande, dans les Antilles françaises et en Afrique du Nord (Yang et al., 2000 ; Edouard et al., 2005). Dans certains pays, comme le Japon, l'incidence des MICI était initialement faible, mais elle a récemment augmenté (Thia et al., 2008).

L'incidence globale des MICI peut être divisée en plusieurs zones géographiques : celles dont l'incidence est élevée, celles dont l'incidence est modérée, celles dont l'incidence était faible il y a 15 ans, mais qui ont constamment augmenté, et celles dont l'incidence est inconnue, comme le montre la figure 2 (Cosnes et al., 2011).

D'après les statistiques, la MC en Amérique du Nord était de 319 pour 100 000 habitants (Yapp et al., 2000 ; Jacobsen et al., 2006), tandis qu'en Europe, elle était de 322 pour 100 000 habitants (Kappelman et al., 2007). Lorsque les valeurs sont extrapolées à l'ensemble de la communauté européenne, elles sont estimées à 1 million de personnes atteintes par la MC en Europe (Cosnes et al., 2011).



**Figure 2 :** Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde (Cosnes et al., 2011).

## 4.2. Incidence et prévalence en Algérie

Globalement en Algérie, le taux d'incidence annuel moyen des MICI connaît une recrudescence allant de 2,17/100 000 habitants par an en 1985 au niveau de la région du grand Alger à 9,8/100 000 habitants par an dans la wilaya de Constantine, situant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire. Au cours d'une période de cinq ans, un taux d'incidence annuel variant de 3,45 à 9,83 pour 100 000 habitants par an a été enregistré pour la MC. Le sex-ratio (F/H) est de 1,1 et 1,3, signant d'une façon générale une légère prédominance féminine (Hammada et al., 2011).

### **4.3. Répartition en fonction de l'âge, sexe et conditions socio-économiques**

#### **4.3.1. Age**

La maladie de Crohn débute le plus souvent à l'âge de 20 ans ou entre 50 à 70 ans (Sindhu et al., 2021). Le pic d'âge d'apparition de la maladie de Crohn est de 20 à 30 ans, certaines études ont signalé qu'un deuxième pic se produit à 60-70 ans, mais cette observation n'a pas été confirmée (Auvin et al., 2005).

Les MICI pédiatriques représentent 7 à 20 % de tous les cas de MICI, variables selon la population (Langholz et al., 1997 ; Auvin et al., 2005). En France, l'incidence de la MC pédiatrique est passée de 3,5/100 000 en 1990 à 5,2/100 000 en 2005 (Chouraki et al., 2011).

Les résultats d'une étude menée en Colombie-Britannique mettent en évidence l'impact de l'âge au moment de la migration sur le risque de développer une (MICI). Il a été observé que les enfants qui migrent avant l'âge de 15 ans présentent un risque accru de développer cette dernière (Probert et al., 1992).

#### **4.3.2. Sexe**

La MC est 20 à 30 % plus fréquente chez les femmes, en particulier dans les zones à forte incidence (Devlin et al., 1980). L'incidence fréquente de la MC chez les femmes n'est pas uniformément constatée à travers le monde. Dans certaines zones à forte incidence en Europe et en Amérique du Nord et dans certains pays en voie de développement, l'incidence de la MC chez les hommes a augmenté, devenant équivalente ou même supérieure à celle des femmes (Cosnes et al., 2011).

La répartition de la MC chez les enfants est opposée à celle des adultes : il y a une prédominance chez les garçons (Auvin et al., 2005).

#### **4.3.3. Conditions socio-économiques**

Le taux maximal de MICI est observé dans les pays les plus avancés sur le plan technologique, alors que le taux minimum est observé dans les régions non industrialisées, les zones arctiques et les zones rurales (Sindhu et al., 2021).

La prévalence de la maladie de Crohn est élevée dans les pays développés, suivant un gradient décroissant du nord vers le sud. (Klotz et al., 2015).

## **5. Etiologie**

La MC est une pathologie complexe dont l'origine demeure à ce jour inconnue. Toutefois, les hypothèses actuelles avancent que celle-ci est due à une réaction inflammatoire et immunitaire excessive envers le microbiote intestinal, causée par des facteurs environnementaux chez des personnes ayant déjà une prédisposition génétique.

### **5.1. Facteurs environnementaux**

#### **5.1.1. Mode de vie**

Les pays industrialisés présentent une incidence plus élevée de la MC. De nombreux facteurs liés au mode de vie peuvent jouer un rôle, tels que le stress, le sommeil, la pollution et la sédentarité (Cosnes et al., 2011). L'augmentation rapide de l'incidence et de la prévalence des MICI notamment de la MC au cours des dernières décennies semblent être liée à des changements dans les modes de vie des populations et à une influence environnementale marquée. Par exemple, une exposition réduite aux micro-organismes intestinaux due à une hygiène élevée pendant l'enfance pourrait perturber le système immunitaire et favoriser la survenue de la MC « hypothèse de l'hygiène ». Cette hypothèse pourrait expliquer l'augmentation de son incidence (Gent et al., 1994).

#### **5.1.2. Tabac**

Le tabac est reconnu comme étant un facteur environnemental de grande importance dans la MC, tant au niveau de la prévalence que de la sévérité de la maladie. D'une part, le tabagisme augmente le risque de développer une MC, avec un risque doublé associé au tabagisme actif avec des risques similaires même dans le cas d'un tabagisme passif ou à une exposition précoce (50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic). D'autre part, le tabac aggrave la MC en augmentant la fréquence des poussées de la maladie et la nécessité d'utiliser des corticoïdes et des immunosuppresseurs. De plus, il est associé à une incidence plus élevée de complications intestinales et de taux de récurrence clinique et chirurgicale. Le tabac est aussi tout autant déterminant dans la localisation des lésions, avec une prévalence plus élevée pour les iléites et plus faible pour les atteintes coliques par rapport au

non-fumeurs. Le tabagisme est également associé à un début précoce de la MC. Il a été démontré que le tabagisme modifie le tonus des muscles lisses, la fonction endothéliale par la production d'oxyde nitrique, l'intégrité de la muqueuse intestinale, le microbiote intestinal et provoque un stress oxydatif (Gajendran et al., 2018).

### **5.1.3. Alimentation**

Bien que les données sur les macronutriments ou les micronutriments et le risque de MICI sont encore controversées, il convient de souligner qu'un régime alimentaire occidentalisé présente un risque plus élevé de MC, tandis qu'un régime avec un rapport élevé en acide gras polyinsaturés n-3/n-6 et riche en fruits et légumes réduit le risque de son apparition.

Une consommation accrue de matières grasses et/ou de protéines, une forte consommation de sucres raffinés (boisson sucrées, sucreries...etc.) et une diminution de la consommation de fruits et légumes ainsi qu'une utilisation accrue d'émulsifiants sont parmi les principaux facteurs favorables à l'inflammation chez les populations en bonne santé. Les études scientifiques montrant l'implication directe de la diététique dans la MC sont limitées à ce jour. Les carences en micronutriments les plus courantes sont celles en fer, en vitamine D, en vitamine B12, en zinc et en acide folique. Ces différentes carences sont associées à l'activité de la maladie et à son évolution clinique (Kaliora, 2023).

## **5.2. Facteurs génétiques**

Le rôle des facteurs génétiques dans la MC a été mis en évidence par des études effectuées sur des jumeaux. Ces études ont montré que le taux de concordance dans la survenue de la MC chez les jumeaux monozygotes était de 36 % alors qu'il n'était que de 4 % chez les jumeaux dizygotes (Gaya et al., 2006). Ces études ont montré non seulement l'implication de facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie mais aussi dans le phénotype de celle-ci (Halfvarson et al., 2003).

### **5.2.1. Liens de parenté**

Plusieurs études ont montré la forte prévalence de la MC dans des familles ayant déjà un membre atteint par la maladie de Crohn. Selon l'origine géographique ou ethnique, entre 2 et 22 % des patients ont un membre apparenté au premier degré atteint de MC (Gaya et al., 2006).

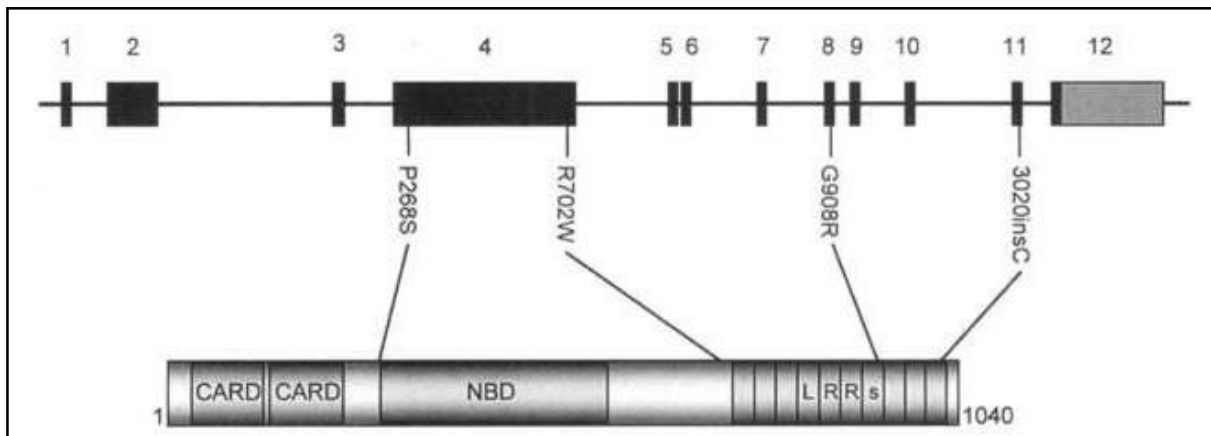
Ces différents travaux ont montré l'existence de ces concordances (Desreumaux, 2005) :

- Un risque accru de développer une MC chez des apparentés d'un patient atteint de MC (le risque étant plus grand pour la fratrie) ;
- Plus la MC débute à un âge jeune, plus la contribution génétique au développement de la maladie est importante ;
- Il existe des formes familiales de MC (8 à 40 % selon les études). le risque relatif (RR) de développer une MC étant de 10 % pour un apparenté de premier degré.

### **5.2.2. Étude génomique**

Jusqu'à présent, plusieurs gènes ont été explorés dans le contexte de la maladie de Crohn, et des associations fortes et significatives ont été identifiées avec les gènes NOD2, IL23R et ATG16L1.

Le gène NOD2 (Nucleotid Oligodimerization Domain-Like Receptor 2), également appelé CARD15 est situé sur le locus IBD1 du chromosome 16 comme le montre la figure 3, et est impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Des mutations du gène NOD2 sont fortement associées à l'atteinte iléale, à la maladie fibrosténosante et à un début précoce de la maladie. Les porteurs hétérozygotes des mutations de NOD2 présentent un risque 2 à 4 fois plus élevé de développer la MC, tandis que ceux portant des allèles homozygotes ont un risque 20 à 40 fois plus élevé de développer la maladie. Les mutations du gène NOD2/CARD15 ont un impact significatif sur la fonction immunitaire de l'individu (Cuthbert et al., 2002).



**Figure 3** : Schématisation de la structure du gène NOD2, l'emplacement des mutations étudiées et les domaines structuraux prédits de la protéine codée. CARD, domaine de recrutement de caspases ; NBD, domaine de liaison aux nucléotides ; LRR, région riche en leucine (Cuthbert et al., 2002).

Le gène IL23R est un autre gène associé dans la pathogenèse de la MC. Ce gène est impliqué dans la différenciation des lymphocytes T vers la polarité Th17 qui produisent des cytokines favorisant l'inflammation intestinale. Les lymphocytes Th17 sécrètent notamment de l'interleukine-17 (IL-17), qui est un effecteur clé conduisant à la colite, montré pendant des essais réalisés sur des modèles animaux (Duerr et al., 2006).

Le gène ATG16L1 est également impliqué dans la pathogenèse de la MC. Ce gène code pour une protéine qui est nécessaire à la dégradation des bactéries intracellulaires par les cellules de l'hôte. Des mutations au niveau de ce gène peuvent entraîner une accumulation de ces bactéries dans les cellules de l'intestin, ce qui peut conduire au déclenchement d'une réponse inflammatoire chronique et à la progression de la MC.

Des études ont montré que des porteurs de mutations de ATG16L1 ont un risque accru de développer la MC. À l'heure actuelle, l'évaluation des mutations génétiques sur certains gènes et leur liaison à la maladie demeure un outil de recherche, qui n'est pas encore exploité du point de vue clinique pour le diagnostic, le traitement ou le pronostic (Gajendran et al., 2018).

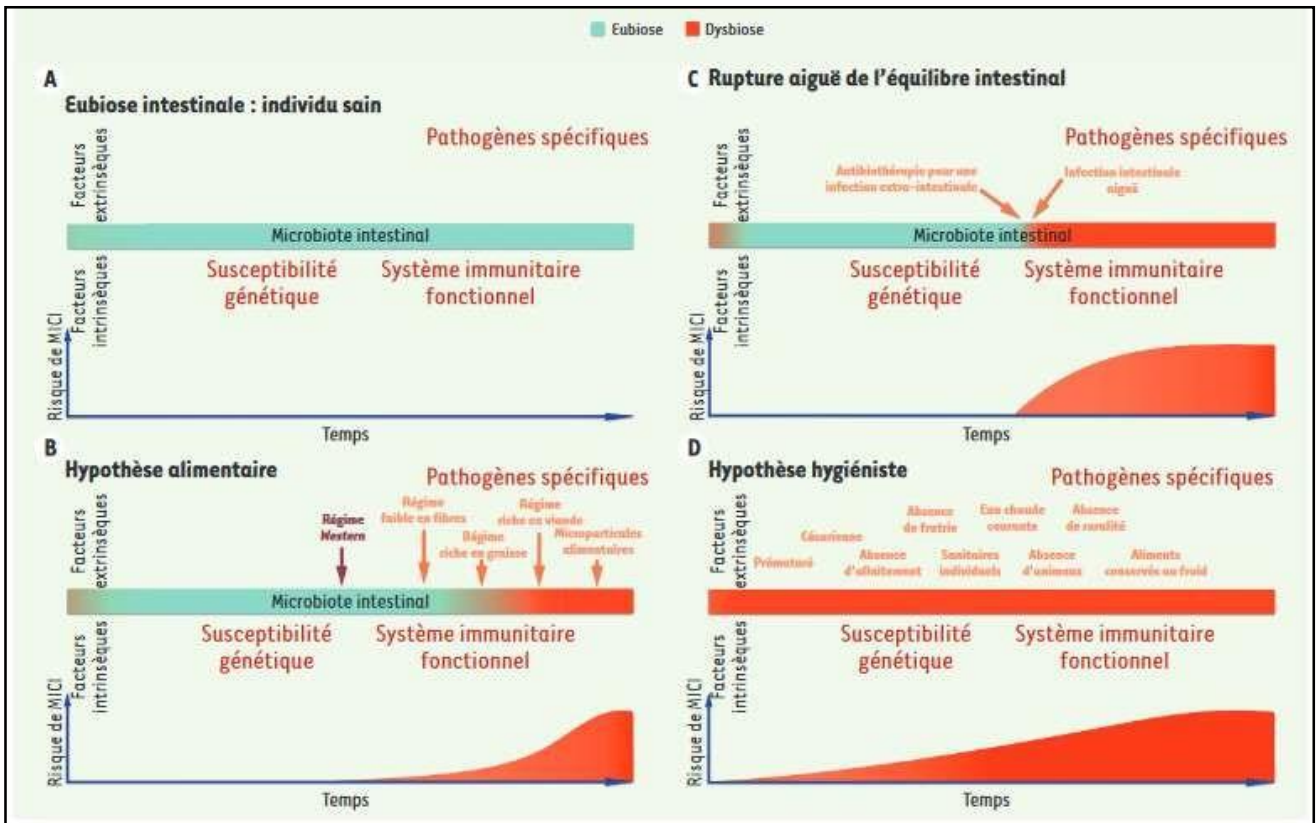
### 5.3. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un écosystème extrêmement complexe. Il compte environ  $10^{14}$  microorganismes, recouvrant plus de 1500 espèces bactériennes. Cet écosystème se forme

très rapidement après la naissance. Le nouveau-né, stérile, se colonise par une flore qui est le résultat du contact avec sa mère et avec son environnement.

C'est avec la diversification alimentaire que la composition de la flore s'accroît à la fois en diversité (multipliant les espèces) et en richesse pour se stabiliser vers l'âge de 3 ans. On qualifie d'eubiose l'état d'un microbiote intestinal « normal » et « équilibré ». Remplissant les différentes fonctions métaboliques, d'immunité et de barrière, il permet le maintien d'un état de bonne santé (Rahmouni et al., 2016).

L'importance d'un microbiote intestinal bien équilibré est de plus en plus évidente pour la bonne santé de l'individu. L'existence d'une dysbiose est ainsi une caractéristique des patients atteints de la MC (figure 4). Cette altération de l'équilibre de la microflore normale peut avoir plusieurs origines (Nitzan et al., 2016). La dysbiose induit la colonisation de l'intestin par différents pathobiotiques capables d'aggraver l'inflammation intestinale. Plusieurs espèces bactériennes sont impliquées dans la MC : *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* sous-espèce *paratuberculosis* (MAP), *Bacteroides fragilis* produisant une entérotoxine et *Escherichia coli* adhérent et invasif (AIEC), *Helicobacter pylori* et *Giardia lamblia*. De plus, certains virus ont été associés à la MC, tels que le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), le virus Epstein-Barr (EBV) et le virus de la rougeole. Le parasite intestinal *Blastocystis hominis* a également été détecté chez certains patients atteints de la MC. Enfin, les champignons *Candida albicans* et *Saccharomyces cerevisiae* ont également été associés à cette maladie (Rahmouni et al., 2016)



**Figure 4 :** Schéma représentatif des modifications de la composition du microbiote intestinal survenant avant le déclenchement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). A. Chez l'individu en eubiose, il existe une protection contre les pathologies et présentant un faible risque de développer une MICI. B. Un régime alimentaire déséquilibré conduit à une dysbiose et exposition progressive à un risque plus élevé de MICI. C. Une infection gastro-intestinale aiguë et des antibiothérapies favorisent la dysbiose et augmentent le risque de développement des MICI. D. L'hypothèse de l'hygiène, qui stipule que le contact réduit avec une grande variété de micro-organismes, entraîne une dysbiose intestinale dès la petite enfance et est associée à un risque élevé de MICI (Rahmouni et al., 2016).

## 6. Physiopathologie de la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est liée à une dérégulation de la réponse immunitaire intestinale dirigée contre des composants de la flore intestinale, elle survient chez des patients génétiquement prédisposés et dans un contexte environnemental favorable.

La physiopathologie de la MC est complexe et imparfaitement connue en raison du manque de modèles animaux expérimentaux appropriés, ce qui constitue un obstacle important à la compréhension de la physiopathologie des MICI (Neurath 2012 ; Klotz et al., 2015).

Les mécanismes biologiques clés impliqués dans la MC sont associés à des facteurs de risques génétiques et environnementaux. Ils commencent à être mieux identifiés impliquant notamment les composants du microbiote, l'altération de la barrière épithéliale, la dérégulation de la voie de différenciation des lymphocytes Th17, le stress réticulaire, l'autophagie...etc. (Hugot et Viala, 2015). La susceptibilité génétique aux MICI, en particulier dans le cas de la maladie de Crohn, est associée à des dysfonctionnements de l'intestin grêle. Ces dysfonctionnements comprennent des altérations de l'intégrité de la barrière épithéliale, des perturbations de l'homéostasie, des déficits dans le processus de l'autophagie et des altérations dans le fonctionnement des récepteurs de l'immunité innée, tels que les récepteurs de type Toll (TLR) et les récepteurs Nod-like (NLR), qui sont des composants clés de la réponse immunitaire innée et jouent un rôle important dans la reconnaissance des agents pathogènes et la régulation de la réponse immunitaire. Par exemple, la déficience de NOD2, un récepteur NLR impliqué dans la reconnaissance des bactéries intestinales, est directement associée à l'apparition de la MC (Travassos et al., 2010), des études ont révélé que le TLR5 est également impliqué dans le développement de la maladie et peut altérer la réponse immunitaire face aux bactéries commensales (Cario et al., 2010).

L'autophagie représente un processus cellulaire vital impliqué dans le recyclage des organites cellulaires nécessaire à la survie des cellules. Elle est également considérée comme étant un processus important dans la défense de l'hôte contre les micro-organismes intracellulaires, cela est assuré grâce à des protéines codées par différents gènes de l'organisme notamment ATG16L1 et IRGM qui font partie des principaux gènes de susceptibilité aux MICI récemment identifiés (Hisamatsu et al., 2013). La mise en évidence de l'association des gènes de l'autophagie avec la maladie de Crohn soutient fortement l'hypothèse selon laquelle la perte de la capacité des composants de l'immunité innée à éliminer les pathogènes intracellulaires contribue fortement au développement de la maladie (Hampe et al., 2007).

Le stress du réticulum endoplasmique (RE) se produit lorsque des protéines mal repliées ou dépliées s'accumulent dans le RE. Cette accumulation excessive de protéines anormales provoque un stress réticulaire et induit le déclenchement de la mort cellulaire

programmée (apoptose) et peut être à l'origine de plusieurs maladies inflammatoires et dégénératives.

Le microbiote intestinal assure d'importantes fonctions métaboliques et protectrices pour l'hôte. Le maintien de l'équilibre des interactions entre le système immunitaire de l'hôte et les microbes résidents est particulièrement important dans ce contexte. Des études réalisées sur des souris ont montré que la flore entérique régule le développement des cellules immunitaires intestinales. Ainsi, la symbiose des micro-organismes commensaux contribue à l'homéostasie immunologique intestinale et à la protection contre les agents pathogènes, tandis que la dysbiose des bactéries commensales induit des réponses immunitaires anormales et provoque une inflammation intestinale (Hisamatsu et al., 2013).

La MC est une inflammation compulsive due à l'activation des lymphocytes T cytotoxiques qui provoquent des lésions tissulaires, les cellules T auxiliaires de type 1 (Th1) ainsi que les niveaux de production élevés d'interféron- $\alpha$  et d'interleukine (IL)-2, jouent un rôle important dans la dérégulation de la réponse immune caractéristique à la MC (Sindhu et al., 2021), les cytokines libérées par les LTh-1 influencent les réponses inflammatoires à travers la libération de cytokines pro-inflammatoires non spécifiques qui conduisent à l'apparition de lésions au niveau de l'intestin (Fichtner-Feigl et al., 2008).

C'est la combinaison entre ces différents facteurs clés qui définit alors la maladie. Ainsi, la MC semble résulter d'une activation de la voie Th17 associée à un déficit de l'autophagie et à une altération de la barrière épithéliale (Hugot et Viala, 2015).

## **7. Symptomatologie de la maladie de Crohn**

### **7.1. Symptômes généraux**

Une altération de l'état général accompagne souvent les poussées de la MC. Elle peut se caractériser par (Modigliani et Galian, 2001) :

- de la fièvre, d'intensité variable, qui est la plupart du temps le signe d'un épisode inflammatoire,
- une asthénie allant d'un simple sentiment de fatigue à l'effort jusqu'à une fatigue profonde,

- une anorexie, conséquence de la peur de l'alimentation en raison des douleurs abdominales post-prandiales et de la diarrhée qu'elle déclenche (Modigliani et Galian, 2001),
- un amaigrissement quasi constant lors des phases actives de la MC. Il résulte des restrictions alimentaires auxquelles s'ajoutent des phénomènes de malabsorption (nutriments, vitamines, minéraux...) dûs à l'altération de l'appareil digestif, engendrant une perte de poids et carences,
- un retard staturo-pondéral et pubertaire chez l'enfant et l'adolescent atteint de MC,
- une anémie ferriprive résultant des pertes de sang dans les selles et des carences alimentaires (Menecier, 2011).

## **7.2. Manifestations digestives**

Les manifestations digestives sont nombreuses, associées ou isolées, en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Elles sont révélatrices de la MC dans la majorité des cas.

### **7.2.1. Douleurs abdominales**

Les poussées se caractérisent par la présence fréquente de douleurs abdominales, dont la nature et la localisation sont révélatrices de la zone lésée. Les douleurs intestinales, de type colique, en barre, subaiguës ou chroniques, peuvent être associées ou non à un météorisme.

Elles précèdent et sont soulagées par l'émission de selles ou de gaz. Les douleurs de type grêlique sont intermittentes, post-prandiales, péri-ombilicales ou hypogastriques, associées à un ballonnement et à des borborygmes, et sont soulagées par l'émission de gaz. Le syndrome appendiculaire est caractérisé par une douleur lancinante et fixe, ainsi que la présence d'une masse au niveau de la fosse iliaque droite et de fièvre, et est le signe d'une inflammation importante ou d'un abcès (Orbie et Pamart, 2017).

### **7.2.2. Diarrhée**

La diarrhée est un symptôme fréquent dans 90 % des cas, et peut se présenter sous différentes formes au cours de l'évolution de la maladie. Une diarrhée chronique peut se manifester de manière insidieuse et prolongée (plus de 10 jours), avec 4 à 8 selles par jour qui sont liquides, fécales et parfois sanglantes, diurnes et nocturnes. Elle est souvent accompagnée de douleurs et d'une masse dans la fosse iliaque droite, ainsi que d'un syndrome fébrile, et peut donner lieu à un tableau pseudo-appendiculaire. Une diarrhée aiguë, plus ou moins fébrile, se caractérise par des émissions glairo-sanglantes associées à des selles liquides, des faux besoins, des épreintes et un ténesme, qui évoquent une colite ou une iléo-colite et sont traditionnellement associées à des douleurs abdominales et une altération de l'état général. Une diarrhée chronique hydro électrolytique peut être de nature moteur, sécrétoire ou exsudatif. Enfin, la présence de matières grasses dans les selles (stéatorrhée) indique un phénomène de malabsorption intestinal, qui peut être associé à une atteinte iléale longue ou à une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle due à la stase, à l'exception d'une résection chirurgicale (Orbie et Pamart, 2017).

### **7.2.3. Nausées, vomissements et douleurs gastriques**

Les nausées, vomissements traduisent souvent une complication tel qu'une hémorragie intestinale (20 % des cas) sous forme de rectorragies ou méléna d'abondance variable (Faïk et al., 1995).

## **7.3. Manifestations extra-digestives**

Les manifestations extra-intestinales au cours de la MC sont assez fréquentes et variables, survenant aussi bien en période de poussée que de quiescence de la maladie. Les manifestations articulaires restent les plus habituelles, suivies par les atteintes dermatologiques (Kradi et al., 2016).

### **7.3.1. Manifestations articulaires**

Les manifestations articulaires sont un symptôme fréquent chez les patients atteints de MC, touchant près de 25% d'entre eux. Ce phénomène est caractérisé par des arthralgies périphériques initiales, pouvant évoluer en arthrites aiguës douloureuses affectant principalement les articulations des coudes, des poignets et des chevilles. En outre, des arthrites

centrales telles que la spondylarthrite rhumatoïde ankylosante et la sacro-iliite peuvent également survenir et devenir persistantes malgré la mise en place d'un traitement (Dalibon 2015).

### **7.3.2. Manifestations dermatologiques**

Elles représentent une prévalence de près de 15% chez les patients atteints de MC, avec une prévalence accrue dans les formes coliques. Elles se manifestent sous forme d'atteintes cutanées, telles que l'érythème noueux (Erythema nodosum), le pyoderma gangrenosum (lésion ulcéralive) ou encore des ulcères aphteux (observés chez 10% des patients lors des poussées) (Dalibon, 2015).

### **7.3.3. Au niveau oculaire**

On observe une prévalence de 5% pour l'uvéite antérieure et, plus rarement, pour l'épisclérite dans les cas de MC. Après une colectomie, ces pathologies connaissent généralement une régression. La sévérité des lésions est directement liée au degré d'inflammation. Des cas de conjonctivite sont également signalés (Jentzer et al., 2016).

### **7.3.4. Atteintes hépato-biliaires**

La malnutrition chronique qui accompagne souvent la MC entraîne une fonte de la masse grasse, conduisant à une infiltration graisseuse du foie et à une hépatite par le biais de la néoglucogénèse. La survenue de l'hépatite chronique active, de cirrhose et de carcinome hépatique est plus fréquente chez les patients atteints de MC. La corticothérapie, souvent prescrite pour traiter cette pathologie, est en partie responsable de ces troubles hépatiques (Kradi et al., 2016).

### **7.3.5. Manifestations nutritionnelles**

Elles sont dues à une dénutrition due à une malabsorption et des pertes digestives, dont la fréquence est directement corrélée à la localisation des lésions au niveau de l'intestin grêle, qui est le lieu d'absorption des nutriments. Cette dénutrition se traduit par des carences protéiques et vitaminiques, notamment en vitamine B12 et en folates, qui contribuent à aggraver l'anémie liée aux pertes digestives. Des troubles de l'ostéosynthèse, tels que l'ostéopénie et l'ostéoporose, peuvent également survenir, en particulier en cas de pertes électrolytiques affectant le calcium, ce qui nécessite une surveillance attentive (Dalibon, 2015).

### 7.3.6. Accidents thrombo-emboliques

L'incidence des accidents thrombo-emboliques veineux est accrue chez les patients atteints de la MC, en partie en raison de l'hyperhomocystéinémie qui peut résulter d'une consommation de tabac, d'alcool et de café, ainsi que d'un déficit en vitamine B12 (Jentzer et al., 2016).

## 8. Évolution de la maladie de Crohn

La pathogenèse de la MC comprend trois types d'évolution de la maladie (Sindhu et al., 2021):

- le type inflammatoire : Elle reste confinée à la muqueuse et à la sous-muqueuse, les symptômes comprennent la douleur et la diarrhée due à une obstruction partielle, elle affecte 30% des patients,
- maladie fistulisante ou perforante : elle est prédominante chez les patients atteints d'iléite, elle touche 20 % des patients,
- inflammation transmurale : fistules intra-abdominales, elles sont produites par une inflammation transmurale agressive, qui s'aligne de la paroi intestinale malade à un organe voisin comme la vessie urinaire.

Au niveau microscopique des infiltrats inflammatoires autour des cryptes initient l'abrasion, l'ulcération de la muqueuse superficielle se produit par la suite. Après cela, les cellules inflammatoires commencent à atteindre les couches les plus profondes de la muqueuse et commencent à libérer des granulomes. Ces granulomes se diffusent dans les couches de la paroi intestinale et dans le mésentère et les ganglions lymphatiques régionaux. Des abcès sont formés au niveau des cryptes après infiltration de neutrophiles, conduisant à la destruction de la crypte et l'atrophie du côlon. Les lésions chroniques peuvent entraîner un émoussement villositaire dans l'intestin grêle (Rieder et al., 2013).

Au niveau macroscopique, une hyperhémie et un œdème de la muqueuse concernée sont les caractéristiques initiales, par la suite des taches rouges apparaissent résultantes de la présence d'ulcères superficiels et d'agrégations lymphoïdes. À un stade avancé, la muqueuse présente une apparence irrégulière, avec des zones profondes de taches rouges. Cette évolution

macroscopique donne à la muqueuse un aspect semblable à un pavé (Scharl et Rogler, 2014), la paroi intestinale s'épaissit, et la lumière commence à se rétrécir en raison de l'inflammation transmurale. En raison de l'ulcération profonde causée par cette inflammation, des fistules se forment, créant des passages anormaux entre différentes parties de l'intestin ou avec d'autres organes (Tozer et al., 2018).

## **9. Complications de la maladie de Crohn**

### **Abcès**

Les abcès intra-abdominaux ou pelviens surviennent chez 10 à 30 % des patients malades de Crohn. Un abcès est suspecté devant toute douleur abdominale fébrile, ou associée à un syndrome inflammatoire biologique intense. Il est mis en évidence par un scanner abdomino-pelvien fait en urgence (Klotz et al., 2015).

### **Fistules**

Les fistules sont les complications les plus fréquentes ; elles prennent naissance au niveau d'un abcès qui finit par s'ouvrir dans les organes voisins, les perforations intestinales exposant à un risque de péritonite aiguë (Dalibon 2015). La survenue de la forme fistulisante résulte de l'inflammation transmurale de la maladie de Crohn et progresse vers une forme sténosante dans près de 90 % des cas. Les formes fistulisantes sont plus fréquentes en cas d'atteinte du grêle (iléon). Elles sont le plus souvent mises en évidence par entéro-IRM. Les fistules peuvent être entéro-entérales, entéro-coliques, entéro-cutanées, entéro-vésicales, entéro-abdominales, entéro-gynécologiques (Klotz et al., 2015).

### **Sténose**

Les formes sténosantes sont le plus souvent observées dans les atteintes iléales, après une longue évolution inflammatoire. En cas d'atteinte iléale, le phénotype sténosant est observé dans 15 % des cas au diagnostic et dans 43 % au bout de 10 ans d'évolution (Klotz et al., 2015)

### **Occlusion intestinale**

L'occlusion intestinale aiguë est à craindre dans le cas d'une sténose d'un segment digestif (Jentzer et al., 2016).

**Cancer colorectal**

Le risque de cancer colorectal au cours des MC coliques augmente avec leur durée d'évolution, leur étendue, et l'existence d'antécédents familiaux de cancer colorectal.

Actuellement, on observe une réduction du risque de cancer colorectal, probablement en raison de la présence d'un meilleur contrôle de l'inflammation et une meilleure surveillance. Une coloscopie avec chromo-endoscopie et biopsies étagées est recommandée à partir de 8 ans d'évolution pour dépister la dysplasie précédant le cancer (Klotz et al., 2015).

**Lithiase**

Un risque accru de lithiase biliaire et rénale existe chez les patients atteints de MICI (Dalibon, 2015).

**Goitre**

De manière exceptionnelle, un goitre amyloïde est susceptible de se développer (Atienza, 2005).

**Lésions anopérinéales**

Elles sont fréquentes et graves, présentes chez 50 % des malades symptomatiques depuis 10 ans. Leur incidence augmente avec le caractère distal de l'atteinte intestinale ; elles signent une évolution plus sévère de cette maladie inflammatoire. L'atteinte rectale est un facteur de gravité important. Elles dégradent la qualité de vie du patient. Leur prise en charge est difficile. Leur traitement médico-chirurgical permet de préserver la continence anale et d'éviter, au maximum, la proctectomie. Elles se subdivisent en lésions primaires (pseudomarisques, pseudofissures, ulcérations, lésions cutanées granulomateuses, aphtes), secondaires, abcès et fistules anales, sténoses anorectales et cancers anorectaux (Atienza, 2005).

**Retard de croissance et anémie**

La dénutrition, le retard de croissance et l'anémie inflammatoire et/ou carencielle sont bien présentes chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, conséquences d'une malabsorption intestinale avec fuite des protéines (Jentzer et al., 2016).

### **Décès**

En général, la mortalité associée à la maladie de Crohn est relativement faible par rapport à d'autres maladies graves. Les patients atteints de MICI sur une longue durée peuvent être exposés à un risque de décès plus important par rapport à la population générale, en particulier les patients âgés (Follin-Arbelet al., 2023). Cependant, il est important de noter que certaines complications graves de la maladie de Crohn, telles que les occlusions intestinales, les perforations intestinales, les infections graves ou les cancers associés, peuvent entraîner une augmentation du risque de décès.

Il a été démontré que les patients atteints de MICI, en particulier la MC, qui sont socialement isolés, présentent un risque accru de décès prématuré, et prévenir l'isolement social pourrait constituer une approche prometteuse pour améliorer le pronostic des MICI (Chen et al., 2022).

L'évolution des schémas thérapeutiques a influencé et modifié l'évolution des MICI au cours des dernières années. Les effets des thérapies immunosuppressives sur la maladie sont reflétés par la variation des taux de mortalité, d'hospitalisation, de chirurgie, d'infection et d'apparition de cancers (Annese et al., 2016).

## **10. Classification de la maladie de Crohn**

Une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie de Crohn a permis de classer les patients en sous-populations sur la base du profil de la maladie, son activité et le traitement prolongé par corticostéroïdes ou immunosuppresseurs (Sandborn et al., 2002). La première classification internationale des MICI a été proposée à Rome en 1991, basée sur la distribution anatomique, les antécédents opératoires et les complications cliniques (inflammatoire, fistulisant ou sténotique). Elle a été remplacée en 1998 par la classification de Vienne proposée par le Congrès mondial de gastroentérologie, qui prend en compte l'âge d'apparition (A), la localisation de la maladie (L) et le comportement de la maladie (B) (Gasche et al., 2000). En 2005, la classification actuelle de Montréal a été proposée par le groupe de travail du Congrès mondial de gastroentérologie de Montréal. La classification de Montréal était essentiellement une révision de la classification de Vienne, qui a conservé les trois paramètres prédominants mais a apporté des modifications au sein de chacune de ces trois catégories (Spekhorst et al., 2014).

L'inconvénient majeur du système de classification actuel a été clairement identifié comme étant l'instabilité de l'étendue et du comportement de la maladie au fil du temps, soulignant la nature dynamique des maladies inflammatoires de l'intestin (Gajendran et al., 2018).

Le développement clinique de médicaments susceptibles d'être appliqués au traitement de la maladie de Crohn exige que des essais adéquats et bien contrôlés soient menés pour démontrer leur innocuité et leur efficacité. Pour cela, un certain nombre d'instruments spécifiques à la maladie ont été créés afin de mesurer son activité clinique, endoscopique et histologique (Sandborn et al., 2002).

Dans le but de mesurer l'activité clinique de la maladie, les chercheurs ont mis au point un instrument de mesure de la sévérité appelé : l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI), il est déterminé par huit variables : le nombre de selles liquides, l'importance des douleurs abdominales, le bien-être général, l'apparition de symptômes extra-intestinaux, la nécessité de recourir à des médicaments, le besoin de médicaments antidiarrhéiques, la présence de masses abdominales, l'hématocrite et le poids corporel (tableau II). Par la suite, les investigateurs ont arbitrairement désigné les scores CDAI de 150 à 219 pour une maladie légèrement active, et de 220-450 comme une maladie modérément active, le calcul du score CDAI est basé en partie sur un journal des symptômes tenu par le patient pendant 7 jours avant l'évaluation.

**Tableau II** : Tableau récapitulatif des critères pris en compte dans la mesure du CDAI.

(Crohn Disease Activity Index ou indice de Best 1971). CDAI <150 : maladie quiescente ; CDAI > 450 maladie sévère (Faure, 2009).

<b>1. Nombres de selles liquides ou très molles :</b>	[ ] [ ] [ ] [ ] × 2 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>2. Douleurs abdominales :</b> (0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)	[ ] [ ] [ ] × 5 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>3. Bien-être général :</b> (0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais) ; 4 = très mauvais)	[ ] [ ] [ ] × 7 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>4. Autres éléments liés à la maladie :</b> Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présents :	[ ] [ ] × 20 = [ ] [ ] [ ] [ ]
- arthrite, arthralgie	- fissure, fistule, abcès anal ou péri-rectal
- iritis, uvéite	- autre fistule
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,	- fièvre > 38 °C dans la dernière semaine
- stomatite aphteuse	
<b>5. Prise d'anti-diarrhéiques :</b> (0 = non ; 1 = oui)	[ ] [ ] × 30 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>6. Masse abdominale :</b> (0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)	[ ] [ ] × 10 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>7. Hématocrite :</b> Hématocrite = [ ] [ ] [ ] %	
Ajouter ou soustraire selon le signe :	Hommes : 47 – Hte = [ ] [ ] [ ]
	Femmes : 42 – Hte = [ ] [ ] [ ]
	× 6 = [ ] [ ] [ ]
<b>8. Poids :</b>	
Poids théorique* [ ] [ ] [ ] [ ] – Poids actuel [ ] [ ] [ ] [ ]	× 100 = [ ] [ ] [ ] × 1 = [ ] [ ] [ ]
Poids théorique* [ ] [ ] [ ] [ ]	
<b>Total</b>	<b>CDAI = [ ] [ ] [ ] [ ]</b>

D'autres mesures d'activité de la maladie ont été proposées, notamment l'indice de Harvey Bradshaw (également appelé "indice simple"), l'indice de l'Organisation mondiale de gastroentérologie (OMGE) et l'indice de Cape Town. ; Ces 4 indices "cliniques" validés sont tous en corrélation les uns avec les autres, cependant l'indice van Hees ou indice hollandais est un indice clinique et de laboratoire qui a également été validé, mais présente une faible corrélation avec les autres, probablement en raison de l'intégration importante d'éléments de

laboratoire. Le CDAI est l'indice clinique le plus fréquemment utilisé pour les patients atteints de la MC à prédominance inflammatoire (symptômes de diarrhée et de douleurs abdominales) (Sandborn et al., 2002). Néanmoins, ces calculs sont complexes, longs et peu pratiques.

L'indice Harvey-Bradshaw (HBI) ou "simple index" est une alternative simplifiée, conçu pour faciliter la collecte et le calcul des données. La simplicité du HBI par rapport au CDAI le rend plus approprié pour une utilisation dans les essais cliniques, où les ressources pour des évaluations complexes des patients sont limitées, le HBI peut être plus propice à un suivi à long terme et pourrait donc également être utilisé dans la pratique clinique (Vermeire et al., 2010).

D'autre part, le CDAI n'est pas un instrument approprié pour évaluer l'activité des fistules entéro-cutanées abdominales ou périanales. C'est pourquoi les chercheurs ont proposé un autre indice permettant de mesurer la gravité de la maladie de Crohn périanale appelé indice d'activité de la maladie périanale (PDAI), qui comprends 5 éléments : l'écoulement, la douleurs la restriction de l'activité sexuelle, le type de maladie périanale et le degré de gravité de la maladie. Chaque catégorie est évaluée sur une échelle de Likert en 5 points allant de l'absence de symptômes (score de 0) à des symptômes sévères (score de 4) (Sandborn et al., 2002).

Pour la mesure de l'activité endoscopique de la maladie, l'indice endoscopique de sévérité de la MC (CDEIS) a été développé, il est utilisé comme critère d'évaluation secondaire dans des essais cliniques afin de montrer l'efficacité d'un traitement, il est également utilisé afin d'évaluer la cicatrisation endoscopique et pour décrire la récurrence endoscopique dans l'iléon néo terminal. Ses scores vont de 0 à 44 (Sandborn et al., 2002).

Afin de mesurer l'activité histologique de la MC, deux indices ont été utilisés. Le système de notation des anomalies histologiques dans les échantillons de biopsie de la muqueuse a été utilisé pour démontrer la guérison histologique chez les patients traités par certains médicaments (Sandborn et al., 2002).

L'indice de Lémann (LI) est un nouveau système de notation permettant de quantifier les dommages globaux du tube digestif causés par la MC sur une période donnée (Pariante et al., 2015). L'évolution de l'indice LI peut être utilisée pour classer les patients en types agressifs, indolent ou répondant au traitement (Bhattacharya et al., 2016).

De nombreuses études tentent d'établir une corrélation entre les résultats de l'IRM avec l'activité et la sévérité de la MC. Plusieurs indices radiologiques ont été décrits pour évaluer l'activité et la sévérité de la maladie. L'un des plus connus est l'indice d'activité par résonance magnétique (MaRIA), créé par Rimola et al et validé par eux-mêmes en 2011, montrant une corrélation optimale avec l'indice endoscopique de Sévérité (CDEIS) (Pous-Serrano et al., 2019).

## **11. Signes biologiques**

### **11.1 Biomarqueurs de l'inflammation**

#### **11.1.1. Calprotectine fécale**

La calprotectine est une protéine produite par les polynucléaires neutrophiles, elle est de 36 kDa fixant le calcium et le zinc. Elle représente environ 60 % des protéines solubles dans le cytosol. Elle est stable et peut être mesurée facilement à partir de quelques grammes de selles conservées à température ambiante pendant plusieurs heures (Stríz et Trebichavský, 2004). Elle est produite par les neutrophiles, qui sont des cellules immunitaires présentes dans les tissus enflammés ce qui fait d'elle le témoin d'une inflammation tissulaire. Il s'agit d'un biomarqueur utile au moment du diagnostic pour faire la distinction entre une MICI et un trouble fonctionnel intestinal (TFI), tant chez l'adulte que chez l'enfant, un taux supérieur à 200 mg/kg est retrouvée chez les patients atteints de MC, signe d'une inflammation active (Roblin et al., 2014).

#### **11.1.2. C-réactive protéine (CRP)**

Il s'agit d'une protéine de phase aiguë de l'inflammation (APP), elle est sous forme pentamérique de 125,5 kD, sa production se fait presque exclusivement dans le foie par les hépatocytes en réponse à la stimulation par les cytokines IL-6, TNF- $\alpha$  et IL-1- $\beta$  provenant du site de l'inflammation. Sa courte demi-vie rend la CRP un marqueur précieux pour détecter et suivre l'activité de la MC. Les niveaux sériques de la CRP dans la MC sont bien corrélés avec l'activité de la maladie et avec d'autres marqueurs de l'inflammation tels que l'amyloïde sérique, l'IL-6 et la calprotectine fécale.

La CRP est un marqueur précieux pour prédire l'issue de certaines maladies telles que la maladie coronarienne et les malignités hématologiques. Une CRP élevée (> 45 mg/L) chez

les patients atteints de MICI prédit avec une grande certitude la nécessité de colectomie reflétant une inflammation grave et incontrôlable dans l'intestin. La CRP est un marqueur de l'inflammation qui augmente dans le sérum des patients en poussée aiguë de MICI notamment dans la MC (Vermeire et al., 2004).

## **11.2 Biomarqueurs immunologiques**

### **11.2.1. Auto-anticorps anti- ASCA /ANCA**

Les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont connus pour leur utilité diagnostique. La présence des ASCA dans le sérum des patients atteints de MC est très fréquente. En revanche, les ANCA présents dans plusieurs maladies auto-immunes, sont peu fréquents au cours de la MC. Ainsi un profil ASCA+/ANCA- a une spécificité de plus de 90 % et une sensibilité d'environ 50 % pour la MC (Jentzer et al., 2016).

### **11.2.2. Anticorps anti-OmpC**

La porine OmpC est une protéine transmembranaire qui est exprimée dans la membrane externe de la bactérie *Escherichia coli*. Cette protéine est composée de 16 brins de feuillet bêta qui sont arrangés en une forme de tonneau, créant un pore central à travers la membrane. Elle est connue pour sa capacité à former des canaux ioniques qui permettent le transport sélectif de molécules à travers la membrane externe de la bactérie

Des études ont suggéré que la présence d'anticorps ciblant la porine OmpC pourrait être associée à la MC chez certains patients. Cette association est possiblement due à sa capacité d'agir comme un antigène et de déclencher une réponse immunitaire inappropriée chez ces patients. Les anticorps dirigés contre la porine OmpC pourraient alors causer une inflammation chronique de la muqueuse intestinale, conduisant aux symptômes de la MC (Benkhadra et Humbel, 2008).

### **11.2.3. Anticorps anti-CBir1**

La protéine CBir1, également connue sous le nom de flagelline bactérienne, est une protéine constitutive du flagelle bactérien qui est exprimée par de nombreuses bactéries

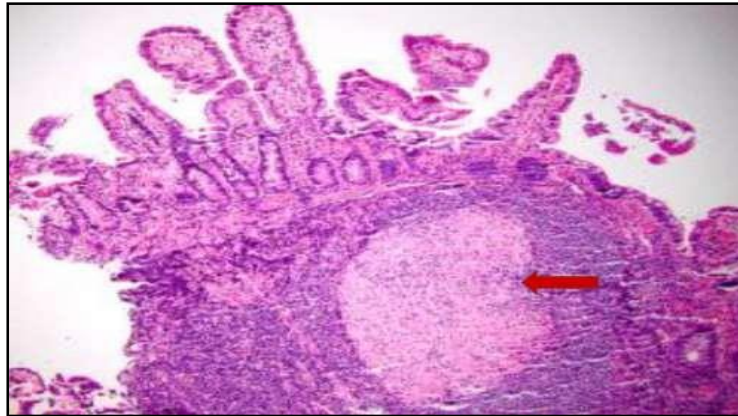
pathogènes, y compris certaines souches d'*Escherichia coli*. Cette protéine est impliquée dans la motilité bactérienne et est capable de déclencher une réponse immunitaire chez l'hôte.

Dans la MC, des études ont suggéré que la présence d'anticorps dirigés contre la protéine CBir1 pourrait être associée à la maladie. Cette association est possiblement due au fait que la protéine CBir1 est reconnue comme un antigène par le système immunitaire de l'hôte, déclenchant ainsi une réponse immunitaire inappropriée qui peut conduire à une inflammation chronique de la muqueuse intestinale et aux symptômes de la MC. Des études ont montré que les niveaux d'anticorps dirigés contre la protéine CBir1 étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de la MC que chez les individus sains.

De plus, certains chercheurs ont suggéré que la quantité d'anticorps anti-CBir1 présents dans le sang d'un patient peut être utilisée pour prédire la sévérité de la maladie (Benkhadra et Humbel, 2008).

### **11.3. Anatomopathologie**

L'analyse histologique des biopsies permet le plus souvent de confirmer le diagnostic devant la présence d'un infiltrat diffus trans-muqueux lympho-plasmocytaire associé à des ulcérations larges et fissuraires, des cryptites et abcès cryptiques, des lymphangiectasies, et une inflammation périvasculaire. La présence d'une plasmocytose basale a une bonne valeur prédictive positive de MICI à la phase précoce. L'élément histologique pathognomonique de la MC est la présence de granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse. Ce granulome n'est jamais présent au cours de la RCH et pose définitivement le diagnostic de MC (figure 5) (Klotz et al., 2015).



**Figure 5 :** Observation microscopique (GX40) de la muqueuse colique atteinte de la maladie de Crohn en état d'activité : La présence de granulome épithélioïde et gigancocellulaire sans nécrose caséuse (représenté par la flèche) sur l'image à droite est un signe évocateur d'une maladie de Crohn en poussée (Klotz et al., 2015).

## 12. Diagnostics

Le bilan diagnostique de la MC est généralement établi sur la base des symptômes présentés, des résultats physiques et des anomalies des analyses biologiques de routine.

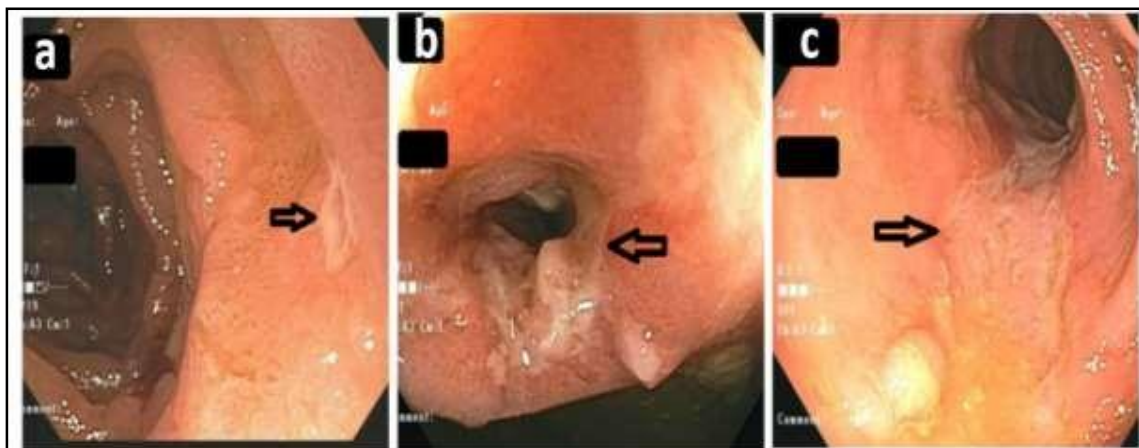
Les principales caractéristiques permettant de diagnostiquer la MC consistent à la combinaison des résultats radiographiques, endoscopiques et pathologiques démontrant des caractéristiques focales, asymétriques, transmuraux ou granulomateux. Il est important de prendre en compte les autres maladies qui peuvent ressembler à la MC. D'autres analyses sérologiques sont devenues des tests complémentaires pour aider au diagnostic de la MC, incluant la recherche ASCA, les ANCA, les anticorps dirigés contre CBir1 et OmpC (Gajendran et al., 2018).

### 12.1. Examens endoscopiques

Il s'agit d'un examen de la partie la plus interne du tube digestif, réalisé à l'aide d'un minuscule tuyau en plastique appelé endoscope ; Il se compose d'une lumière et d'une lentille de caméra à l'extrémité. Des biopsies peuvent également être prélevées à des fins d'examen (Sindhu et al., 2021).

L'endoscopie digestive haute ou basse (coloscopie) est systématiquement utilisée pour confirmer le diagnostic de la MC, évaluer la localisation de la maladie et prélever des tissus en vue d'une évaluation pathologique (Schwartz et al., 2015). L'iléocoloscopie reste l'examen de référence pour le diagnostic de la MC (Roda et al., 2020).

L'aspect endoscopique de la MC est très variable et évolue en fonction de l'activité et de la durée de la maladie ; Dans la forme légère et précoce de la MC, la muqueuse semble normale à l'endoscopie où de petits ulcères aphteux perforés sont souvent observés (Figure 6a). Dans le cas d'une maladie modérée, les ulcères aphteux se regroupent en ulcères plus larges (Figure 6b), qui peuvent prendre l'aspect d'une étoile (ulcères stellaires). Au fur et à mesure que la maladie s'aggrave, l'œdème et les lésions sous-muqueuses peuvent donner un aspect de pavé à la muqueuse, ce qui est plus fréquent dans la MC que dans la RCH. Les patients atteints d'une forme grave de la maladie peuvent présenter de grands ulcères serpiginoux, linéaires et profonds (Figure 6c). La colite de la MC peut ne pas être distinguée de la RCH à l'endoscopie et peut présenter des zones de transition qui sont complètement normales à l'endoscopie et en histologie. L'endoscopie a également un rôle thérapeutique dans la dilatation des sténoses, en particulier chez les patients qui présentent de courtes sténoses anastomotiques post-chirurgicales (inférieur à 4 cm) (Ajlouni et al., 2007 ; Hashash et Binion, 2016).



**Figure 6 :** Imageries issues des examens endoscopiques chez des patients MC. a. Endoscopie supérieure, la flèche désigne un ulcère représentant une MC duodénale ; b. Images de coloscopie montrant la MC iléo-caecale ; c. Images de coloscopie montrant une colite MC dans le côlon descendant (Gajendran et al., 2018).

## **12.2. Examens biologiques**

### **12.2.1. Sérologie**

Il s'agit de mesurer le nombre de globules rouges dans l'organisme, car une perte de sang peut entraîner une anémie. Il permet également de contrôler les taux élevés de globules blancs, qui indiquent la présence d'une infection dans l'organisme. D'autres tests permettront de vérifier la présence d'anticorps particuliers. Les résultats obtenus à partir des analyses de sang seront utilisés par le médecin pour diagnostiquer la maladie et prescrire des médicaments adéquats (Sindhu et al., 2021).

Les examens sanguins initiaux comprennent une numération sanguine complète, un bilan métabolique de base, une vitesse de sédimentation érythrocytaire (ESR), la CRP, les tests de la fonction hépatique, les études sur le fer, les taux de vitamine B12 et de vitamine D. La numération sanguine révèle souvent la présence d'une anémie chez les patients atteints de la MC. Les étiologies les plus courantes de l'anémie dans la MC sont la carence en fer, l'anémie due à une maladie chronique et la carence en vitamine B12 (Ward et al., 2015). La CRP est un indice de laboratoire très sensible, similaire à l'ESR, qui est utilisé pour surveiller la réponse aux traitements, prédire l'évolution de la maladie et classer les sous- groupes de patients (Chang et al., 2015).

### **12.2.2. Etude des selles**

En cas d'infection parasitaire ou bactérienne, des analyses de selles sont effectuées (Sindhu et al., 2021). La présence de biomarqueurs fécaux dérivés des neutrophiles (calprotectine et lactoferrine) est un excellent moyen de détecter les informations intestinales. Ils sont en étroite corrélation avec l'activité endoscopique de la MC et permettent un suivi en série de l'activité de la maladie et de la réussite du traitement, et peuvent même servir à prédire une rechute clinique ou une rémission durable. En cas de diarrhée, les selles doivent être analysées pour rechercher des agents pathogènes entériques, des ovules, des parasites, et toxines, exemple la toxine de *Clostridium difficile* (Mylonaki et al., 2004 ; Ananthakrishnan et al., 2010).

### 12.3. Examens histologiques

L'examen histologique des échantillons de biopsies endoscopiques est la technique de référence pour confirmer le diagnostic de la maladie de Crohn et pour le diagnostic différentiel (de la RCH et d'autres formes de colite non liées à la MC, en particulier les formes infectieuses). Bien qu'il n'y ait pas de caractéristiques histologiques spécifiques à la MC, les caractéristiques microscopiques typiques qui permettent de poser le diagnostic de la MC sont : une irrégularité focale de la crypte (distorsion discontinue de la crypte), des granulomes (non liés à une lésion de la crypte) et une architecture villositaire irrégulière (dans l'iléon terminal) (Roda et al., 2020).

### 12.4. Examens radiologiques

Bien que l'endoscopie soit l'examen de référence pour l'évaluation des patients atteints de la MC, un diagnostic correct nécessite des examens radiologiques pour définir l'étendue et le stade de la maladie et surtout pour diagnostiquer les complications transmuraux, y compris les fistules les abcès et les phlegmons (Schiavone et Romano, 2015).

Le diagnostic de la MC peut être établi par radiographie de contraste (lavement baryté à l'air, suivi de l'intestin grêle, entérocluse), tomographie ou résonance magnétique (IRM) (Stange et al., 2006).

Les radiographies simples jouent toujours un rôle clé en tant qu'outil d'imagerie de première ligne pour la MC dans la détection de la dilatation de l'intestin, l'obstruction, la perforation et l'épaississement de la paroi intestinale. Les principaux avantages des radiographies sont la disponibilité, le faible coût et la faible exposition aux radiations. Cependant, leur utilisation dans l'évaluation de l'abdomen aigu n'est pas toujours évidente et est de plus en plus remplacée par l'ultrasonographie (échographie) (US) et la tomographie (CT) (Laméris et al., 2009).

Une radiographie abdominale plane et verticale doit être le premier examen d'imagerie chez les patients gravement malades en cas de suspicion de perforation. Elle est moins sensible que la tomographie et ne joue aucun rôle dans l'évaluation des présentations cliniques non urgentes car elle ne peut pas évaluer de manière adéquate la distribution ou l'activité de la maladie (Stapakis et Thickman, 1992).

### **12.5. Echographie**

Elle est utilisée plus fréquemment en Europe pour l'imagerie de l'intestin grêle. L'ultrasons pour les MICI nécessite des sondes linéaires à haute fréquence (5-17 Hz) pour fournir une meilleure résolution spatiale de la paroi intestinale pour évaluer le diamètre de la paroi et la différenciation de ses couches.

L'échographie Doppler couleur et l'échographie améliorée par contraste fournissent des informations plus détaillées sur la vascularisation murale et extra-intestinale chez les patients atteints de la MC (Strobel et al., 2011).

La caractéristique échographique la plus fiable de la MC est l'augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale (4 à 3 mm). L'échographie ne peut pas fournir un examen continu et complet de l'intestin grêle et du gros intestin ; Il est difficile de visualiser les flexions coliques, le rectum et la région anale à l'aide de l'échographie (Gajendran et al., 2018).

### **12.6. Tomodensitométrie**

L'entérographie abdominale par tomodensitométrie est l'examen radiologique de première intention le plus utilisé pour l'évaluation de la MC de l'intestin grêle, avec une sensibilité de 95,2% (Siddiki et al., 2009). La tomodensitométrie de l'abdomen et du bassin nécessite l'administration intraveineuse de produits de contraste afin de visualiser l'intestin grêle et le côlon. La principale limite de la tomodensitométrie est l'exposition aux radiations. Les variables tomodensitométriques associées à l'inflammation comprennent le rehaussement de la muqueuse, l'épaisseur de la paroi, le signe du peigne et la présence de ganglions lymphatiques hypertrophiés (Chiorean et al., 2007). L'épaisseur de la paroi colique au scanner est en corrélation avec la présence d'ulcération, de MC active, de pseudo-polypes et de fistules à l'endoscopie, tandis que l'augmentation de la vascularisation est en corrélation avec l'inflammation de la muqueuse (Andersen et al., 2006).

### **12.7. IRM**

La tomodensitométrie (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont actuellement indiquées, la sensibilité et la spécificité diagnostiques de ces deux méthodes sont similaires et présentent certaines limites ; Elle est largement utilisée et le temps d'exécution est court, alors que l'IRM est beaucoup moins répandue et nécessite plus de temps d'exécution (Schiavone et Romano 2015).

En pratique clinique, l'IRM est une modalité d'imagerie utile pour évaluer la colite de la MC après une coloscopie incomplète, chez les patients qui ne nécessitent pas de biopsie, chez ceux qui présentent des comorbidités sévères et dans les cas où des complications extraluminales sont suspectées (Koh et al., 2001 ; Rimola et al., 2011). Les variables observées à L'IRM, associées à l'inflammation comprennent la présence d'un épaissement et d'un rehaussement de la paroi, d'œdème, d'ulcères, d'étranglement des fractures et d'hypertrophie des ganglions lymphatiques (Gourtsoyiannis et al., 2006). La précision diagnostique de l'entérographie/entérocluse par résonance magnétique est similaire à celle de la tomodensitométrie et évite également l'exposition aux rayonnements ionisants. L'utilisation d'un produit de contraste intraveineux permet d'évaluer le rehaussement de la paroi de l'intestin et des vaisseaux mésentériques. Les limites de l'IRM sont la disponibilité limitée, le fait qu'elle prenne plus de temps et qu'elle soit plus chère que la tomodensitométrie (Gajendran et al., 2018).

### **13. Traitements disponibles**

#### **13.1. Corticostéroïdes**

Ils sont incontournables dans le traitement de la MC. Ils agissent en migrant passivement à travers les membranes cellulaires, puis se fixent sur des récepteurs spécifiques aux glucocorticoïdes (GCR). Par la suite, cet ensemble ligand-récepteur migre à l'intérieur du noyau cellulaire afin d'interagir avec les GRE (éléments de réponse aux glucocorticoïdes) ou les nGRE (éléments de réponse négative aux glucocorticoïdes) présents sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Dans le premier cas, il activerait la transcription de gènes codant à des protéines anti-inflammatoires (lipocortine, IL-10, IK $\beta$ ) tandis que la fixation sur les nGRE inhiberait la synthèse de protéines pro-inflammatoires. Les corticoïdes peuvent également avoir une action transcriptionnelle indirecte : le complexe ligand-récepteur ne se fixe pas à l'ADN, mais sur des facteurs de transcription provoquant leur inhibition et donc agissent par une répression des gènes cibles (Reyt, 2019).

#### **13.2. Immunosuppresseurs**

Notamment les thiopurines et le méthotrexate, devraient être réservés à la thérapie d'entretien de la MC. Plusieurs études ont montré que l'utilisation de thiopurines réduit le recours à la chirurgie et peut contribuer au maintien de la remission.

Cependant, deux études sur la maladie de Crohn précoce n'ont pas montré que l'azathioprine avait un potentiel de modification de la maladie (Cosnes et al., 2013 ; Panés et al., 2013). Par ailleurs, ces médicaments sont associés à un risque accru de malignités, telles que le lymphome, les cancers de la peau non-mélanome, les troubles myéloïdes et les cancers des voies urinaires.

Il est recommandé d'utiliser les thiopurines avec prudence chez les jeunes de moins de 35 ans et chez les personnes âgées qui présentent un risque accru de développer une malignité. Bien que le méthotrexate soit efficace, il est sous-utilisé dans la MC en raison de sa contre-indication chez les femmes enceintes et du fait que cette maladie affecte principalement les jeunes. Cependant, en raison d'un rapport bénéfice-risque favorable, le méthotrexate est de plus en plus utilisé en monothérapie ou en association pour traiter la MC, bien que son efficacité en association nécessite des investigations supplémentaires (Torres et al., 2017).

### **13.3. 5-aminosalicylates (5-ASA)**

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont des anti-inflammatoires intestinaux à action locale directe. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ils n'inhibent pas les cyclo-oxygénases mais activent le récepteur PPAR- $\gamma$  responsable de la prolifération et de l'apoptose des entérocytes.

Ces médicaments sont bien tolérés, mais des effets indésirables de types nausées, vomissements et diarrhées ont été rapportés. Il est recommandé d'effectuer un contrôle de l'hémogramme, inhibition de l'absorption de l'acide folique et des enzymes hépatiques avant et pendant le traitement. La fonction rénale doit aussi être surveillée (créatinémie, protéinurie) (Reyt, 2019).

### **13.4. Anticorps anti-TNF $\alpha$**

Le TNF $\alpha$ , facteur de la nécrose tumorale, est une cytokine amplement impliquée dans les phases aiguës de la réaction inflammatoire. Sous forme soluble, il est sécrété par les cellules épithéliales et les leucocytes, en réponse à une lésion, une infection ou une inflammation, mais subsiste aussi à la surface des membranes cellulaires. Il interagit avec des récepteurs spécifiques, TNFR-1 et TNFR-2, aboutissant à l'apoptose ou la nécrose.

Les anticorps anti-TNF $\alpha$  sont des médicaments capables de se fixer au facteur de la nécrose tumorale (soluble ou membranaire) et d'en inhiber son action. Ils ont, par ailleurs, une action cytotoxique vis-à-vis des cellules exprimant le TNF $\alpha$  membranaire. Le risque de développer une infection est élevé et doit être attentivement surveillé (avant, pendant et jusqu'à quatre mois après l'arrêt du traitement et l'élimination complète du médicament). Un examen complet est réalisé à l'instauration du traitement pour déceler une infection tuberculeuse active ou latente, mais aussi chez les porteurs chroniques de l'hépatite B, afin d'éviter une réactivation de ces pathologies. Des douleurs musculosquelettiques, céphalées, vertiges et hypertension ont été fréquemment rapportés (Reyt, 2019).

### **13.5. Chirurgie**

Les patients atteints de maladies médicales réfractaires qui développent des complications (abcès ou malignité) ou qui ne tolèrent pas la thérapie médicale, ou les deux, sont candidats à une intervention chirurgicale. De même, les patients présentant des symptômes obstructifs et aucune preuve d'inflammation ne bénéficient pas des médicaments anti-inflammatoires et pourraient donc nécessiter une résection chirurgicale. Occasionnellement, une maladie colique grave, combinée à une sepsie périnéale, justifie une diversion colique pour le contrôle des symptômes avant que la thérapie anti-TNF puisse être utilisée en toute sécurité. La décision d'opérer doit être discutée au sein d'une équipe multidisciplinaire et doit inclure une imagerie préopératoire appropriée, un conseil aux patients, une optimisation de l'état nutritionnel et une prophylaxie contre les événements thromboemboliques. Les avancées en matière de chirurgie peu invasive sont adoptées dans la prise en charge de la MC, permettant des séjours hospitaliers plus courts, des temps de récupération plus rapides et de meilleurs résultats esthétiques permettant une amélioration significative de la qualité de vie à 1 mois de l'intervention (Torres et al., 2017).

### **13.6. Régime alimentaire**

Aucun consensus n'a été établi au sujet des aliments protecteurs et délétères sur les poussées de la MC. Bien que le poisson et les fibres végétales aient, semble-t-il, un effet bénéfique et que les viandes rouges et le sucre puissent avoir un impact néfaste, chaque patient est invité à identifier lui-même les aliments qui lui sont le plus profitables (Reyt, 2019).

Cependant le soutien nutritionnel est un élément clé dans la prise en charge des patients atteints de la MC, présentant une perte de poids ou une malnutrition, ainsi qu'avant une intervention chirurgicale. Chez les enfants atteints de la MC, une nutrition entérale exclusive est recommandée en tant que traitement de première intention pour induire une rémission (Torres et al., 2017).

**Chapitre II :**  
**IMMUNOLOGIE DE LA**  
**MALADIE DE CROHN**

**Chapitre II : IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN****1. Le système immunitaire associé à la muqueuse intestinale**

La muqueuse intestinale subit une exposition constante à des stimuli antigéniques intenses, provenant de sources alimentaires, bactériennes, virales ou parasitaires. Cette exposition est contrée par des mécanismes de défense non spécifiques tels que la présence d'un épithélium rapidement renouvelé, des sécrétions digestives, une flore saprophyte, et un système immunitaire complexe appelé système lymphoïde associé à l'intestin (GALT).

Le GALT est divisé en deux compartiments, à savoir un compartiment effecteur composé de lymphocytes T matures et de plasmocytes dispersés dans la muqueuse intestinale, et un compartiment réservoir de précurseurs représenté par les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques. Ces deux compartiments, qui sont liés par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, engendrent une masse lymphoïde considérable qui est supérieure à celle de tous les autres organes lymphoïdes combinés (Chang, 2020).

Le système immunitaire associé à l'intestin exerce une double fonction de protection et de régulation, des mécanismes régulateurs permettent de limiter la réponse immunitaire aux nombreux antigènes non pathogènes présents dans la lumière intestinale, en vue d'éviter une réponse excessive ou inappropriée (Cerf-Bensussan et Guy-Grand., 1993).

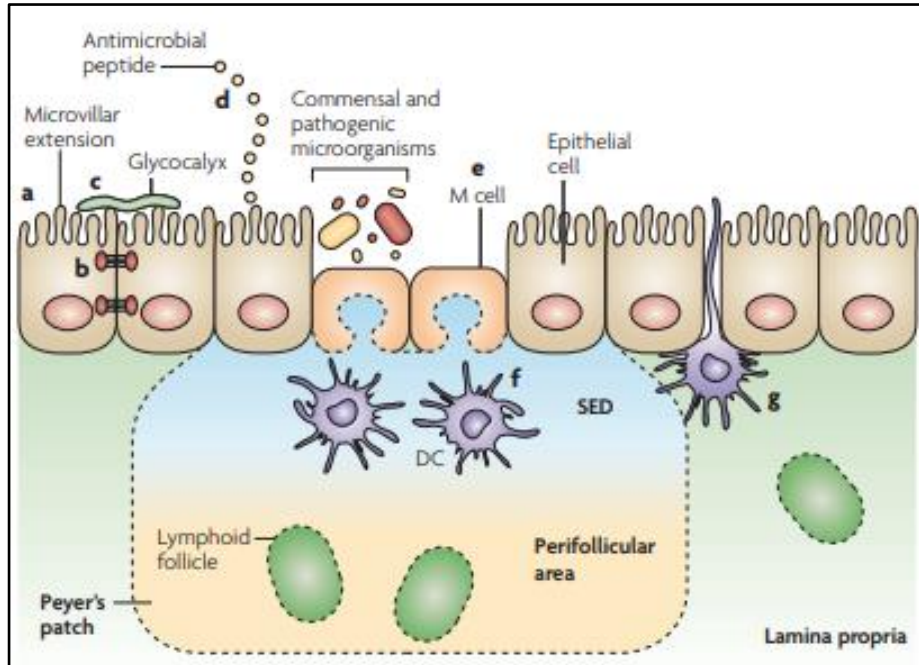
Le système immunitaire muqueux facilite un environnement principalement anti-inflammatoire par la régulation négative active des réponses immunitaires (Chang, 2020).

**2. La barrière épithéliale dans la MC****2.1. Structure et fonctions de la barrière épithéliale intestinale**

La muqueuse intestinale est une surface qui s'étend sur environ 100 m<sup>2</sup> et est recouverte d'une monocouche de cellules épithéliales intestinales (CEI) formant une barrière physique entre la lumière intestinale et le tissu conjonctif de l'hôte (Artis, 2008).

L'épithélium intestinal est un tissu dynamique et complexe organisé en invaginations (cryptes de Lieberkühn) et protubérances (villosités). Il présente de nombreuses adaptations physiques qui lui permettent de séparer le tissu conjonctif de l'hôte avec son l'environnement comme le montre la figure 7 ; Les jonctions serrées intercellulaires empêchent le trafic para-cellulaire et sont associées à des microvillosités riches en actine qui forment une bordure en brosse à la surface apicale de l'épithélium, empêchant ainsi l'attachement et l'invasion microbienne (Shen et Turner., 2006). Cette barrière

physique est renforcée par de nombreuses adaptations biochimiques telles qu'un glycocalyx formé par la sécrétion d'une couche riche en mucines fortement glycosylées par les cellules de gobelets. Ensemble, ces éléments forment une couche visqueuse et relativement imperméable sur la surface apicale de l'épithélium (Sansonetti, 2004).



**Figure 7 :** Schéma représentant l'organisation de la barrière épithéliale intestinale. Les cellules épithéliales simples et colonnaires présentent des adaptations physiques et biochimiques pour maintenir l'intégrité de la barrière, notamment des extensions microvillositaires riches en actine (a), des jonctions serrées entre les cellules épithéliales (b), des mucines attachées à la surface apicale qui forment un glycocalyx (c) et la production de divers peptides antimicrobiens (d). Des cellules épithéliales intestinales spécialisées appelées cellules M (microplis) recouvrent les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes. Les cellules M sécrètent moins de mucine et ont des surfaces apicales et basolatérales modifiées (e) pour favoriser la capture et le transport du contenu luminal vers les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles qui habitent le dôme sous-épithélial (SED) des plaques de Peyer et des follicules lymphoïdes (f). Des populations spécialisées de cellules dendritiques (CD) peuvent également étendre des dendrites entre les jonctions serrées des cellules épithéliales intestinales (g) (Artis, 2008).

Les principales fonctions de l'épithélium intestinal sont de faciliter l'absorption des nutriments, d'agir comme une barrière physique contre le contenu de la lumière intestinale et de répondre aux signaux provenant du microbiote intestinal et du système immunitaire. Elle est organisée en une couche de cellules épithéliales étroitement liées par des jonctions serrées. L'épithélium intestinal répond aux signaux provenant du microbiote intestinal et du système immunitaire pour maintenir

l'homéostasie de l'environnement intestinal (Chang, 2020). En effet, en plus de l'exposition constante aux antigènes alimentaires et environnementaux, l'intestin adulte est colonisé par environ  $10^{14}$  bactéries commensales formant l'un des habitats microbiens les plus denses connus en biologie.

La barrière épithéliale à l'état sain est étroitement organisée afin de rester immunologiquement insensibles aux bactéries commensales tout en conservant leur capacité à répondre à un défi pathogène (Artis, 2008). Comme cela est illustré dans la figure 8.

Les cellules souches intestinales résident à la base des cryptes et donnent naissance à toutes les cellules absorbantes et sécrétrices qui composent la couche épithéliale.

Les cellules caliciformes (cellules de gobelet) produisent une couche de mucus qui réduit l'exposition des cellules épithéliales intestinales au microbiote (Pullan et al., 1994). Les cellules de Paneth produisent des peptides antimicrobiens (AMP).

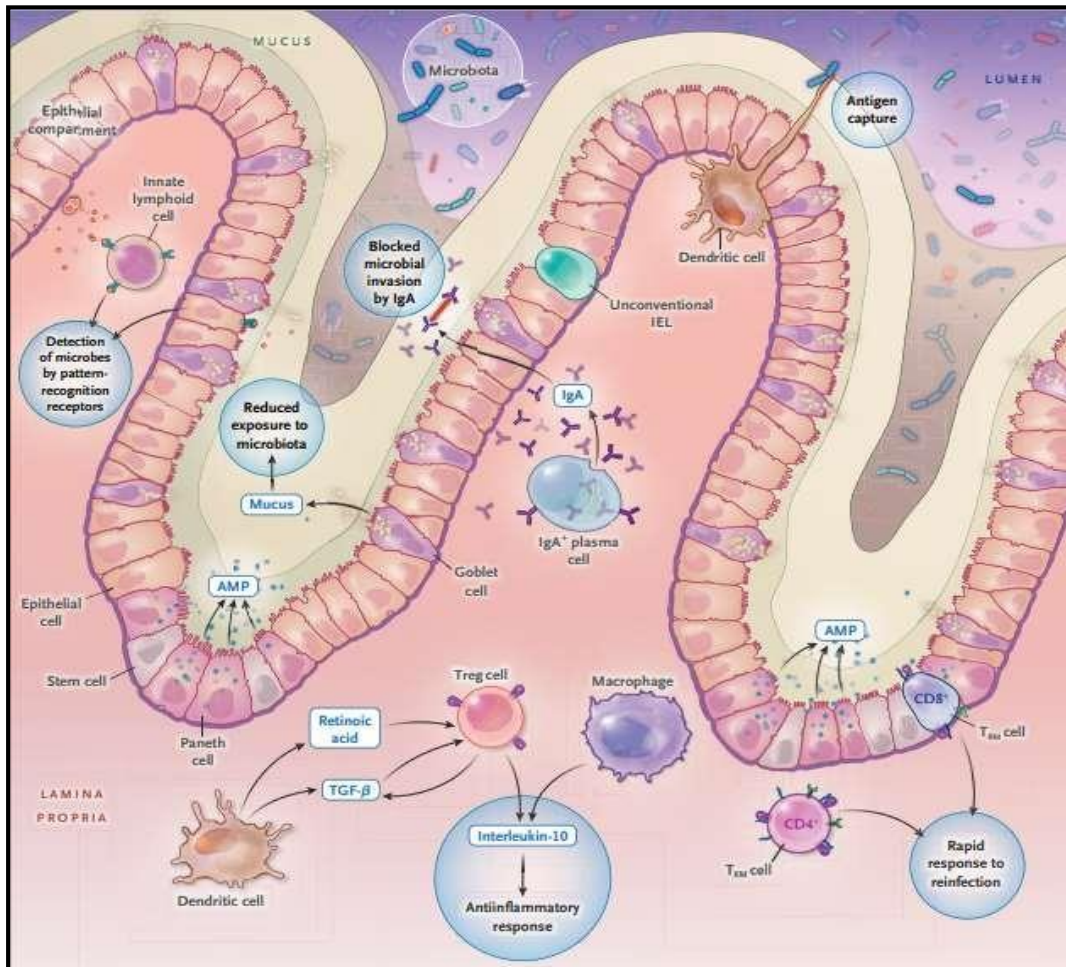
Les cellules plasmiques synthétisent principalement des immunoglobulines A (IgA) qui sont sécrétés dans le mucus, empêchant l'invasion de l'épithélium par des organismes pathogènes et contribuant ainsi au maintien de l'équilibre homéostatique entre l'hôte et le microbiote commensal.

Les cellules stromales sont des cellules mésenchymateuses non hématopoïétiques présentes dans la lamina propria située sous l'épithélium intestinal. Elles comprennent les fibroblastes, les myofibroblastes et les péricytes périvasculaires, elles participent de manière importante à la fibrose et à la cicatrisation des plaies dans l'intestin.

Les lymphocytes présents dans le compartiment épithélial de l'intestin sont appelés lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) (McDonald et al., 2018), ces lymphocytes peuvent être divisés en deux catégories : les IEL conventionnels, qui acquièrent un programme effecteur après avoir rencontré des antigènes étrangers à la périphérie, et les IEL non conventionnels, qui sont censés reconnaître les auto-ligands dans le thymus ou la périphérie et acquièrent un programme effecteur avant d'être exposés à une infection.

Les cellules T à mémoire tissulaire (TRM) CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> résident dans le compartiment épithélial de l'intestin et dans la lamina propria, fournissant des réponses immunitaires rapides lors d'une réinfection (Chang, 2020).

En plus de constituer une barrière physique et une première ligne de défense innée contre les bactéries pathogènes et commensales, les CEI peuvent influencer la fonction des cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes dans le microenvironnement intestinal (Artis 2008).



**Figure 8 :** Organisation de la barrière intestinale à l'état sain. Stem cells : cellules souches intestinales, elles se trouvent à la base des cryptes et sont responsables de la production de toutes les cellules absorbantes et sécrétoires de la paroi intestinale. goblet cell (les cellules caliciformes) produisent du mucus qui protège les cellules intestinales de la microbiote. Les cellules de Paneth produisent des peptides antimicrobiens (AMP). Les plasmocytes synthétisent des IgA qui se trouvent dans le mucus, empêchant ainsi les organismes pathogènes d'envahir l'intestin et maintenant un équilibre sain avec le microbiote. Les cellules épithéliales et les cellules immunitaires innées détectent les microbes grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs répétés. Les cellules dendritiques capturent directement les antigènes microbiens en utilisant des processus membranaires intercalés entre les jonctions serrées intestinales, ou indirectement en les acquérant à partir des cellules microplis. Le système immunitaire de la muqueuse intestinale maintient un environnement anti-inflammatoire en régulant activement les réponses immunitaires. Par exemple, les macrophages intestinaux ne produisent pas de cytokines inflammatoires mais plutôt de l'interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire. Les cellules dendritiques produisent de l'acide rétinoïque et du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) pour favoriser la génération de lymphocytes T régulateurs (Treg), qui à leur tour produisent de l'interleukine-10 et du TGF- $\beta$ . IEL : lymphocytes intraépithéliaux ; classés en IEL conventionnels qui acquièrent leur fonction après exposition aux antigènes étrangers, et en IEL non conventionnels qui reconnaissent des molécules propres avant la survenue d'une infection ou une lésion. Les cellules T mémoires résidentes tissulaires CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> (TRM) résident dans le compartiment épithélial intestinal et la lamina propria, et réagissent rapidement en cas de réinfection. ILC : cellules lymphoïdes innées (Chang, 2020).

## 2.2. Altérations de la barrière épithéliale dans la MC

Il est démontré qu'une régulation adéquate des réponses immunitaires est nécessaire pour maintenir l'équilibre entre la tolérance et l'immunité face aux bactéries commensales. En effet, une dérégulation de cet équilibre peut contribuer à la pathogenèse de nombreuses affections inflammatoires, notamment les allergies alimentaires, les MICI et les cancers intestinaux (Artis, 2008) ; Un défaut dans l'un des composants de la barrière épithéliale peut entraîner une inflammation (Roda et al., 2020).

Dans les MICI, il est observé en plus de la dysbiose, la perturbation au niveau de la couche de mucus, le dérèglement des jonctions serrées épithéliales, des défauts au niveau des cellules de Paneth et une activation des CEI.

La production défectueuse de peptides antimicrobiens, et l'altération de l'expression des protéines de jonction en raison de polymorphismes de susceptibilité dans les gènes qui les codent conduisent à une augmentation de la perméabilité intestinale, qui est une caractéristique des MICI (Chang, 2020).

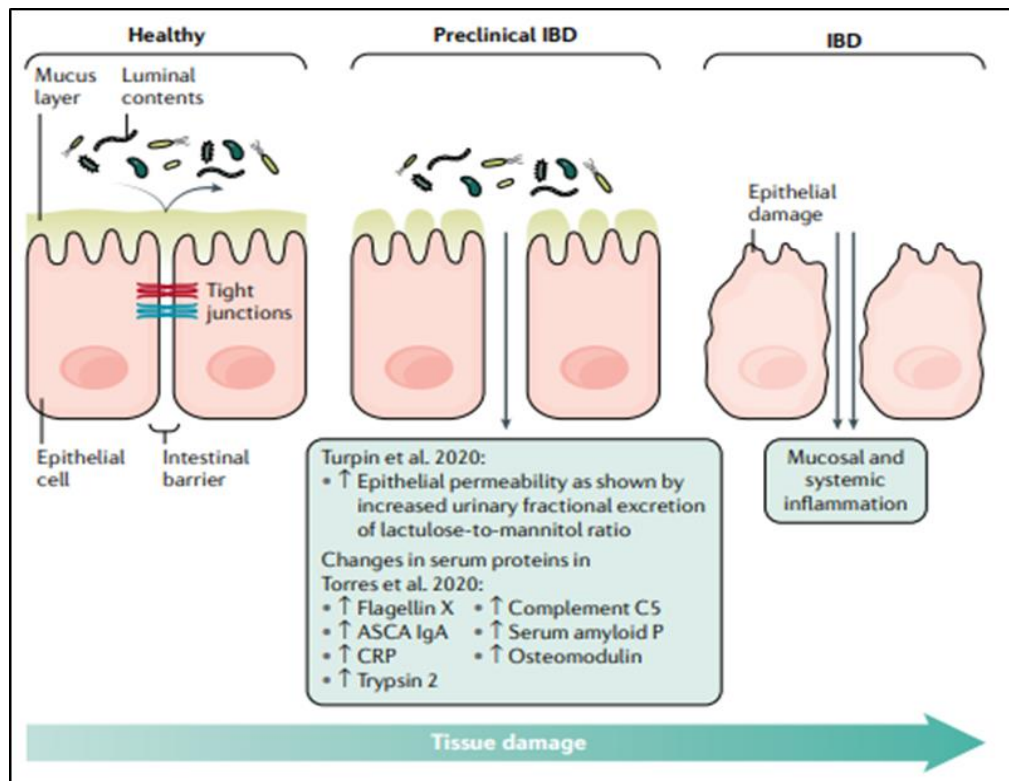
Les polymorphismes génétiques associés à la MC concerne plusieurs gènes, tels que NOD2, ATG16L1, IRGM et LRRK2, se manifestent par des anomalies de l'activité sécrétoire des cellules de Paneth, présentes à la base des cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle (Roda et al., 2020). Des défauts dans le nombre et la fonction de ces cellules sont observés dans les MICI (Pullan et al., 1994). Une diminution du diamètre de la couche de mucus est également observée dans la MC. Cette dernière est dénudée en raison d'une réduction des cellules de gobelets. Ces anomalies des cellules sécrétrices épithéliales conduisent à la colonisation et l'invasion du microbiote, et à l'effondrement de la barrière épithéliale (Parikh et al., 2019).

Malgré une compréhension encore limitée du rôle des IEL dans la MC, certaines études suggèrent que leur fonction est plus pro-inflammatoire que protectrice pour l'homéostasie intestinale (Roda et al., 2020). En effet, une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17, l'IFN $\gamma$  et le TNF a été observée dans les IEL chez les patients atteints de la MC (Regner et al., 2018). Par conséquent, un dysfonctionnement de ces cellules, caractérisé par une activité excessive des lymphocytes T cytotoxiques ou une réduction pathologique de leur activité anti-inflammatoire, pourrait contribuer au développement de la maladie (Catalan-Serra et al., 2017).

### 2.3. Conséquences de l'altération de la barrière épithéliale dans la MC

L'altération de la barrière épithéliale provoque une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui entraîne une exposition accrue aux bactéries (figure 9) (Roda et al., 2020).

En plus de limiter la translocation bactérienne à travers la barrière muqueuse, les CEI favorisent l'homéostasie intestinale en régulant les réponses immunitaires innées et adaptatives. L'effondrement de ces mécanismes de défense épithéliaux pourrait conduire à une inflammation intestinale pathologique (Khor et al., 2011) ; en effet, les macrophages activés englobent le microbiote et produisent des niveaux accrus de facteur de nécrose tumorale (TNF), d'interleukine-6, d'interleukine-23 et d'interleukine-12, ce qui favorise l'inflammation (Roda et al., 2020). Le stress du réticulum endoplasmique des cellules épithéliales peut à son tour engager des circuits inflammatoires qui sont ensuite propagés par les lymphocytes T (Khor et al., 2011).



**Figure 9** : Schéma représentant les différents dysfonctionnements de la barrière intestinale survenant avant le développement de la maladie de Crohn. La barrière intestinale physique est facilitée par les cellules épithéliales intestinales maintenues en étroite proximité physique, renforcée par des protéines spécifiques des jonctions serrées. Au cours des MICI précliniques, la fonction de la barrière est perturbée, facilitant l'entrée du contenu luminal et activant les cellules immunitaires innées et adaptatives. La persistance de la perturbation de la fonction de la barrière intestinale et de la dérégulation du système immunitaire muqueux entraîne des lésions tissulaires progressives, aboutissant à la MICI clinique. L'ASCA, anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae ; CRP, protéine C-réactive (Mehandru et Colombel, 2021).

### 3. Autophagie

L'autophagie est un processus cellulaire catabolique qui permet la dégradation de certains agrégats de protéines et organites endommagés en éléments métaboliques via des lysosomes. Ce recyclage est essentiel pour maintenir l'homéostasie et la vitalité des cellules. Elle est fortement impliquée dans les maladies auto-immunes et l'inflammation chronique, notamment les MICI et joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative, notamment dans la régulation de la mort cellulaire (Shao et al., 2021).

L'autophagie est un processus qui contribue à l'élimination des micro-organismes pathogènes en les dégradant. Ce processus permet de délivrer les antigènes pathogènes aux molécules CMH de classe I et de classe II des cellules présentatrices d'antigènes. De plus, elle participe directement à l'activation et au développement des LT effecteurs, tels que LTh1, LTh2, LTh17 et LT cytotoxiques, qui sont essentiels pour éliminer les micro-organismes pathogènes (Shao et al., 2021).

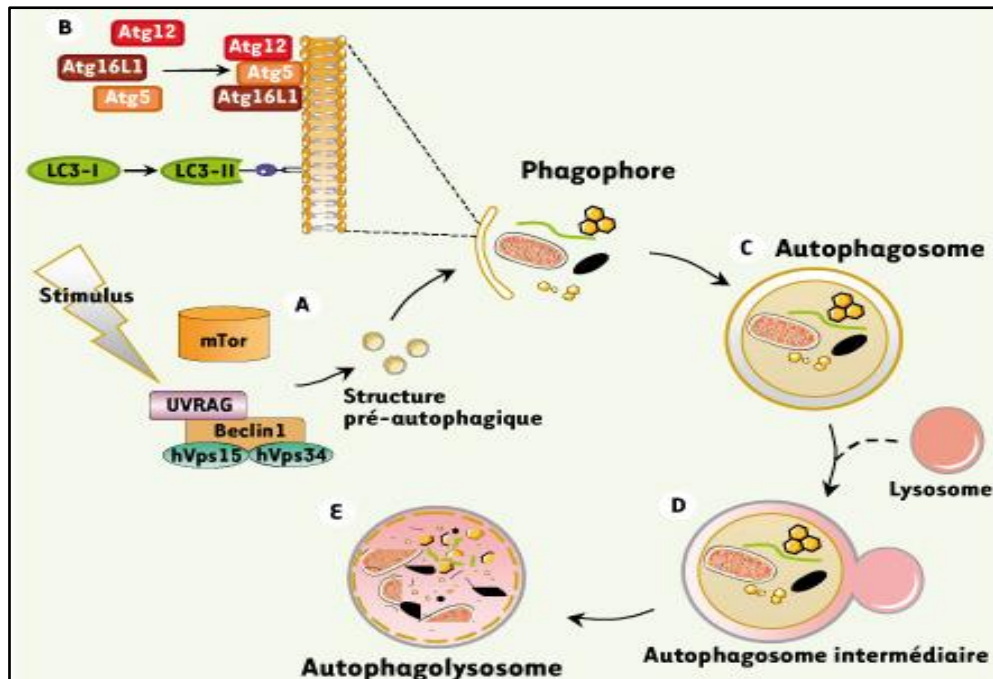
On peut distinguer trois formes classiques d'autophagie : l'autophagie macroscopique, microscopique ou encore médiée par des chaperonnes. L'autophagie macroscopique implique la séquestration de matériaux en cours de dégradation dans des autophagosomes à double membrane, qui fusionnent ensuite avec des lysosomes pour leur dégradation. L'autophagie microscopique est une forme non sélective par laquelle des matériaux de dégradation cytoplasmiques sont engloutis par l'invagination des membranes lysosomales/vacuolaires. Enfin, l'autophagie médiée par des chaperonnes est une forme sélective qui repose sur la présentation de chaperonnes via la présence d'un motif cible sur les protéines substrats et les chaperonnes lysosomiales (Shao et al., 2021).

#### 3.1. Mécanisme de l'autophagie

L'autophagie est un processus faisant intervenir trois étapes : l'induction, l'élongation et la maturation (Figure 10). L'induction permet la mise en place d'une structure membranaire dite pré-autophagosomale. Elle est sous la dépendance de la GTPase IRGM (immunity-related GTPase family, M) et de deux complexes protéiques, un premier qui fait intervenir la protéine mTor (mammalian target of rapamycin) et un second associant la protéine adaptatrice Beclin 1 avec une PI3-kinase de classe III (Glasser et al., 2009).

L'élongation de cette structure conduit à la formation d'une membrane d'isolement, appelée phagophore, qui piège une portion de cytoplasme et capture les éléments à ingérer. Cet événement dépend de deux systèmes de conjugaison similaires à l'ubiquitinylation des protéines et dont les acteurs majeurs sont LC3 et le complexe trimérique Atg5, Atg12 et Atg16l1 (autophagy-related 16-like1). La localisation de ces complexes au niveau de la membrane d'isolement est indispensable pour la

formation d'une vacuole à double membrane, appelée autophagosome (Glasser et al., 2009). Enfin, cet autophagosome fusionne avec des lysosomes pour constituer un autophagolysosome mature capable de dégrader son contenu (Glasser et al., 2009).



**Figure 10 :** Schématisation du processus d'autophagie. En réponse à différents stimulus (carence en nutriments, hypoxie, modification de la balance énergétique AMP/ATP, présence de micro-organismes, production d'espèces réactives oxygénées, ADN endommagé), les complexes protéiques mTor et Beclin1 induisent la formation d'une structure membranaire pré-autophagique (A). Les 2 systèmes de conjugaison Atg16L1/Atg5/Atg12 et LC3 permettent la formation du phagophore par élongation de la membrane et séquestration des éléments cytoplasmiques (protéines, organites ou bactéries) (B). La fermeture de la double membrane conduit à la formation d'un autophagosome (C) qui fusionne avec des lysosomes (D) et conduit à la dégradation de la membrane interne et du contenu intra-vacuolaire (E). (Glasser et al., 2009).

### 3.2 Autophagie et maladie de Crohn

L'implication de l'autophagie dans cette pathologie a été mise en avant par des études de séquençage à haut débit du génome de patients, montrant un risque exacerbé de développer la maladie chez les sujets présentant des polymorphismes ponctuels SNP (single nucleotide polymorphism) au sein de régions codantes pour des gènes autophagiques, en particulier ATG16L1, IRGM, PTPN2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2), LRRK2 (Leucine-rich repeat kinase 2) et ULK1 (unc-51-like autophagy activating kinase 1) et NDP52 (Nguyen et al., 2013).

Les mutations causant la perte de fonction du gène NOD2 codant la molécule qui reconnaît le produit de dégradation lysosomal du peptidoglycane bactérien, MDP, ont été les premières variantes génétiques liées à la MC. Cela implique que l'activation immunitaire altérée par l'intermédiaire de NOD2 en réponse au microbiote intestinal pourrait entraîner une perte d'activité de surveillance et par conséquent l'induction d'une prolifération bactérienne, qui pourrait être centrale dans la pathogenèse de la MC (Henckaerts et al., 2011).

Les défauts d'autophagie signalés chez les individus porteurs de mutations sur NOD2 indiquent une fois de plus une élimination bactérienne altérée et une persistance bactérienne accrue chez les patients atteints de MC. Cependant, une induction inadéquate de la tolérance immunitaire par autophagie pourrait également être envisagée chez ces patients.

Une machinerie d'autophagie intacte est nécessaire pour l'élimination des micro-organismes lorsqu'ils envahissent la muqueuse. Une autophagie défectueuse peut conduire d'une part à une élimination inefficace et d'autre part à une inflammation accentuée (Henckaerts et al., 2011).

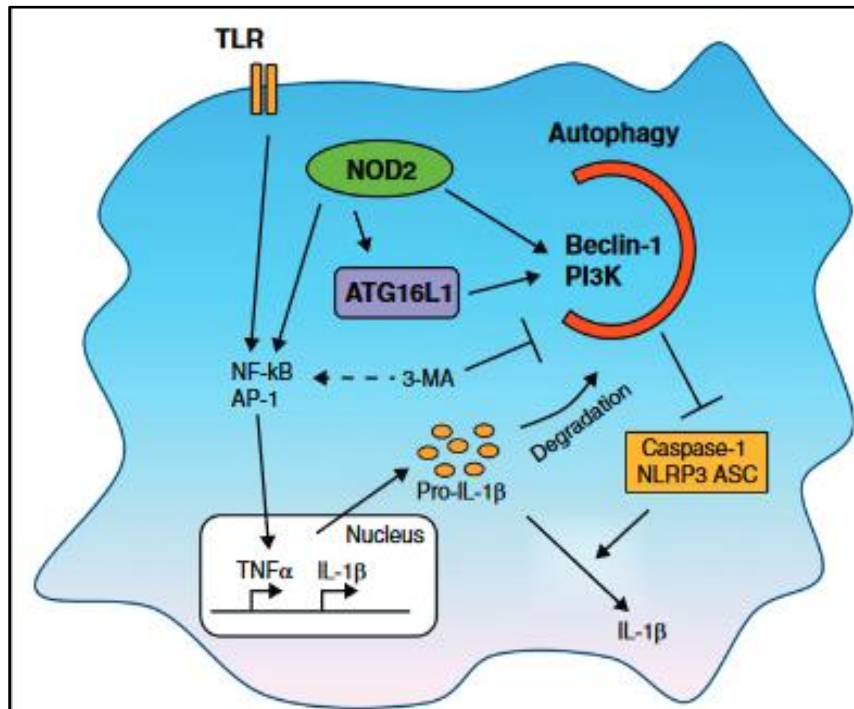
### **Le gène ATG16L1 (T300A)**

Un polymorphisme sur le motif WD (tryptophane-acide aspartique) de la protéine ATG16L1, qui représente une région spécifique impliquée dans la formation du complexe protéique ULK1 joue un rôle dans l'amorçage de l'autophagie. Ce polymorphisme est étroitement lié à la MC, suggérant ainsi que des altérations de l'autophagie contribuent à la pathogenèse de cette maladie. Une étude sur des souris knock-out du gène ATG16L1 a révélé que ces dernières produisaient des quantités élevées d'IL-1b et IL-18 en réponse aux stimuli microbiens, et qu'elles étaient plus susceptibles de développer une colite (Cooney et al., 2010).

Les conséquences de la mutation Thr300Ala d'ATG16L1 pour la production d'IL-1b ont récemment été étudiées. L'allèle de risque 300Ala d'ATG16L1 est associée à une production élevée d'IL-1b et d'IL-6 qui n'était observée que lorsque les cellules étaient stimulées avec le ligand NOD2 MDP, contrairement à une production normale de cytokines lors de la stimulation avec les ligands TLR2 et TLR4. Cet effet était exercé au niveau de l'expression de l'ARNm d'IL-1b et était indépendant de l'activation de l'inflammasome (Salem et al., 2015).

En étudiant le même polymorphisme (Thr300Ala d'ATG16L1) dans des cellules dendritiques humaines, on observe une autophagie et une présentation d'antigènes défectueuses induites par NOD2, mais pas par stimulation du TLR (Cooney et al., 2010). De plus, des effets de ce polymorphisme sur l'autophagie antibactérienne dans les cellules épithéliales ont été observés.

Tout cela suggère que les défauts dans l'autophagie, dans ce cas spécifiquement en aval de la signalisation NOD2, conduisent à une inflammation accrue, comme en témoigne la sécrétion élevée d'IL-1 $\beta$ . NOD2 et ATG16L1 forment un complexe protéique essentiel pour la formation des autophagosomes induits par NOD2. Étant donné que le polymorphisme Thr300Ala est décrit comme affectant la stabilité des protéines, cela pourrait en effet expliquer l'induction défectueuse de l'autophagie et donc la transcription accrue de l'ARNm d'IL-1 $\beta$  lors de la stimulation de NOD2 (figure 11) (Plantinga et al., 2012).



**Figure 11 :** Schéma représentant la modulation de l'inflammation par l'autophagie. Le mécanisme de l'autophagie est induit par de multiples signaux en aval des récepteurs TLR et NOD2. À son tour, l'autophagie module la production de cytokines pro-inflammatoires au niveau transcriptionnel, la dégradation des protéines et l'inhibition de l'inflammosome. Plus spécifiquement, l'autophagie inhibe la production d'IL-1 $\beta$ , mais augmente aussi la production de TNF- $\alpha$ . Les récepteurs Toll like (TLR), le récepteur NOD-like P3 (NLRP3), la protéine apoptotique contenant un domaine de recrutement de caspase (ASC), la 3-méthyladenine (3-MA) (Plantinga et al., 2012).

## 4. Dérégulation de la composition du microbiote intestinal dans la MC

### 4.1. Altérations de la composition du microbiote intestinal dans la MC

Une étude récente a montré que l'état du système immunitaire de l'hôte peut influencer la composition des communautés commensales (Chang, 2020). En effet, le système immunitaire des

mammifères exerce une pression environnementale significative sur les bactéries commensales. Cette pression immunitaire peut agir de deux manières différentes ; soit directement sur des groupes spécifiques de bactéries en particulier, soit indirectement en influençant la sélection et le maintien d'espèces commensales dominantes, ainsi que la création de micro-environnement favorable à certaines communautés microbiennes. Par conséquent, cette pression immunitaire peut entraîner la prolifération d'espèces commensales potentiellement pathogènes, ce qui peut avoir des conséquences néfastes pour l'hôte (Artis, 2008).

Les avancées des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) ont permis de mettre en évidence l'existence des altérations de la composition des communautés microbiennes, appelées dysbiose, chez les personnes atteintes de MICI, notamment la MC qui est associée à des réductions en nombre total, de la diversité et de la richesse des espèces microbiennes présentes (Chang, 2020). Il y a de nombreux éléments en faveur de l'hypothèse selon laquelle une dysbiose peut apparaître chez les patients atteints de MICI bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie (Rahmouni et al., 2016).

L'analyse comparative des échantillons de tissus gastro-intestinaux a révélé la présence de différences significatives entre le microbiote des patients atteints de la MC et celui des patients en bonne santé. Chez les patients atteints de la MC active, on observe une altération de la communauté bactérienne, avec une augmentation de la présence d'*Escherichia* spp et une diminution de l'abondance des Firmicutes, probablement due à une augmentation de la perméabilité vasculaire et paracellulaire. Ces altérations sont absentes chez les individus sains et chez les patients atteints de la MC inactive (Libertucci et al., 2018).

Diverses études ont révélé que la communauté virale intestinale ainsi que le microbiote fongique contribuent également à la pathogénèse des MICI. En effet, des séquences de bactériophages Caudovirales ont été identifiées dans les échantillons de lavages intestinaux et de biopsies de patients pédiatriques atteints de la MC, suggérant qu'ils pourraient constituer un marqueur potentiel pour l'apparition précoce de la MC (Norman et al., 2015). Des analyses ont révélé une présence accrue du bactériophage *Synechococcus* phage S CBS1 et des virus de la famille *Retroviridae* dans les échantillons de patients atteints de la MC (Pérez-Brocal et al., 2013).

En outre, la structure globale du microbiote fongique chez les patients atteints de MC semblerait être complètement différente de celle des individus sains, avec une abondance de *Candida* spp chez les patients malades (Imai et al., 2019).

## 4.2. Conséquences de la dysbiose dans la MC

En plus de réguler le développement du système immunitaire intestinal et systémique, des études récentes suggèrent que des altérations dans la composition des bactéries commensales peuvent déclencher ou influencer l'évolution de diverses maladies métaboliques et inflammatoires. En effet, il n'est pas encore défini si les altérations des communautés microbiennes qui existent dans les MICI sont la cause ou la conséquence de l'inflammation (Artis, 2008).

La composition du microbiote intestinal peut être rapidement altérée par une antibiothérapie prolongée (Francino, 2016), par le stress, les infections à répétition, le régime alimentaire et divers autres facteurs. Toute cause d'altération du microbiote intestinal peut représenter un facteur de risque de développer une MICI (Rahmouni et al., 2016).

Chez les patients atteints de MICI, la dysbiose peut conduire à une colonisation intestinale par des microorganismes ayant un potentiel pathogène et pro-inflammatoire plus élevé que celui des bactéries présentes en eubiose. Ceci peut conduire à une augmentation de l'inflammation. Plusieurs agents pathogènes ont été impliqués dans la MC, tels que *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, la bactérie filamenteuse segmentée (SFB), *Escherichia coli* adhérente et invasive (AIEC)...etc (Rahmouni et al., 2016).

*Candida albicans* est une levure qui vit normalement dans le tube digestif humain en tant que commensal. Elle peut induire la production d'anticorps anti-levures, elle est aussi à l'origine de dérèglements de la réponse immunitaire pro-inflammatoire (Standaert-Vitse et al., 2009 ; Stedman et al., 2016).

*Listeria monocytogene* est un pathogène d'origine alimentaire, elle peut être responsable d'une inflammation de la muqueuse intestinale chez des personnes immunocompétentes (Drouet al., 2012).

Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) sont des bactéries Gram positives apparentées au genre *Clostridium*, elles sont associées à la promotion de la MC en induisant l'apparition des lymphocytes Th17 dans la lamina propria (Hisamatsu et al., 2013).

*Escherichia coli* est une espèce bactérienne Gram négatif présente naturellement dans l'intestin des individus en bonne santé où elle contribue à maintenir l'équilibre de l'environnement intestinal (Sears, 2009).

Cependant, chez les patients atteints de la MC, la colonisation par des souches d'E. coli présentant des capacités d'adhérence et d'invasion anormales, appelées E. coli adhérente et invasive

(AIEC), est observée avec une fréquence anormale. Ces souches sont capables de s'adapter et de coloniser de nouvelles niches, ce qui peut participer au processus pathologique et aggraver l'inflammation. Des souches d'E. coli isolées de la muqueuse intestinale de patients atteints de MC adhèrent massivement à la muqueuse et peuvent pénétrer dans l'entérocyte, en utilisant des pili qui sont anormalement exprimés dans la muqueuse iléale (Small et al., 2013).

Les modifications de la composition du microbiote intestinal peuvent entraîner des perturbations des métabolites microbiens, qui sont susceptibles de contribuer à la pathogenèse des MICI (Wishart et al., 2007). Plus spécifiquement, dans les MICI, ces modifications entraînent des altérations des voies de biosynthèse des acides aminés et du métabolisme des glucides, qui sont réduites au profit de l'absorption des nutriments, de la virulence et des voies de sécrétion (Morgan et al., 2012). Ces observations traduisent probablement la réponse microbienne à l'environnement inflammatoire intestinal des MICI et suggèrent que des différences fonctionnelles, plutôt que des différences de composition, pourraient être plus révélatrices lors de l'étude de la dysbiose.

## **5. Rôle de l'immunité innée dans la MC**

La muqueuse gastro-intestinale est continuellement exposée à des micro-organismes. Le système immunitaire maintient des réponses tolérantes envers les bactéries symbiotiques dans les conditions normales et n'initie des réponses immunitaires protectrices que lorsqu'il est confronté à des pathogènes.

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense contre l'infection microbienne, le système immunitaire inné peut reconnaître spécifiquement les microorganismes envahisseurs. Les cibles de reconnaissance immunitaire innée sont les motifs moléculaires conservés portés par les microorganismes (MAMP). Les récepteurs impliqués dans l'immunité innée sont appelés PRR. Les MAMP sont de bonnes cibles qui permettent au système immunitaire inné de différencier le soi du non-soi.

De plus, les MAMP sont essentiels pour la survie des microbes et sont bien conservés parmi de nombreux agents pathogènes. Cela permet au système immunitaire inné de reconnaître les microorganismes exprimant un nombre limité de PRR. Ces récepteurs sont fortement exprimés sur les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages et les DC. Lorsque ces cellules ont reconnu les agents pathogènes, elles induisent des réponses inflammatoires, telle que la production de médiateurs chimiques et de cytokines inflammatoires, conduisant à l'activation du système immunitaire adaptatif (Huang et Chen, 2016).

## 5.1. Peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens sont des polypeptides contenant moins de 100 acides aminés, qui se trouvent dans des contextes de défense de l'hôte et qui ont une activité antimicrobienne à des concentrations physiologiques dans les conditions prévalant dans les tissus d'origine. Chez l'homme et d'autres mammifères, les deux principales familles de peptides antimicrobiens sont les défensines et les cathélicidines (Ganz, 2003).

Les peptides antimicrobiens (AMP) ont été identifiés comme étant des peptides essentiels dans le maintien de la fonction barrière intestinale et de l'homéostasie immunitaire. Les peptides humains détectables dans le tractus gastro-intestinal sont divisés en défensines  $\alpha$  et  $\beta$  (HD et HBD, respectivement) et en cathélicidine LL-37 sur la base de leurs séquences d'acides aminés. Au moins six défensines  $\alpha$  humaines sont exprimées dans la muqueuse intestinale, elles sont principalement sécrétées à partir des granules azurophiles des leucocytes polynucléaires. Les HD5 et HD6 sont contenus dans des granules sécrétoires orientés vers l'apex des cellules de Paneth, qui résident à la base des cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle. En plus des défensines  $\alpha$ , quatre défensines  $\beta$  humaines (hBD1 à 4) ont été trouvées dans les épithéliums de divers tissus gastro-intestinaux, y compris ceux de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. Les lignées cellulaires gastro-intestinales des muqueuses expriment également LL-37/h-CAP18, l'unique cathélicidine détectée chez l'homme. Elle est exprimée constitutivement dans diverses cellules immunitaires, tandis que son expression dans les épithéliums intestinaux est inductible (Otte et Vordenbäumen, 2011).

### 5.1.1. Expression des peptides antimicrobien dans la maladie de Crohn

#### La maladie de Crohn iléale

La MC iléale est caractérisée par une forte charge bactérienne et une composition microbienne altérée de l'intestin grêle, cela est lié à des anomalies dans la production ou la fonction des AMP. Ces anomalies perturbent l'équilibre de la charge bactérienne au niveau de l'iléon conduisant à une inflammation excessive et à des lésions tissulaires dans l'iléon.

En effet, les AMP jouent un rôle important dans cette maladie, en particulier les  $\alpha$ -défensines HD5 et HD6 libérées par les cellules de Paneth maintiennent une faible charge bactérienne chez les sujets sains (Wehkamp et al., 2005).

Il existe un lien entre la diminution de l'expression de HD5 et de HD6 et le développement de lésions associées à la MC iléale, les malades présentent une déficience spécifique des  $\alpha$ -défensines produites par les cellules de Paneth, liée à des mutations de NOD2 par décalage de cadre de lecture au

niveau de la région codante du domaine de recrutement NOD2/caspase15. Une déficience au niveau de la protéine Wnt/Tcf-4 a également été identifiée, elle affecte la maturation et la différenciation des cellules de Paneth et influence spécifiquement sur l'expression des  $\alpha$ -défensines. Cette déficience de Wnt est spécifique à la maladie et n'est pas liée à l'inflammation ou aux mutations de NOD2 (Wehkamp et al., 2005).

### **La maladie de Crohn colique**

De nombreuses études soutiennent l'implication cruciale des défensines dans les processus inflammatoires du côlon. Les cryptidines produites par les cellules de Paneth de l'iléon maintiennent leur structure et leur fonctionnalité lorsqu'elles sont présentes dans la lumière colique, suggérant ainsi leur rôle essentiel dans la protection antibactérienne supplémentaire des zones inflammatoires du côlon (Otte et Vordenbäumen, 2011).

Une diminution de l'expression de HBD1 a été associée à l'atteinte colique de la MC. Des études ont démontré que la dysrégulation de la production du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR)- $\gamma$  entraîne une diminution de l'activité antimicrobienne de la muqueuse contre les principaux composants du microbiote (Otte et Vordenbäumen, 2011).

La colite de Crohn est aussi associée à une expression réduite de HBD2 et HBD3, qui sont les principaux peptides antimicrobiens induits dans le côlon. Cette maladie est liée à une diminution du nombre de copies d'ADN des gènes situés sur le chromosome 8p23.1 qui codent pour HBD2 et HBD3. Une présence de trois copies de gènes ou moins a été associée à une réduction de l'expression de l'ARNm de HBD2 dans la muqueuse, ainsi qu'à un risque significativement accru de développer la maladie de Crohn colique. (Peyrin-Biroulet al., 2010).

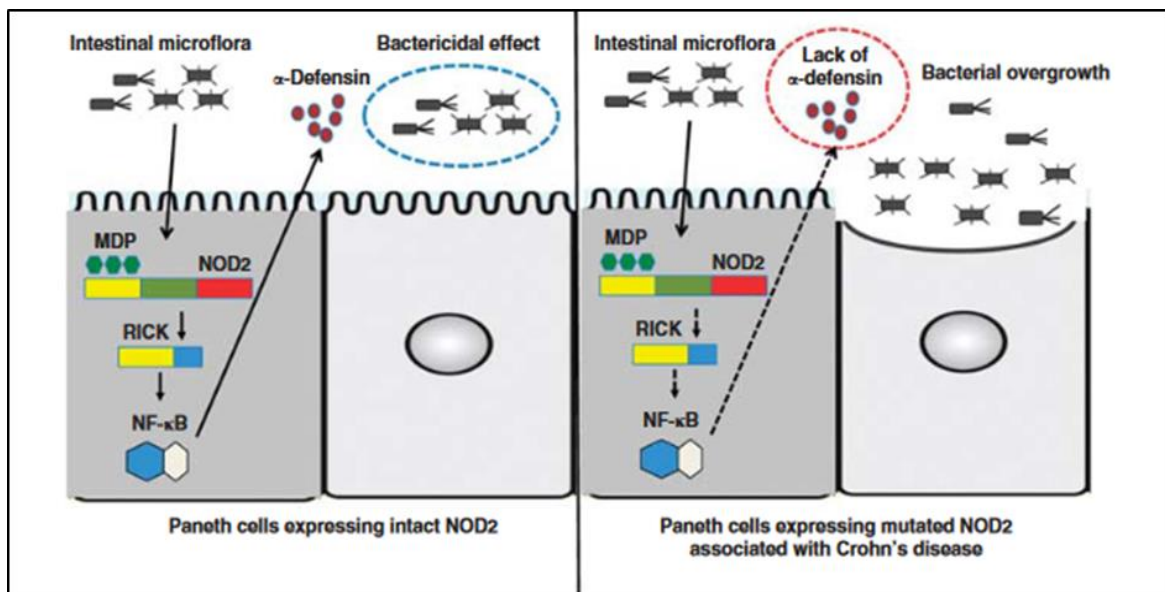
### **5.2. Implication des mutations de NOD dans la MC**

Les NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) sont des récepteurs intracellulaires qui agissent comme des senseurs aux ligands bactériens, contribuant ainsi à la protection de l'hôte contre les bactéries. Ces récepteurs induisent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6, de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion (Inohara et al., 2005). NOD1 et NOD2 coordonnent le recrutement des cellules phagocytaires et des neutrophiles par leur capacité à induire l'expression de chimiokines et agissent également sur la capacité des neutrophiles à éliminer les pathogènes par l'intermédiaire de la production des ROS (Espèces réactives oxygénées) et de monoxyde d'azote (NO). La mutation du gène NOD2 entraîne une diminution de l'expression de défensines, telles que l' $\alpha$ -défensine 5, alors que la stimulation de cellules épithéliales avec du MDP (muramyl dipeptide) induit l'expression de la défensine 2, suggérant l'implication de NOD2 dans la

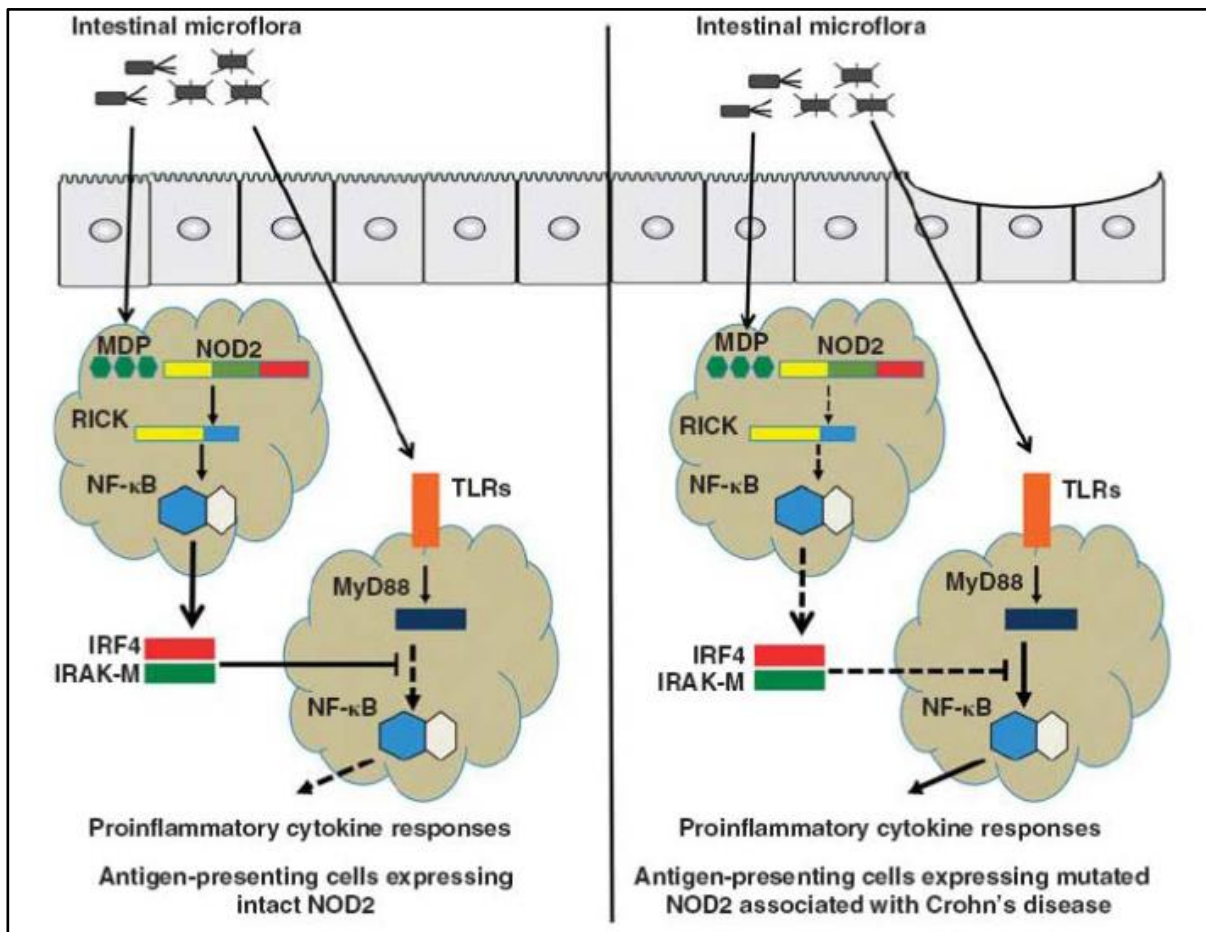
production de ces AMP (Wehkamp et al., 2004). De la même façon, NOD1 peut également influencer la production de la défensine 2 en réponse à la bactérie *Helicobacter pylori*. Les NOD participent donc au contrôle des bactéries en régulant l'expression de AMP (Boughan et al., 2006).

Une première hypothèse suggère que la perte de la fonction de NOD2 entraîne une réduction de la production d'AMP dans les CEI. Cette diminution conduit à un défaut de la fonction barrière permettant ainsi la pénétration de bactéries luminales dans l'épithélium et entraînerait l'établissement de l'inflammation (figure 12).

La deuxième hypothèse propose que NOD2 régule négativement les réponses initiées par les TLR (toll-like receptors) participant ainsi à la mise en place de la tolérance intestinale. Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse. Tout d'abord, l'activation de NOD2 par son ligand, le MDP, peut réduire la production de cytokines inflammatoires induite par TLR2. De plus, des souris portant le transgène NOD2 présentent des réponses TLR diminuées. Enfin, les souris déficientes pour le gène NOD2 présentent une surexpression des TLR2 et 4. L'action régulatrice de NOD2 résulterait de l'activation de IRF4 (IFN regulatory factor 4), inhibiteur des signaux d'activation des TLR (figure 13) (Strober et Watanabe, 2011).



**Figure 12** : Schéma représentant les altérations de la production des défensines associées aux mutations du gène NOD2. Dans les conditions physiologiques normales, Nod-2 permet la production de défensines par l'intermédiaire de NF-κB contrôlant ainsi la charge bactérienne en contact avec l'épithélium intestinal (Partie gauche du schéma). La perte de fonction du gène NOD2 entraîne une diminution de la quantité de défensines produites par les cellules de Paneth conduisant à une augmentation de la charge bactérienne intestinale, ce qui pourrait faciliter l'inflammation (Partie droite du schéma) (Strober et Watanabe, 2011).



**Figure 13 :** Schéma représentant la régulation négative de la voie de signalisation des TLR par NOD-2. Chez les cellules présentatrices d'antigènes, Nod-2 induit l'expression de régulateurs négatifs de la voie de signalisation des TLR tel que IRF4. Cette régulation négative contribuerait au maintien d'une réponse pro-inflammatoire faible en vue de maintenir l'homéostasie intestinale (Partie gauche du schéma). La régulation de la voie des TLRs ne serait pas effective si NOD-2 est muté, capable de provoquer une réponse inflammatoire conduite par les TLR en réponse au microbiote intestinal (Partie droite du schéma) (Strober et Watanabe, 2011).

### 5.3. Cellules épithéliales

Les CEI jouent un rôle crucial dans la défense contre les agents pathogènes et les antigènes en formant une barrière physique et en produisant des mucines et des facteurs de défenses pour protéger la couche de mucus qui recouvre la surface de la lumière intestinale. Les CEI sont également dotées de récepteurs immunitaires innés tels que les récepteurs de type toll (TLRs) et de NOD, leur permettant de détecter les pathogènes et de produire des cytokines et des chimiokines pour recruter des cellules immunitaires.

Les voies de signalisation des TLR stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines dans les CEI, ce qui affecte également leur intégrité épithéliale.

L'activation de la signalisation TLR2 permet de préserver l'intégrité des CEI en régulant à la hausse la Claudine 2 par les voies de la kinase PI3 et MyD88. Les Claudines 2, 5 et 8, qui sont des protéines de jonction serrées dans les CEI, présentent des niveaux d'expression et de distribution altérés dans la MC. La destruction de ces structures de jonction peut entraîner une perméabilité accrue et une translocation bactérienne, ce qui est préjudiciable à la santé intestinale (Nuding et al., 2007).

#### **5.4. Macrophages**

Les macrophages sont une population importante de phagocytes mononucléaires qui résident dans les tissus et jouent un rôle clé dans la reconnaissance et l'élimination des bactéries, ainsi que dans la polarisation de l'immunité innée et adaptative. En plus de ces fonctions immunitaires classiques, les macrophages sont également impliqués dans le maintien de l'homéostasie en régulant l'inflammation via la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ . Les macrophages peuvent être fonctionnellement polarisés en réponse aux microorganismes et aux médiateurs de l'hôte, avec des macrophages M1 produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-12 et l'IL-23, tandis que les macrophages M2 présentent un phénotype producteur d'IL-10.

Dans l'intestin, les macrophages ont des fonctions immunorégulatrices et sont impliqués dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire intestinal en produisant de l'IL-10 anti-inflammatoire (M2-macrophage) et en régulant négativement les réponses immunitaires excessives aux bactéries commensales. Les patients atteints de la MC présentent une augmentation du nombre de macrophages pro-inflammatoires, notamment les macrophages muqueux activés chez les patients pédiatriques, qui ont une expression accrue de molécules pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et iNOS.

Dans les MICI, la conversion des macrophages CX3CR1<sup>int</sup> en CX3CR1<sup>high</sup> est réduite, ce qui entraîne l'accumulation des macrophages CX3CR1<sup>int</sup> inflammatoires réactifs aux TLR et est lié aux manifestations cliniques des MICI. Les macrophages intestinaux sont également importants pour la réparation des tissus épithéliaux en produisant des molécules qui contrôlent la régénération épithéliale et stimulent les progéniteurs épithéliaux du côlon voisin pour favoriser la récupération épithéliale après une blessure. Les macrophages de type M2 favorisent également la stimulation de la signalisation Wnt en réponse à la différenciation induite par le facteur de transcription Stat-6 pour promouvoir la réparation des tissus. Les macrophages dérivés de patients atteints de la MC montrent

une sécrétion d'EGF diminuée, ce qui pourrait affecter la restauration épithéliale chez ces patients (Saez et al., 2023).

### 5.5. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DCs) sont des cellules immunitaires spécialisées qui jouent un rôle clé dans la communication entre le système immunitaire inné et adaptatif. Elles sont responsables de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, ce qui est crucial pour la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes. Les DCs dérivent toutes d'un progéniteur dendritique commun spécifique (CDP), qui est responsable de la production de plusieurs sous-types de DCs.

Les DCs sont présentes dans des zones spécifiques de l'intestin, telles que les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés et les tissus lymphoïdes associés à l'intestin. Elles absorbent des antigènes alimentaires solubles directement depuis la lumière intestinale et à partir de cellules épithéliales M des follicules associés de l'épithélium des plaques de Peyer.

En état d'équilibre, les cellules dendritiques ont un rôle tolérogène lorsqu'elles reconnaissent des composants bactériens commensaux. Les DC1 CXCR1+ sont importantes pour l'homéostasie intestinale, tandis que les cDC2 CD103+ sont importantes pour l'initiation de la tolérance orale. La protéine kinase mTOR intervient dans la régulation de l'homéostasie intestinale en augmentant la production d'IL-10 dans les cDC2.

Les DCs coliques affichent un phénotype immature anormal dans les MICI, ceux de la muqueuse de patients atteints de la MC expriment davantage de CD40 et libèrent plus d'IL-6 et d'IL-12 que celles de sujets sains. Les cDCs CD103+ CD11b+ sont significativement réduites dans les tissus intestinaux inflammatoires et non inflammatoires des patients atteints de la MC. Les pDCs sont également présentes dans l'intestin enflammé, bien que leur rôle spécifique soit encore indéterminé. Les DC intestinales favorisent la tolérance aux antigènes luminaux dans des conditions physiologiques, mais peuvent se développer en réponse inflammatoire après une inflammation ou une stimulation directe par des ligands TLR. Dans ces circonstances, les DC intestinales peuvent libérer des cytokines inflammatoires telles que l'IL-12, l'IL-6 et l'IL-18 et médié des réponses Th1 lorsqu'elles sont déclenchées. Elles peuvent donc jouer un rôle essentiel dans la pathogenèse de la MC (Saez et al., 2023).

### 5.6. Neutrophiles

Les neutrophiles représentent les cellules immunitaires les plus abondantes dans le sang humain et sont rapidement mobilisés vers les sites d'infection ou d'inflammation, formant ainsi la

première ligne de défense immunitaire. Lorsque la barrière intestinale est altérée, les neutrophiles sont attirés par les tissus inflammatoires depuis la circulation sanguine par le biais de nombreux gradients chimiotactiques formés par des cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$  ; des chimiokines telles que la CCL8, la chimiokine (motif C-X-CL10 et la protéine inflammatoire des macrophages 2 (MIP)-2 (également connue sous le nom de CXCL2) ; ainsi que des facteurs de croissance tels que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages (GM-CSF) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).

Les neutrophiles participent à l'élimination des microorganismes par phagocytose, dégranulation, génération de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et libération de pièges extracellulaires de neutrophiles (PEN). L'implication des PEN dans les maladies inflammatoires (MICI) est à double tranchant. D'une part, les PEN peuvent entraver la propagation des microorganismes en les piégeant dans un environnement de composants microbicides, tout en stimulant également la guérison de la muqueuse intestinale lorsqu'elle est lésée et en contribuant à maintenir la stabilité de l'épithélium intestinal. D'autre part, une augmentation de l'activité neutrophile et de la production de PEN peut altérer la fonction de barrière de la muqueuse intestinale, endommager l'épithélium intestinal et accentuer les symptômes de la maladie. Ils favorisent directement les lésions tissulaires en libérant des protéases telles que les métalloprotéinases matricielles (MMP) et l'élastase neutrophile, ainsi qu'en modifiant les propriétés membranaires en libérant des ROS (Saez et al., 2023).

### **5.7. Cellules Natural Killer (NK)**

Les cellules NK sont des lymphocytes cytotoxiques innés qui ont un rôle important dans la défense immunitaire contre les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus (Ivanova et al., 2019). Elles sont capables de tuer les cellules cibles sans nécessité de reconnaissance préalable d'antigènes spécifiques. Elles expriment des récepteurs de surface qui leur permettent de reconnaître les cellules cibles altérées, telles que les cellules tumorales ou infectées par des virus. Parmi ces récepteurs, on trouve les récepteurs inhibiteurs et activateurs, qui permettent à la cellule NK de distinguer entre les cellules saines et les cellules cibles.

Les NK produisent des cytokines, telles que l'interféron-gamma (IFN- $\gamma$ ), qui stimulent la réponse immunitaire adaptative en recrutant d'autres cellules immunitaires, comme les cellules T.

Plusieurs études ont démontré que les cellules NK sont augmentées dans la muqueuse intestinale des patients atteints de la MC, où elles contribuent à la destruction des cellules épithéliales et à la perturbation de la barrière intestinale, ce qui peut entraîner une lésion tissulaire et une réponse inflammatoire accrue (Cichocki et al., 2018).

Les récepteurs des NK jouent un rôle dans la pathogenèse de la MC, les récepteurs activateurs des NK, tels que NKG2D et NKp46, ont été impliqués dans leur activation contre les cellules épithéliales intestinales et ont été associés à la progression de la MC. En revanche, les récepteurs inhibiteurs, tels que les récepteurs KIR, ont été impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire et la prévention de l'auto-immunité. L'expression réduite de ces récepteurs chez les patients atteints de la MC pourrait contribuer à la réponse immunitaire accrue et à la progression de la maladie (Hisamatsu et al., 2013).

### **5.8. Lymphocytes T invariants associés à la muqueuse (MAIT)**

Les cellules T associées aux muqueuses et invariantes (MAIT) constituent une sous-population unique de lymphocytes T de type inné, restreint à la reconnaissance antigénique via le CMH-Ib. Elles expriment un répertoire de récepteurs TCR semi-invariant et reconnaissent la molécule du CMH-Ib liée à MR1 (Tilloy et al., 1999).

La plupart des cellules MAIT ont un phénotype CD8 $\alpha$  (soit  $\alpha\alpha$  soit  $\alpha\beta$ ), elles sont relativement abondantes dans le sang périphérique humain (Martin et al., 2009). En cohérence avec leur phénotype de cellules effectrices/mémoires avec des propriétés de migration tissulaire. Elles sont également présentes dans les tissus périphériques, tels que les muqueuses des poumons et de l'intestin, et sont particulièrement abondantes dans le foie humain, où elles peuvent constituer jusqu'à 50% des lymphocytes T (Dusseaux et al., 2011).

Les cellules MAIT expriment des niveaux élevés de CD26 et de CD161, et sont positives pour le récepteur apparenté aux récepteurs orphelins de rétinoïde (ROR) $\gamma$ t, trois caractéristiques des cellules produisant de l'IL-17. De manière cohérente, leur activation in vitro permet la production d'IL-17A, ainsi que l'IFN- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$ , de granzyme B (GrzB) et de l'IL-2 (Bourhis et al., 2011).

Le développement des lymphocytes MAIT dépend de la présence de la flore microbienne. Les cellules MAIT matures sont activées en présence de diverses bactéries et champignons (mais pas tous). Récemment, des métabolites de la vitamine B2 ont été identifiés comme activateur de ces cellules (Kjer-Nielsen et al., 2012).

Le rôle de cette sous-population de lymphocytes T inné est encore mal connue : Elles peuvent être impliquées dans des infections respiratoires bactériennes, dans l'élimination des mycobactéries, et dans des maladies inflammatoires non infectieuses ou des infections virales (Bourhis et al., 2011).

Ces cellules sont activées par des médiateurs inflammatoires produits dans la muqueuse, ainsi que par une interaction avec la molécule MR1, qui présente des antigènes dérivés de microorganismes.

L'activation des cellules MAIT conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17, qui sont présentes à des niveaux élevés chez les patients atteints de MC, les rendant pathogènes dans l'inflammation chronique (Serriari et al., 2014).

## **6. Rôle de l'immunité adaptative dans la MC**

Le système immunitaire adaptatif joue un rôle central dans la pathogenèse des MICI (Snapper et Nguyen 2012). La plupart des lymphocytes sont activés dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin et sont recrutés vers les sites de l'inflammation (Roda et al., 2020).

### **6.1. Réponses Lymphocytaire T**

L'homéostasie de l'intestin implique un équilibre entre les signaux anti-inflammatoires et pro-inflammatoires, les maladies inflammatoires résultent d'une réponse inadéquate des cellules Treg face à une réponse excessive impliquant largement les cellules Th1 et Th17 dans la MC (Khor et al., 2011).

Plusieurs études ont fait état d'une activation immunitaire persistante des lymphocytes T dans les MICI (Roda et al., 2020). A l'état normal, les sous-populations de LT CD8+ et CD4+ sont présentes en petit nombre dans l'intestin ; les premiers se trouvent principalement dans la couche épithéliale, tandis que les seconds sont observés exclusivement plus profondément dans la lamina propria. Cependant, dans un état inflammatoire, le nombre de LT CD4+ est souvent très élevé.

Les LT naïfs sont activées par des DCs porteuses d'antigènes dans le GALT ou les ganglions lymphatiques mésentériques. Cette activation conduit à une augmentation de l'expression de récepteurs spécifiques, permettant la redistribution des LT vers les surfaces des muqueuses.

Les cellules T activées peuvent se différencier en cellules effectrices, régulatrices et mémoires. Les cellules effectrices produisent des cytokines inflammatoires et ont un rôle immédiat dans la protection contre les infections microbiennes. Les cellules régulatrices atténuent l'inflammation. Les cellules mémoires ont une longue durée de vie et fournissent une immunité durable (Chang, 2020). Ainsi, l'inflammation peut être causée par un déséquilibre du nombre et/ou de la fonction entre les LT effecteurs et régulateurs impliqués dans le maintien de l'homéostasie.

La plupart des recherches portant sur le rôle des LT dans la pathogenèse des MICI se sont principalement intéressées à la sous-population des lymphocytes T CD4+ (Snapper et Nguyen, 2012).

### 6.1.1. LT auxiliaires

Les LT CD4<sup>+</sup> auxiliaires se caractérisent classiquement par deux profils distincts de sécrétion de cytokines. La présentation de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les DC à des LT naïfs via le CMHII ; les activent, ces derniers prolifèrent et se différencient en LT CD4<sup>+</sup> auxiliaires de type 1 (Th1) ou de type 2 (Th2) (Boschetti et al., 2012). L'immunité de type 1 (par exemple, les cellules Th1 et les cellules ILC du groupe 1) et l'immunité de type 17 (par exemple, les cellules Th17 et les ILC du groupe 3) ont été décrites chez les patients atteints de MICI (Chang, 2020).

En effet, il a été rapporté que la MC est une maladie à médiation Th1/Th17. Les facteurs de transcription T Bet (T-box expressed in T cells) et STAT4 (Signal Transducer and Activator of Transcription 4) contrôlent la différenciation des LT naïfs vers un profil de cytokines Th1 (Boschetti et al., 2012). Les cellules Th1 sont activées en réponse à des pathogènes intracellulaires. Elles peuvent être induites par l'IL-12 produites par les cellules dendritiques, elles peuvent sécréter de l'IFN- $\gamma$ , du TNF- $\alpha$  et de l'IL-2, et activer un facteur de transcription STAT1 (signal transducer and activator of transcription-1), ce qui entraîne une forte expression du facteur de transcription T-bet et le recrutement de macrophages, de NK et de LT CD8<sup>+</sup>. Des réponses Th1 anormales sont associées à l'inflammation intestinale. Une étude récente a montré que la cytokine Th1 TNF- $\alpha$  peut agir en synergie avec l'IFN- $\gamma$  pour détruire les cellules épithéliales intestinales et altérer la fonction de la barrière épithéliale en activant la voie CASP8-JAK1/2-STAT1 (Lu et al., 2022). La différenciation en Th1 est inhibée par l'IL-4 (Boschetti et al., 2012).

Les cellules Th17 ont été découvertes en 2005 et sont désormais connues pour jouer un rôle crucial dans la défense de l'hôte contre les infections bactériennes et fongiques extracellulaires qui se produisent dans les muqueuses. Ces cellules sont caractérisées par l'expression du facteur de transcription ROR $\gamma$ t, la production de cytokines telles que l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22, et le recrutement de neutrophiles. Ce processus est médié par l'activation de STAT3 et est induit par le TGF- $\beta$ , l'IL-6 et l'IL-23 (Lu et al., 2022).

Ces LT auxiliaires ont des propriétés immuno-régulatrices et anti-inflammatoires qui s'opèrent par la sécrétion de cytokines comme l'IL-10, le TGF $\beta$  et sont capables de contrôler la prolifération des LT activés. Les cellules Th17 et leurs cytokines jouent un rôle important dans l'inflammation lors des MICI (Boschetti et al., 2012).

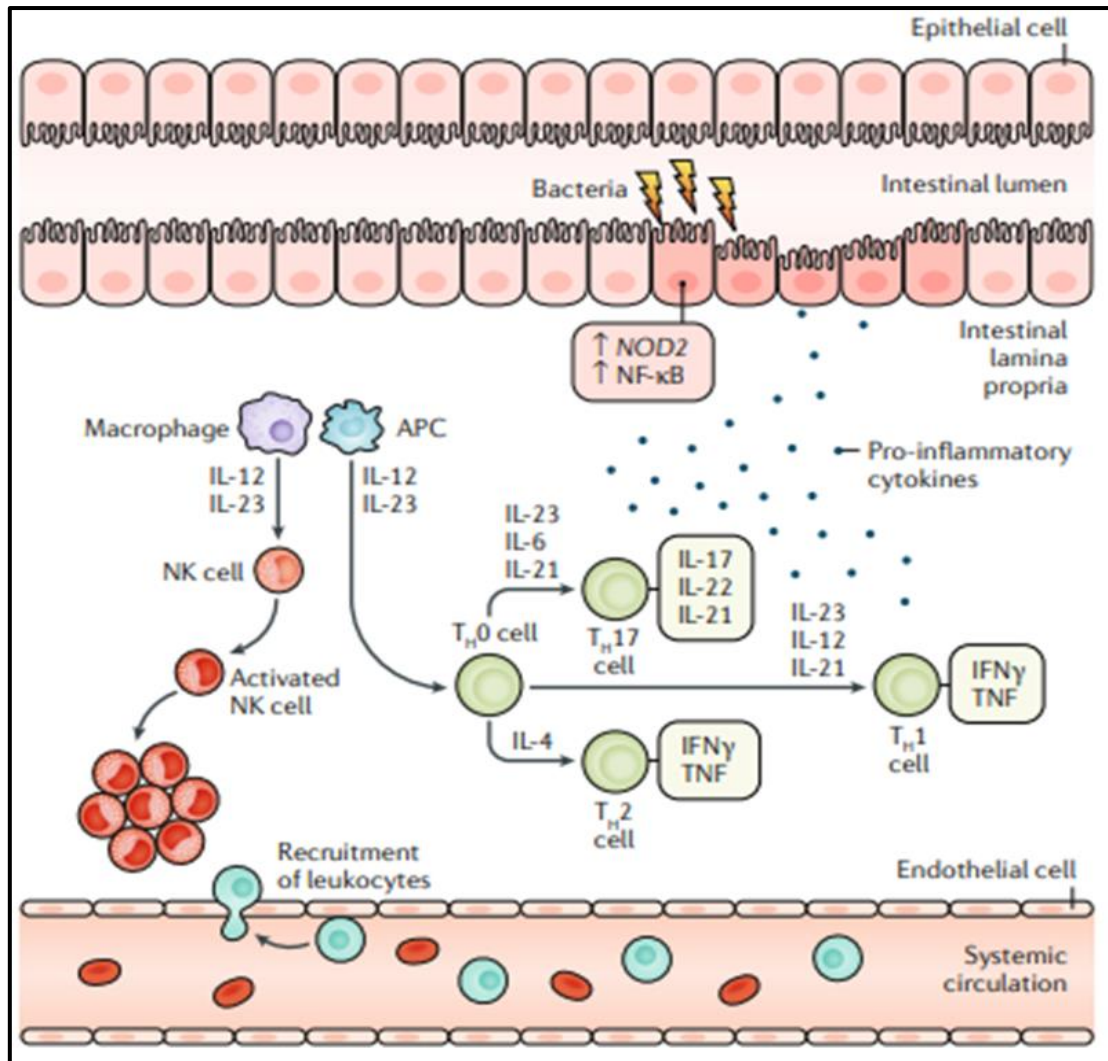
Des études cliniques ont montré que la muqueuse intestinale et la lamina propria des patients atteints de MICI contiennent des niveaux beaucoup plus élevés de Th17, d'IL-17 et d'IL-23 par rapport

aux témoins sains. Les déficiences en IL-17A et IL-17F se sont avérées protectrices contre les colites (Lu et al., 2022). L'interleukine-17A peut avoir des effets pléiotropiques, en plus d'induire une inflammation, elle peut favoriser la fonction de la barrière épithéliale intestinale et sa réparation (Chang, 2020).

Les cellules Th1 et Th17 sécrètent les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17, IFN $\gamma$  et TNF, qui perpétuent l'inflammation en stimulant la production d'autres cytokines par d'autres types cellulaires (Uhlir et Powrie, 2018).

Les cytokines IL-12 et IL-23 sont produites par les cellules de l'immunité innée, telles que les macrophages, les DC et les neutrophiles, et sont des acteurs clés de l'inflammation intestinale et des MICI (figure 14). Des études réalisées sur des modèles dépendant des LT et des cellules de l'immunité innée démontrent que l'IL-23 est particulièrement importante ; Elle transmet un signal par l'intermédiaire de son récepteur de la cellule cible pour activer la signalisation JAK2-STAT3 qui est exprimée par différents types cellulaires tel que les LT  $\alpha\beta$ , les LT  $\gamma\delta$  et les cellules ILC3 (cellule lymphoïde innée de type 3). Un anticorps monoclonal anti-p40 ciblant à la fois l'IL-12 et l'IL-23, a montré son efficacité dans le traitement de la MC. De même, plusieurs anticorps anti-p19 qui ciblent spécifiquement l'IL-23 ont également été efficaces dans le traitement de cette maladie (Sands et al., 2017).

Des études récentes ont mis en évidence l'existence d'interactions entre les cellules Th1 et Th17. Une étude menée sur un modèle murin de colite a révélé que l'IL-17A était capable de supprimer l'inflammation en inhibant le développement des cellules Th1 (Hisamatsu et al., 2013).



**Figure 14 :** représentation des principales causes de la maladie de Crohn. L'homéostasie intestinale est maintenue par l'équilibre entre le contenu luminal et le système immunitaire muqueux de la lamina propria. Après contact avec un antigène, les cellules présentatrices d'antigène (APC), telles que les cellules dendritiques, présentent l'antigène aux lymphocytes T et B pour initier une réponse inflammatoire contrôlée. Dans des conditions inflammatoires telles que la maladie de Crohn, un dysfonctionnement de la barrière épithéliale (dû, par exemple, à des polymorphismes dans les gènes de la voie de signalisation NOD2 et du facteur nucléaire  $\kappa$ B) entraîne l'entrée des contenus luminaux dans la lamina propria, ce qui conduit à l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T inflammatoires tels que les lymphocytes T auxiliaires naïfs (Th0), les lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1), les lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17) et les lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2), qui produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN $\gamma$  et le facteur de nécrose tumorale (TNF). De plus, en réponse aux contenus luminaux, les macrophages produisent les cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-23, qui activent les cellules naturel killer (NK), entraînant ainsi la perpétuation de l'inflammation intestinale par production de cytokines pro-inflammatoires. Les contenus luminaux comprennent les composants alimentaires et le microbiote intestinal. Les lymphocytes T auxiliaires Th0 produisent également les cytokines IL-4, IL-6, IL-21 et IL-22 en réponse à l'activation des cellules dendritiques (Roda et al., 2020).

### 6.1.2. LT régulateurs

L'activité des cellules T effectrices est régulée par les cellules Treg, qui sont une sous-population suppressive de cellules T CD4+. Les Treg jouent un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie immunitaire dans l'intestin et d'autres tissus et organes (Roda et al., 2020).

Les cellules T régulatrices exprimant le facteur de transcription FOXP3 jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie immunitaire dans l'intestin et d'autres tissus et organes en régulant l'activité des cellules T effectrices. Pour cela, elles utilisent plusieurs mécanismes tels que l'expression de molécules inhibitrices comme l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 et le TGF- $\beta$ . En outre, les cellules Treg ont des fonctions non immunologiques, telles que la médiation de la réparation des tissus (Burzyn et al., 2013).

Ces cellules présentent une grande hétérogénéité en termes de site de développement (thymus vs périphérie), de localisation anatomique, de résidence (circulation, tissu lymphoïde ou non lymphoïde) et d'état d'activation (DiSpirito et al., 2018). Cela influence leur trafic, leurs capacités de suppression (Smigiel et al., 2014), et leur capacité à augmenter l'expression des facteurs de transcription et les récepteurs aux chimiokines associés aux effecteurs reconnus (Duhon et al., 2012). Permettant ainsi aux sous-populations des cellules Treg de migrer vers le site d'un type spécifique d'une inflammation et de supprimer la population effectrice impliquée.

Dans la muqueuse intestinale, par exemple, les cellules Treg peuvent réguler à la hausse le facteur ROR $\gamma$ t, le facteur de transcription spécifiques des cellules Th17 et des cellules ILC du groupe 3. Ce mécanisme permet à un pool de cellules Treg spécifique de supprimer les réponses immunitaires de type 17 de manière ciblée (Ohnmacht et al., 2015 ; Sefik et al., 2015)

Plusieurs études ont montré l'augmentation du nombre de cellules Treg présentes dans les tissus enflammés de patients atteints de MICI (Maul et al., 2005). Cela suggère que ces cellules pourraient être déficientes sur le plan fonctionnel, bien que FOXP3, le facteur de transcription des cellules Treg, puisse être exprimé de manière transitoire à de faibles niveaux dans les cellules T conventionnelles activées (Wang et al., 2007).

Une étude a montré une augmentation des cellules Treg ROR $\gamma$ t+FOXP3+ dans les tissus enflammés de patients atteints de la MC. Ces cellules sont capables de produire de l'interleukine-17A et de l'interféron- $\gamma$  tout en conservant leur fonction suppressive (Chang, 2020).

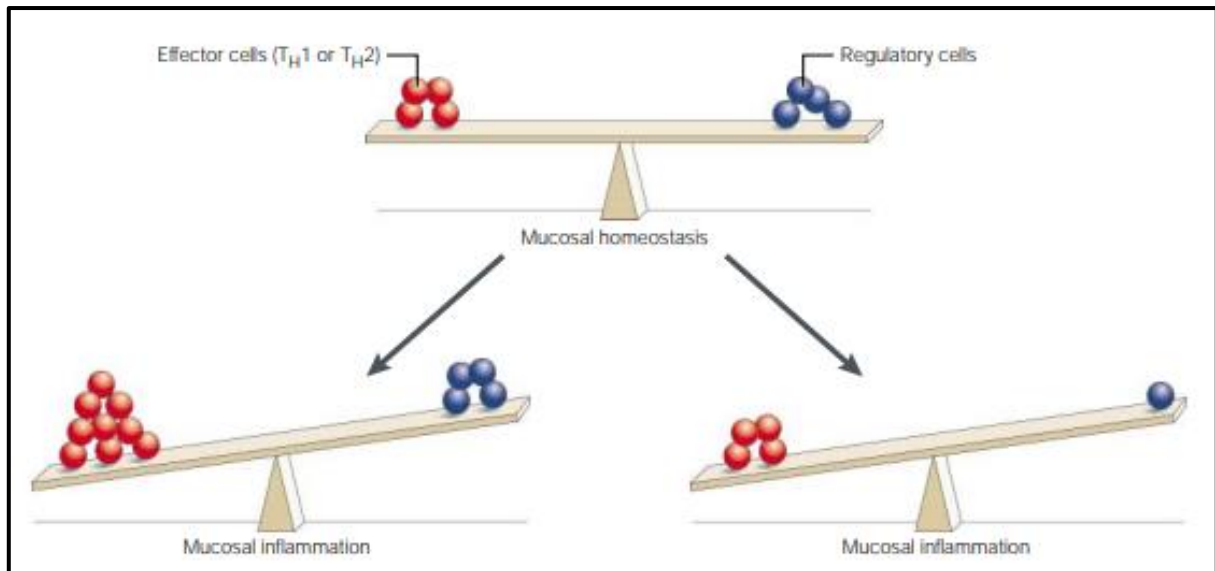
Les cellules T effectrices des muqueuses de patients atteints de MICI peuvent être résistantes ou moins sensibles à la suppression médiée par les cellules Treg. Il est important de souligner que la production d'interleukine-10 par les cellules Treg est cruciale pour prévenir l'inflammation intestinale chez les souris. En effet, des mutations dans les gènes qui codent pour l'interleukine-10 et son récepteur ont été associées à des cas très précoces de MICI (Roda et al., 2020).

### **6.1.3. La balance Th17 Treg dans la MC**

Comme les cellules Th17, les cellules Treg sont induites par le facteur de croissance transformant TGF- $\beta$ , elles s'accumulent à la surface des muqueuses, et se différencient sous l'influence des organismes commensaux et des signaux environnementaux. Chez l'homme, des mutations de FOXP3 entraînent une entérite chronique, tandis que le blocage de SMAD7, un inhibiteur du TGF $\beta$ , augmente l'inflammation en améliorant la fonction des cellules Treg. De même, la déficience congénitale en IL-10 entraîne une colite infantile sévère.

Il n'est pas surprenant que la colite spontanée chez les souris Il10<sup>-/-</sup> dépende du microbiote intestinal et est induite par les cellules Th17. Inversement, certaines espèces microbiennes, telles que *Bacteroides fragilis* et un consortium de souches de *Clostridia* dérivées de l'homme peuvent atténuer l'inflammation dans plusieurs modèles de colite en favorisant le développement des cellules Treg.

Ainsi, l'abondance relative des cellules Th17 et Treg est un facteur clé dans la détermination de l'inflammation intestinale par rapport à la tolérance (figure 15). En favorisant de manière différenciée le développement de ces sous-populations immunitaires, le microbiote intestinal joue un rôle important dans le maintien ou la perturbation de l'homéostasie intestinale (Ni et al., 2017).



**Figure 15 :** Schéma représentant les principales voies de l'inflammation de la muqueuse gastrique. Les modèles murins d'inflammation de la muqueuse peuvent être divisés en deux catégories, en tenant compte de l'équilibre entre les cellules T effectrices et régulatrices. Dans le premier type, les réponses des cellules T effectrices, qu'elles soient de type TH1 ou TH2, sont anormalement vigoureuses, et l'homéostasie intrinsèque du système immunitaire muqueux est orientée vers l'inflammation. Alternativement, les réponses des cellules effectrices sont normales, mais les cellules régulatrices sont affaiblies, ce qui conduit également à l'inflammation. Cependant, il n'est pas clair si les MICI chez l'homme sont dues à des défauts de cellules régulatrices, car il n'est actuellement pas possible de mesurer les réponses de ces cellules régulatrices avec certitude (Bouma et Strober, 2003).

#### 6.1.4. LT mémoires

En plus de produire des sous-populations hétérogènes de cellules effectrices et régulatrices (Treg), les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> activés peuvent donner naissance à des sous-populations de cellules mémoires circulantes et résidentes fonctionnellement diverses.

Les cellules mémoire résidentes dans les tissus (TRM) sont caractérisées par une forte expression de CD69 et CD103 dans la muqueuse intestinale (Chang et al., 2014). Après avoir été formées en réponse à des défis microbiens, les cellules TRM se relocalisent aux endroits clés des barrières, comme la peau, la muqueuse intestinale, génitale et respiratoire. Elles agissent pour diminuer la charge microbienne dans la phase la plus précoce de l'infection en reconnaissant directement l'antigène, en augmentant l'immunité innée et en recrutant des lymphocytes T mémoire circulants (Gebhardt et al., 2009).

Les cellules immunitaires résidentes dans les tissus, en raison de leur état activé et prêt à l'emploi, ainsi que de leur localisation anatomique aux surfaces barrières, peuvent jouer un rôle pathogène dans les maladies inflammatoires et auto-immunes organo-spécifiques (Park et Kupper, 2015).

Des observations ont révélé que la MC présente fréquemment des lésions discontinues qui sont séparées par une muqueuse intestinale normale. Ce schéma est similaire à celui observé dans le cas du psoriasis, où les exacerbations ont tendance à affecter la même région de la peau. Des cellules TRM similaires, générées de manière clonale, ont été associées aux deux affections (Matos et al., 2017). De plus, la récurrence de la MC après une iléocœlectomie au niveau du site d'anastomose chirurgicale suggère la possibilité que les cellules mémoire résidentes soient impliquées (Rutgeerts et al., 1984). En effet, des études ont révélé une augmentation du nombre de cellules ayant des caractéristiques similaires aux TRM dans la colite ulcéreuse et la MC. Les patients atteints de ces maladies ont présenté des nombres accrus de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de phénotypes mémoire CD154<sup>hi</sup> et CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> produisant de l'interleukine-17A par rapport aux témoins sains (Hegazy et al., 2017). En outre, les cellules TRM CD8<sup>+</sup> peuvent exister sous plusieurs états de transcription distincts.

La récente découverte que les LT CD8<sup>+</sup> murins peuvent augmenter la perméabilité de la barrière intestinale suggère un mécanisme possible par lequel ces derniers pourraient agir dans le contexte de la MICI (Labarta-Bajo et al., 2020). Ces données suggèrent que des populations de LT mémoire à longue durée de vie, en particulier les sous-populations résidentes dans les tissus, pourraient contribuer à la chronicité des MICI et représenter une cible potentielle pour la thérapie (Chang, 2020).

Les cellules T CD4<sup>+</sup> effectrices mémoires de la lamina propria sont directement impliquées dans la pathogenèse des MICI, principalement dans la rémission et les rechutes répétées liées à ces maladies (Hisamatsu et al., 2013).

## **6.2. Réponses LB**

Les causes de la MC ne sont pas complètement comprises, mais des études récentes ont mis en évidence un rôle important des LB dans la pathogenèse de la maladie (Khor et al., 2011).

Les lymphocytes B sont des cellules du système immunitaire, capables de présenter des antigènes, de produire des anticorps et de sécréter des cytokines, qui sont essentielles à l'homéostasie immunitaire intestinale.

Les cellules B intestinales peuvent se différencier en plasmocytes et sécréter des IgG et des IgA, ce qui limite l'inflammation intestinale (Lu et al., 2022). Dans la MC, les LB sont activés de

manière anormale, ce qui entraîne une production excessive d'anticorps et une inflammation chronique de l'intestin (Khor et al., 2011).

La relation entre les cellules B et la pathogénèse des MICI humaines reste peu claire. Plusieurs sous-populations de LB, peuvent exister dans l'intestin humain, y compris des cellules B pro-inflammatoires ou immuno-régulatrices. La colite chronique spontanée chez des souris  $\text{TCR}\alpha^{-/-}$  (médiée par les LT  $\text{CD4}^{+}\text{TCR}\alpha^{-}\beta^{+}$ ) a montré une inflammation plus sévère en l'absence de cellules B matures, suggérant un rôle suppressif des cellules B (Mizoguchi et al., 2000). Les LB matures jouent un rôle important dans le développement de la colite chronique chez ces souris en régulant directement les LT pathogènes  $\text{CD4}^{+}\text{TCR}\alpha^{-}\beta^{+}$ . Une sous-population de LB induite dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin est capable de produire de l'IL-10 et supprimer l'inflammation intestinale a été identifié (Hisamatsu et al., 2013).

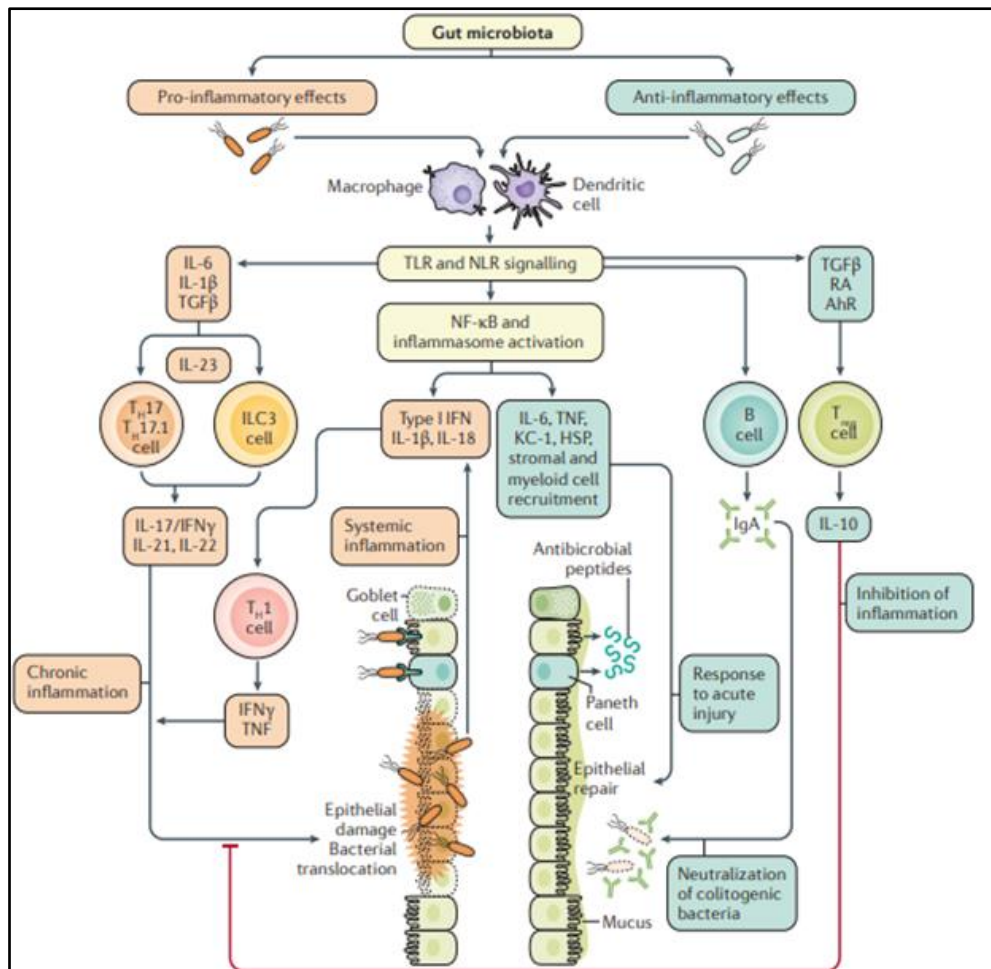
Une étude récente a montré que les LB présents dans l'intestin des patients atteints de la MC sont principalement des LB mémoires, activés précédemment et qui sont donc capables de produire rapidement des anticorps lorsqu'ils sont réactivés. Ces LB mémoires sont également plus résistants à l'apoptose, un processus de mort cellulaire programmée qui permet de réguler la réponse immunitaire (Horwitz et al., 1997).

Le rôle pathogène des anticorps est représenté par la présence fréquente d'anticorps circulants dirigés contre des auto-antigènes et des antigènes microbiens dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Les anticorps pourraient également réguler l'inflammation par l'intermédiaire des récepteurs Fc des IgG (Snapper et Nguyen, 2012). Une observation a montré qu'un tissu enflammé dans le cadre des MICI présente une prédominance prononcée d'IgG, contrairement à la prédominance d'IgA caractéristique d'un tissu intestinal sain, ce qui laisse entendre qu'une rareté des IgA, une augmentation d'IgG, ou les deux, pourraient être pathogènes. En effet, chez la souris, des défauts dans la production d'IgA ou de maturation d'affinité de certaines spécificités d'IgA peuvent conduire à une réduction de la diversification du microbiote intestinal et à une inflammation intestinale. L'induction de la production d'anticorps IgG anti-microbiote commensal dans un modèle murin a entraîné une inflammation intestinale liée à l'activation des macrophages, au recrutement des neutrophiles et à l'immunité de type Th17.

Ainsi, la prédominance des IgG observée dans les tissus des MICI pourrait induire l'inflammation intestinale par le biais de plusieurs mécanismes, notamment le recrutement de cellules immunitaires inflammatoires et l'activation du complément, entraînant la lyse cellulaire. Les approches ciblant les plasmocytes producteurs d'IgG ou modifiant la prédominance des IgG en faveur des IgA pourraient représenter des stratégies thérapeutiques potentielles dans les MICI (Chang, 2020).

D'autres études ont également mis en évidence le rôle des LB dans la formation de granulomes, des amas de cellules inflammatoires qui contribuent à la fibrose et à la destruction des tissus dans la MC. La pertinence fonctionnelle des cellules régulatrices B anti-inflammatoires (LBreg) a été démontrée dans plusieurs modèles murins inflammatoires, y compris la colite. Les cellules LBreg se différencient après stimulation antigénique dans le contexte d'anticorps anti-CD40 ou de ligands TLR, elles sécrètent des cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF- $\beta$  et l'IL-10. Des défauts dans le développement ou de fonction des cellules LBreg pourraient conduire à l'absence de l'expression suffisante de l'IL-10, entraînant une atténuation de la suppression de la production d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  par les lymphocytes T CD4+, ce qui est cohérent avec la large implication des cellules LBreg dans l'auto-immunité et les maladies inflammatoires (Khor et al., 2011).

Les LB peuvent être ciblés par des thérapies biologiques telles que les anti-CD20, qui éliminent les cellules B mémoire et réduisent l'inflammation dans le cas de la MC. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité et la sécurité de ces traitements.



**Figure 16** : Représentation des effets pro-inflammatoires et anti-inflammatoires du microbiote intestinal. Les microorganismes pathogènes sont détectés par les récepteurs de type Toll Like (TLR) et les récepteurs de type NOD (NLR) présents sur les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques (DC), macrophages), les cellules de Paneth et les cellules épithéliales. Ce processus conduit à la différenciation des lymphocytes T auxiliaires de type 17 (Th17) et des cellules lymphoïdes innées de type 3 (ILC3) sous l'influence du facteur de croissance transformant (TGF) $\beta$ , de l'IL-6 et de l'IL-1 $\beta$ , ainsi qu'à l'activation de la voie inflammatoire de l'IL-23. La signalisation des TLRs et NLRs entraîne également l'activation de NF- $\kappa$ B et de l'inflammasome, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'activation des lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1). Enfin, ces réponses inflammatoires conduisent à l'apparition de lésions épithéliales, des pertes de cellules caliciformes sécrétant du mucus et à la translocation bactérienne, ce qui stimule davantage la réponse inflammatoire. Les bactéries anti-inflammatoires sont également reconnues par les TLRs et NLR ; cependant, ce processus conduit à la différenciation des cellules T régulatrices (Treg) via le TGF $\beta$ , l'acide rétinoïque (RA) et le récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR). Les cellules Treg exercent leur fonction immunorégulatrice via la sécrétion d'IL-10. De plus, l'activation de NF- $\kappa$ B et de l'inflammasome entraîne la sécrétion de facteurs anti-apoptotiques et de peptides antimicrobiens, ainsi que le recrutement de cellules stromales et myéloïdes nécessaires à la réparation épithéliale. Enfin, l'IgA (produite par les lymphocytes B) empêche les bactéries colitogènes de pénétrer la couche de mucus (Ni et al., 2017)

# **Chapitre III :**

## **Matériel et méthodes**

**Chapitre III : Matériel et méthodes****1. Etude rétrospective****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 ses environs sur une période de 17 mois, allant de janvier 2022 à mai 2023, en utilisant les données extraites des dossiers des patients du service.

Au cours de cette étude, nous avons examiné 57 dossiers de patients diagnostiqués avec la maladie de Crohn.

Nous avons relevé :

**1. Paramètres épidémiologiques**

- a). Année de consultation.
- b). Sexe.
- c). Âge.
- d). Région.

**2. Facteurs de risque**

- a). Antécédents familiaux.
- b). Appendicectomie.
- c). Tabac.
- d). Alcool.

**3. Paramètres cliniques**

- a). Manifestations intra-digestives.
- b). Manifestations extra-digestives.
- c). Localisation de l'atteinte.
- d). Phénotype de la maladie.

**4. Paramètres biologiques**

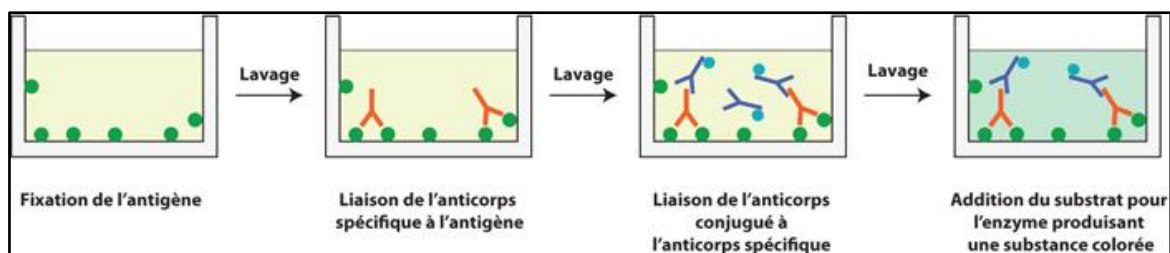
- a). Taux de Protéine C-réactive.
- b). Taux d'Albumine.
- c). Taux d'Hémoglobine.
- d). Taux des leucocytes.

## 2. Etude immunologique

### 2.1 Principe de la méthode ELISA sandwich

L'ELISA sandwich est une technique de biochimie utilisée pour détecter et quantifier la présence de molécules de natures protéiques, telles que les antigènes, les peptides ou les anticorps, dans un échantillon biologique.

L'ELISA sandwich est basée sur l'utilisation de deux anticorps différents : un pour capturer spécifiquement l'antigène d'intérêt, un autre marqué avec une enzyme pour la détection et la quantification. L'anticorps de capture est fixé sur une surface solide de la plaque Elisa pour capturer l'antigène d'intérêt. Ensuite, l'anticorps marqué généralement avec une enzyme HRP est ajouté pour se lier à l'analyte capturé, formant un "sandwich". Après un lavage avec un tampon composé de détergent pour éliminer les substances non liées, un substrat réactif de révélation est ajouté (TMB). L'enzyme catalyse une réaction chimique qui génère un signal détectable, comme un changement de couleur. La quantité de signal est proportionnelle à la concentration de l'antigène d'intérêt, permettant une mesure quantitative précise de l'analyte présent dans l'échantillon (figure 17).



**Figure 17** : Schéma représentant les étapes de la méthode ELISA sandwich pour le dosage des antigènes (Pianetti 2015).

#### 2.1.1. Protocole de dosage des p-ANCA

Pour chacun des 6 échantillons analysés (3 de patients à atteinte colique et 3 à atteintes iléale) 100 µl de sérums est dilués au ratio de 1/101 est déposé dans les puits de la plaque ELISA 12x8 puits (QUANTA Lite® MPO IgG ELISA, INOVA DIAGNOSTICS, INC) préalablement revêtue d'antigène MPO purifié. En plus du sérum des malades à analyser, on utilise aussi 100 µl de chacun des contrôles fortement et faiblement positifs aux IgG anti-MPO pré-dilué dans 100 µl de tampon ainsi que l'ensemble des calibrateurs de l'expérience. La plaque est incubée pendant 30 min à température ambiante. Elle est ensuite lavée 3 fois en aspirant soigneusement le contenu de chaque puits et en ajoutant du tampon de lavage TBS/Tween. Une fois les lavages terminés, on ajoute l'anticorps secondaire le conjugué HRP IgG dans chaque puits et on incube à nouveau pendant 30 minutes, puis

on ajoute 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits on laisse incuber à l'abris de la lumière pendant 30 minutes. Enfin on ajoute 100 µl de solution d'arrêt H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.4 M) dans chaque puits, on mélange doucement en tapant sur les plaques.

La lecture de la plaque est réalisée par la mesure de la densité optique (DO) de chaque puits à 450 nm sur un lecteur de microplaque le spectrophotomètre UV-Visible Biotek dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

La détermination des concentrations des échantillons est déduite à partir de la courbe de calibration de l'expérience. Le test est étalonné en unités arbitraires par millilitre (UA/ml).

### **2.1.2. Protocole de dosage des ASCA**

Pour chacun des 6 échantillons analysés ( 3 de patients à atteinte colique et 3 à atteintes iléale) 100 µl de sérums est dilués au ratio de 1/101 est déposé dans les puits de la plaque ELISA 12x8 puits (QUANTA Lite® ASCA (*S. cerevisiae*) IgG, INOVA DIAGNOSTICS, INC) préalablement revêtue d'antigène *S. cerevisiae* partiellement purifié (mannanes des parois de *S. cerevisiae*). En plus du sérum des malades, on utilise aussi 100 µl de chacun des contrôles ELISA : fortement, faiblement positifs en IgG anti- ASCA et contrôle négatif pré-dilués dans les puits ainsi que les calibrateurs du test. On incube pendant 30 min à température ambiante sous agitation. La plaque est ensuite lavée 3 fois en aspirant soigneusement le contenu de chaque puits et en ajoutant du tampon de lavage TBS/Tween. Une fois les lavages terminés, on ajoute l'anticorps secondaire rabbit IgG anti-IgG humaine conjugué à la HRP dans chaque puits et on incube à nouveau pendant 30 minutes, puis on ajoute 100 µl de chromogène TMB dans chaque puits on laisse incuber à l'obscurité pendant 30 minutes. Enfin on ajoute 100 µl de solution d'acide sulfurique dans chaque puits, on mélange doucement en tapant sur les plaques. La lecture de la plaque est réalisée par la mesure de la densité optique (DO) de chaque puits à 450 nm sur un lecteur de microplaque le spectrophotomètre UV-Visible Biotek dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

La détermination des concentrations des échantillons dilués est déduite à partir de la courbe de calibration de l'expérience. Le test est étalonné en unités arbitraires par millilitre (UA/ml).

### **2.1.3. Protocole de dosage de la calprotectine fécale**

50 à 100 mg de fèces des 4 patients (2 patients atteint de MC colique et 2 patient à atteinte iléale) sont ajoutés à un tube sec contenant une boucle d'inoculation, 49 volumes de tampon d'extraction (BÜHLMANN CALEX) sont ajoutés. Le tube est vortexé pendant 30 secondes, puis incubé pendant 5 min sur agitateur orbital à une vitesse de 400 rpm. Après l'incubation, un nouveau vortexage est effectué

pendant 30 secondes. 1.5ml de la solution sont transférés vers un nouveau tube, qui est centrifugé pendant 5 min à 3000 xg. Le surnageant obtenu est versé dans un autre tube afin de poursuivre la procédure Elisa.

Avant de débiter le dosage ELISA de la calprotectine, l'échantillon est dilué à une proportion de 1/150. Ensuite, l'échantillon dilué, les calibrateurs, ainsi que les témoins positifs et négatifs sont déposés dans les puits de la plaque de microtitration préalablement coâtée a raison de 100 µl par puits. La plaque est incubée pendant une période de 30 à 35 minutes à température ambiante avec agitation à une vitesse d'environ 450 rpm. Après l'incubation, les puits de la plaque sont soigneusement lavés à l'aide de la solution TBS-TWEEN en 3 séries de lavages. 100µl de la solution d'anticorps secondaire conjuguée à la HRP sont ajoutés aux puits, et incubés pendant 15 minutes à température ambiante avec agitation à une vitesse de ~450 rpm puis lavés avec du TBS-TWEEN en 5 séries de lavages. 100 µl de solution de substrat TMB (chromogène 3,3,5,5- tetramethylbenzidine) sont ajoutés aux puits et sont incubés pendant 15 min à température ambiante sur agitateur. Finalement, 100 µl de solution "stop" (acide sulfurique 0.4M) sont ajoutés, et la quantité de signal générée dans chaque puits est mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaques, à une longueur d'onde de 450 nm. Les concentrations de la calprotectine sont déduites à partir de la courbe de calibration.

### **3. Dosage des protéines sérique**

#### **3.1. Principe**

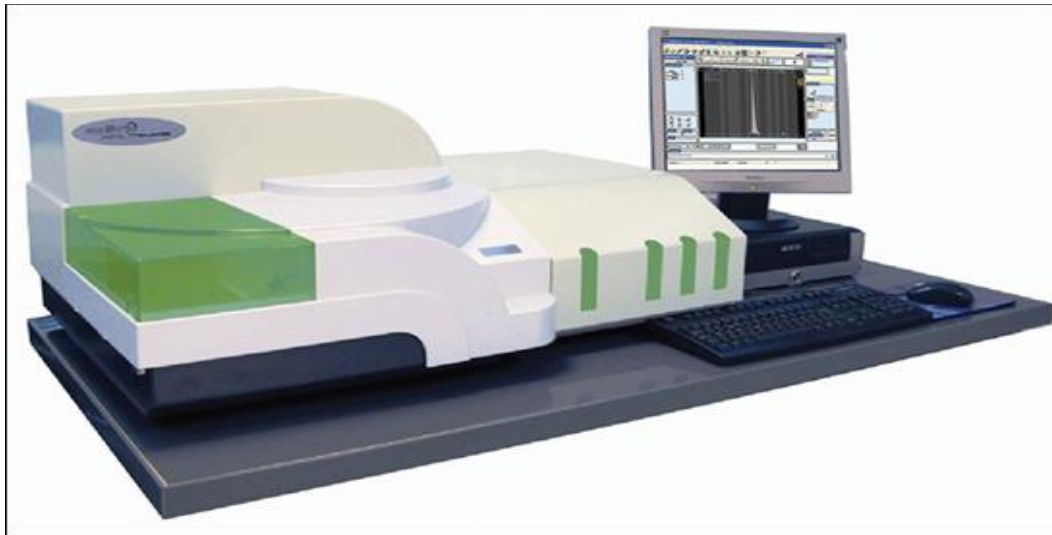
L'électrophorèse des protéines sériques est une méthode utilisée pour séparer les protéines en différentes fractions selon leur mobilité, et pour obtenir leurs pourcentages relatifs. Couramment utilisée en pratique clinique, cette analyse reflète l'ensemble des protéines sériques. Elle fournit de nombreuses informations, notamment sur l'état inflammatoire et nutritionnel, et permet de dépister et de suivre les immunoglobulinopathies.

La méthode la plus couramment utilisée est l'électrophorèse capillaire de zone en solution libre (CZE). Cette technique repose sur la séparation électrocinétique des protéines dans des capillaires en silice fondue (diamètre interne de 20 à 100 µm) remplis d'électrolyte. L'application d'une tension élevée entraîne la migration des protéines à l'intérieur du capillaire. De plus, les protéines sont exposées à un flux d'électroendosmose généré par la différence de potentiel entre les charges positives du tampon et les charges négatives des parois du capillaire. Cela permet d'obtenir une séparation à haute résolution. Les protéines sont ensuite quantifiées en mesurant leur absorbance à une longueur d'onde spécifique (200 nm). L'électrophorèse capillaire permet de révéler six fractions protéiques distinctes lors de l'analyse.

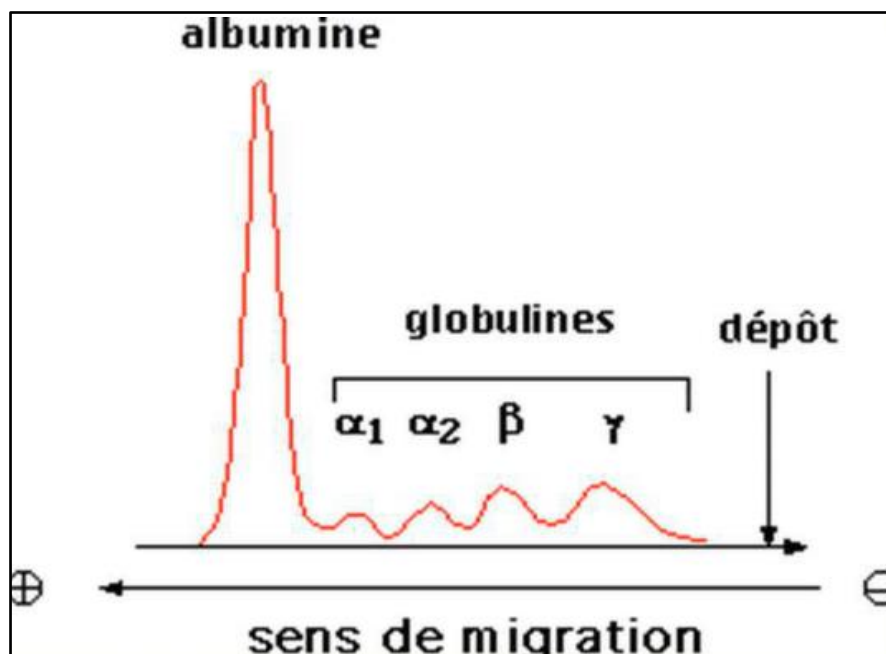
### 3.2. Protocole

Le dosage des protéines sériques se fait par technique d'électrophorèse capillaire sur automate Capillarys 2 Flex Piercing® (SEBIA) (figure 18).

Le sérum des 4 patients (2 patients atteints de MC colique et 2 patients à atteinte iléale) est récupéré du sang total prélevé des patients à jeun, contenu dans un tube sec, par centrifugation à 3500 g pendant 3 minutes.



**Figure 18:** Capillarys 2 Flex Piercing (SEBIA).



**Figure 19 :** schéma illustrant les spectres typiques d'une EPP et correspondance des différents pics d'albumine et de globulines.

## **4. Endoscopie**

L'endoscopie digestive permet d'examiner l'intérieur du tube digestif, comprenant l'œsophage, l'estomac et l'intestin grêle. Elle est effectuée à l'aide de l'endoscope, un tube mince et flexible équipé d'une caméra à son extrémité qui est inséré dans le corps par la bouche, permettant de visualiser directement l'état des intestins des patients. Pour faciliter l'insertion de l'endoscope et réduire le risque de régurgitation, il est nécessaire que l'estomac soit vide. Par conséquent, le patient doit observer un jeûne d'au moins 6 heures.

### **4.1. Prélèvement**

En cas de constatation d'anomalies, le médecin peut prélever un fragment tissulaire de taille et de diamètre variables, généralement compris entre 0,5 mm et 2 mm, à l'aide d'une pince à biopsie. Ce fragment sera ensuite analysé histologiquement afin d'obtenir un diagnostic précis.

Le prélèvement est réalisé au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tizi-Ouzou. Il est directement placé dans un tube sec portant le nom et le prénom du patient, puis immergé dans un fixateur standard à base de formaldéhyde à 10%. Cette procédure vise à prévenir la dégradation des tissus et à stopper les réactions chimiques, tout en favorisant la mobilisation des composants tissulaires en vue d'une coloration ultérieure.

## **5. Etude histologique**

### **5.1. Biopsie**

La biopsie est un acte chirurgical réalisé durant l'endoscopie qui permet, grâce aux pinces de l'endoscope, de prélever un échantillon de tissu. Cette procédure permet d'atteindre deux objectifs lors de l'examen endoscopique, d'abord macroscopique par la description des lésions et de leur architecture et ensuite par la réalisation de prélèvement pour une analyse histopathologique. Cette procédure est réalisée pour établir un diagnostic précis ou évaluer l'étendue d'une maladie.

### **5.2. Préparation des coupes histologiques**

Le protocole d'analyse histologique d'une biopsie comprend plusieurs étapes visant à préparer, traiter et examiner les échantillons de tissu au microscope.

Après avoir prélevé l'échantillon de biopsie, celui-ci est fixé dans une solution de formol à 10% pendant 6 heures, la fixation préserve la structure et les composants cellulaires, arrêtant ainsi les processus biologiques et empêchant la dégradation des tissus. Après la fixation, l'échantillon de tissu est déshydraté en étapes croissantes d'alcool (les cassettes sont déposées dans un

automate de circulation pendant 24 heures). Il est ensuite immergé dans de la paraffine liquide dans un automate d'enrobage. La paraffine se solidifie, emprisonnant l'échantillon de tissu, ce qui permet de réaliser des coupes fines ultérieurement. Ces coupes sont réalisées à l'aide d'un appareil appelé microtome, qui découpe la paraffine contenant l'échantillon en sections très minces d'environ 4 à 5 micromètres d'épaisseur. Les sections sont ensuite montées sur des lames de verre.

### **5.3. Coloration et observation au microscope des coupes histologiques**

La coloration des tissus est réalisée à l'aide des colorants hématoxyline et éosine (H&E), qui permettent de différencier les noyaux cellulaires (hématoxyline) et le cytoplasme (éosine). Le processus de coloration comprend plusieurs étapes. Tout d'abord, les lames de tissu sont placées dans une batterie de coloration Leica afin de retirer la paraffine et de colorer les tissus. Les lames sont fixées sur des chariots qui les font passer dans 27 bacs pendant 30 secondes chacun. Les six premiers bacs contiennent du xylène pour éliminer la paraffine présente dans les tissus. Elles sont ensuite réhydratées en passant par 4 bains d'éthanol dégressifs (100 ; 100 ; 90 ; 70), et 2 bacs d'eau de robinet, cette étape prépare les sections pour la coloration ultérieure.

Les lames sont immergées dans un bain d'hématoxyline, un colorant basique qui se lie à des structures acides dans les cellules, telles que les noyaux. Permettant de les colorer en bleu ou en violet. Après la coloration à l'hématoxyline, les lames sont soigneusement rincées à l'eau distillée pour éliminer l'excès de colorant. Elles sont ensuite immergées dans un bain d'éosine, un colorant acide qui se lie aux structures basiques, telles que le cytoplasme des cellules, cela permet de le colorer en rose ou en rouge.

Par la suite, les lames sont à nouveau déshydratées dans une série d'alcools de concentration croissante, et enfin montées avec une résine synthétique et une lamelle de verre pour être prêtes à l'observation sous le microscope optique de marque Olympus C×41 grossissements ×40.

# **Chapitre IV :**

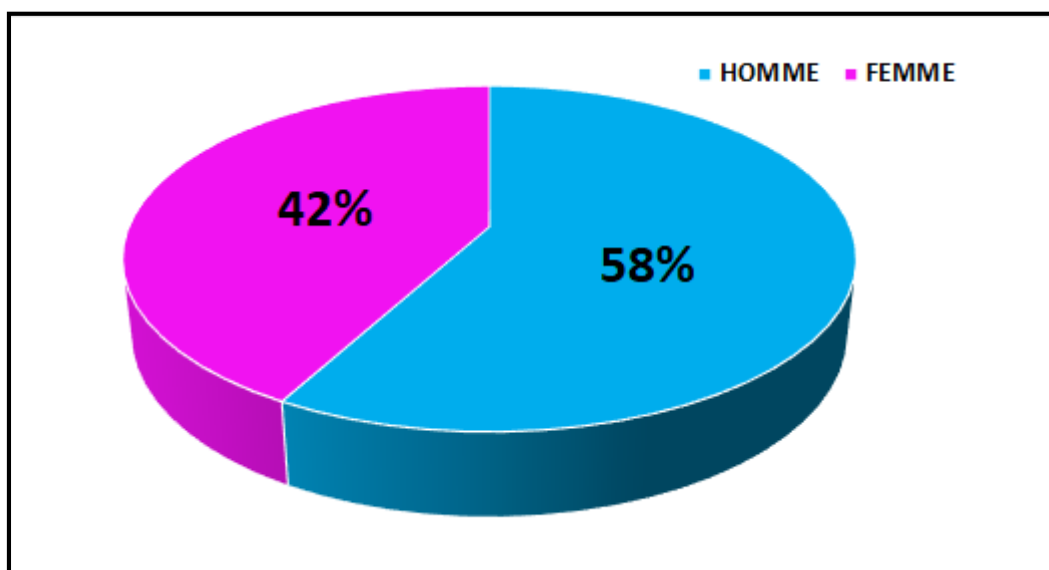
## **Résultats et discussion**

## 1. Etude rétrospective

La première partie de notre travail est focalisé à l'étude de dossiers de malades de Crohn enregistrés au niveau du service de Gastroentérologie du CHU de Tizi Ouzou, étalé sur une période allant de 2020-2023. Un total de 57 de dossiers de patients ont été suivi durant cette période.

### 1.1. Répartition des patients suivant le sexe

La population analysée présente une hétérogénéité, incluant les deux sexes masculin et féminin. Cette répartition est illustrée sur le diagramme circulaire de la figure 20 ci-dessous :

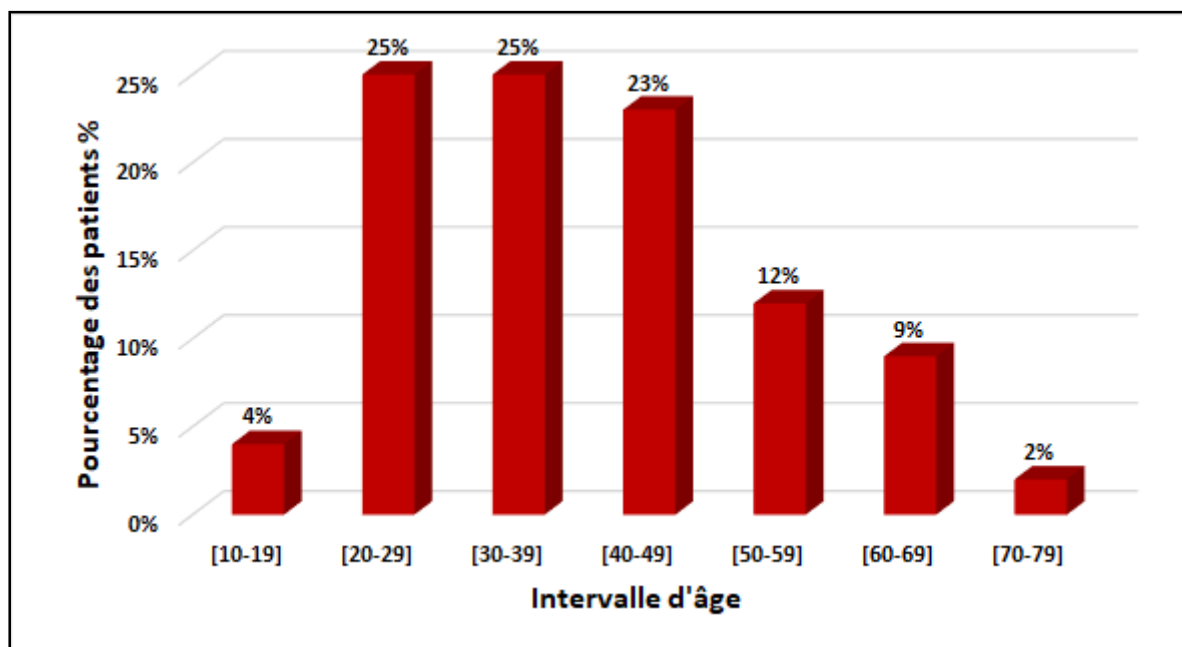


**Figure 20** : Diagramme circulaire représentant la répartition des patients selon le sexe

Parmi les 57 dossiers analysés, une légère prédominance masculine est observée, avec une proportion de 58 %, tandis que les femmes représentent 42 % des cas. Ceci se traduit par un rapport homme/femme de 1,27, cohérent avec les résultats d'une étude menée en Arabie Saoudite qui rapporte une sex-ratio de 1,42 (Aljebreen et al., 2014). Ces constatations confirment la tendance d'une légère prédominance masculine de la maladie au sein des pays d'Asie et dans le Ouest algérien (Benaissa et al., 2020). En revanche, les études menées en Europe (Greuter et al., 2020) et en Amérique (Brant et Nguyen, 2008) mettent en évidence une prédominance féminine des cas de MC par rapport à la population masculine.

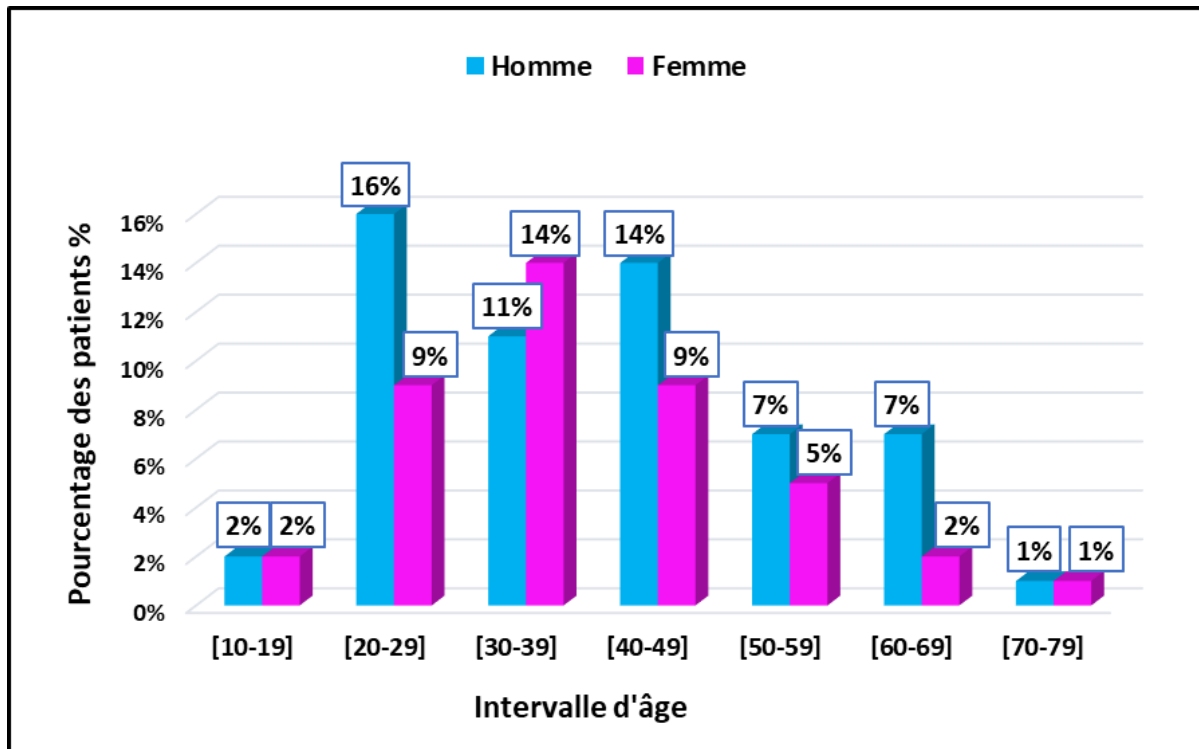
## 1.2. Répartition des patients MC selon l'âge

La figure-21 représente un histogramme montrant la répartition des patients selon leur âge. L'âge le plus fréquemment observé chez les malades de Crohn inclus dans cette étude se situe principalement entre 20 et 49 ans, avec une prévalence plus faible chez les individus âgés de 10 à 19 ans et de 70 à 79 ans. Selon l'étude de (Martins et al., 2021), l'âge moyen d'apparition de la maladie de Crohn chez les adultes se situe entre 31 et 34 ans, avec un pic dans la tranche d'âge de 20 à 40 ans, ce qui est en accord avec nos résultats. La moyenne d'âge trouvée dans notre étude est de 33 ans, qui est un résultat similaire à celui d'une étude comparant l'incidence de la maladie de Crohn en Asie et en Europe de l'Est (Farkas et al., 2016).



**Figure 21** : Répartition des patients selon l'âge

Sur la figure-22 ci-dessous est représentée la distribution des patients de deux sexes, féminin et masculin, en fonction de l'âge. On observe une nette prédominance masculine dans les tranches d'âge de 20 à 29 ans et de 40 à 69 ans, tandis que dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans, c'est le sexe féminin qui est prédominant. Par ailleurs, une répartition équitable des deux sexes est observée dans les tranches d'âge de 10 à 19 ans et de 70 à 79 ans. L'âge moyen des femmes est de 36 ans, tandis que celui des hommes est de 31 ans.



**Figure 22 :** Répartition des deux sexes féminin et masculin selon l'âge

### 1.3. Répartition géographique des patients MC

La figure-23 représente la répartition géographique des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) sur les différentes daïras des wilayas de Tizi Ouzou et de Boumerdes. On constate que le plus grand nombre de patients atteints de la MC dans le cadre de cette étude provient de la wilaya de Tizi Ouzou, principalement concentrés dans la daïra de Tizi Ouzou. Les autres patients sont répartis entre les différentes daïras. Cette observation peut s'expliquer par le fait que cette maladie est plus fréquente chez les habitants des zones urbaines développées et des régions industrielles, ce qui est corroboré par les études portant sur l'incidence de la MC dans la population (Reyt, 2018).

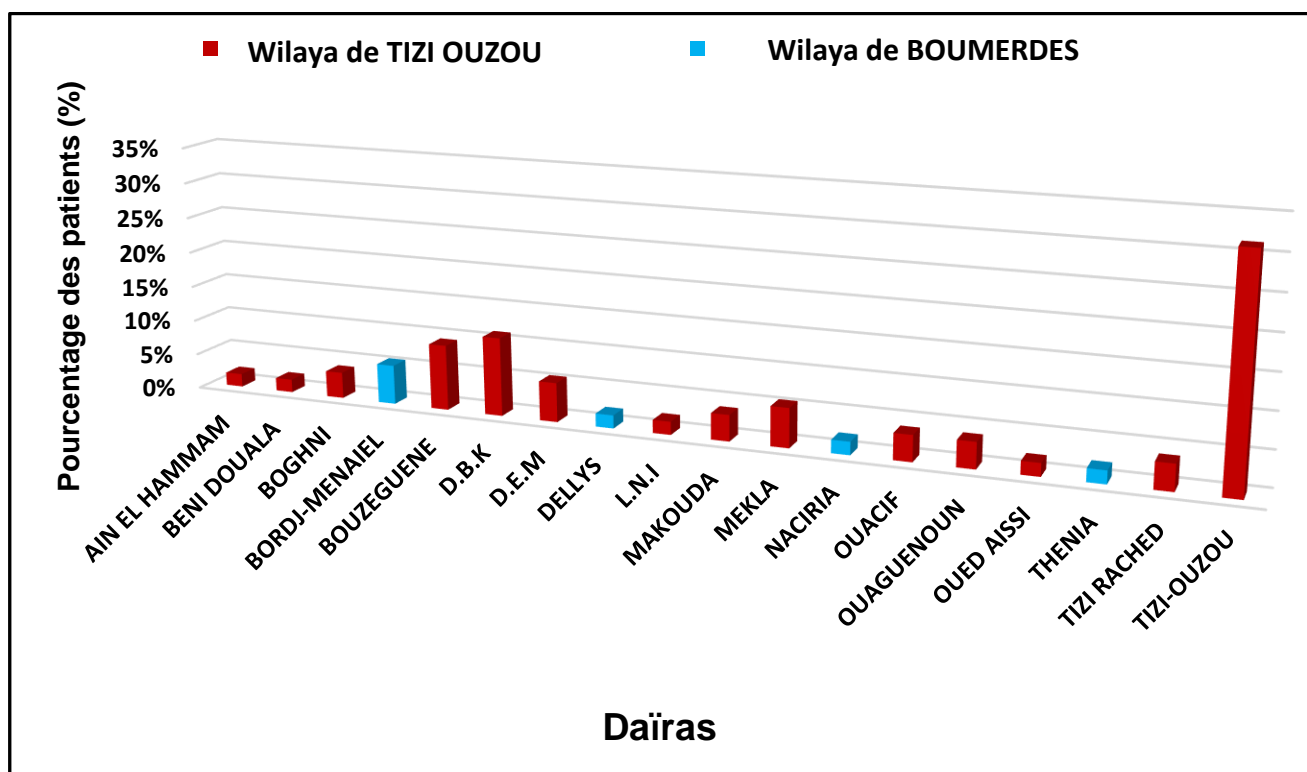


Figure 23 : Répartition des patients selon des daïras de Tizi Ouzou et Autres

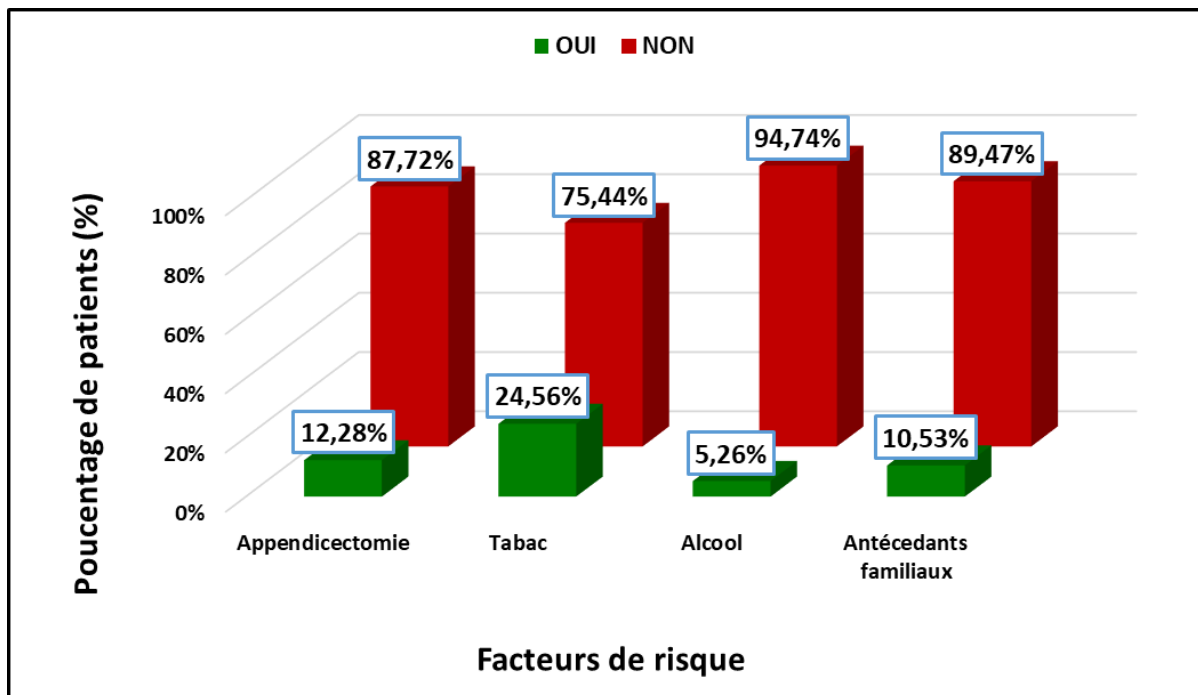
#### 1.4. Répartition des patients selon les facteurs de risque

L'histogramme à double entrée sur la figure 24, illustre la répartition des patients en fonction de différents facteurs de risque. Cette étude fournit des informations sur l'absence d'antécédents familiaux de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) pour une grande partie des patients, soit 89,47%. En revanche, 10,53% des patients de cette étude ont un membre de leur famille atteint de MICI. Ces résultats sont en corrélation avec ceux obtenus dans une étude menée en Angleterre, où 14% des patients atteints de MC présentaient des antécédents de MICI (King et al., 2020).

Le pourcentage de patients ayant subi une appendicectomie est de 12,28%. Nos résultats sont en concordance avec ceux obtenus par une étude réalisée en Turquie qui a montré que 19,5% de leurs patients ont subi une appendicectomie (Gökden et Deniz, 2021).

Le pourcentage de fumeurs est de 24,56% et celui des non-fumeurs est de 75,44%. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude chinoise où la majorité des patients soit 74% ne sont pas des fumeurs, tandis que 26% sont des fumeurs (Leong et al., 2004).

Dans notre étude, le taux d'alcoolisme est de 5,26 %, ce qui est similaire à l'étude réalisée dans l'ouest de l'Algérie où le pourcentage est de 6,1 % (Benaïssa et al., 2020) et celui d'une étude marocaine où le pourcentage est de 10,8% (Khaya, 2020).



**Figure 24 :** Répartition des patients selon les facteurs de risques : antécédents familiaux appendicectomie et mode de vie (tabac, alcool)

### 1.5. Localisation des atteintes chez les patients MC

L'étude de la localisation de la maladie de Crohn selon la figure 25, a révélé que la majorité des patients de la population étudiée présentent des atteintes iléales complexes (iléocaecale ou iléo-colique) avec un taux de 69.57%, cela est en concordance avec les résultats d'une étude canadienne ; où les atteintes iléocoliques dominent à 42.5% (Freeman, 2007). Les lésions iléales se sont révélées être la deuxième localisation la plus fréquente, représentant 21,11% des cas et seulement 3.02% des patients présentent des atteintes coliques, ces résultats sont en étroite corrélation avec les résultats d'une étude saoudienne, où la plupart des patients présentaient à la fois une atteinte de l'intestin grêle et du gros intestin (40-55%) et moins d'un quart des patients avaient une maladie de l'intestin grêle (30-40%), tandis que la maladie colique ne représentait que 6 % (Al- Ghamdi et al., 2004). Les autres localisations, telles que les atteintes du tube digestif supérieur, du rectum ou de l'anus sont également minoritaires, concernant environ 6,29% des patients.

La prédominance des atteintes iléales complexes est également confirmée par l'étude italienne de (Palmieri et al., 2017) et par l'étude danoise de (Burisch, 2014). Cependant, il existe des études qui montrent la prédominance de la localisation colique, notamment l'étude suédoise

de (Sjöberg et al., 2014), où la maladie colique domine à 48.9% suivie de l'iléale avec 27.7% et l'iléocolique en dernier avec 23.5%.

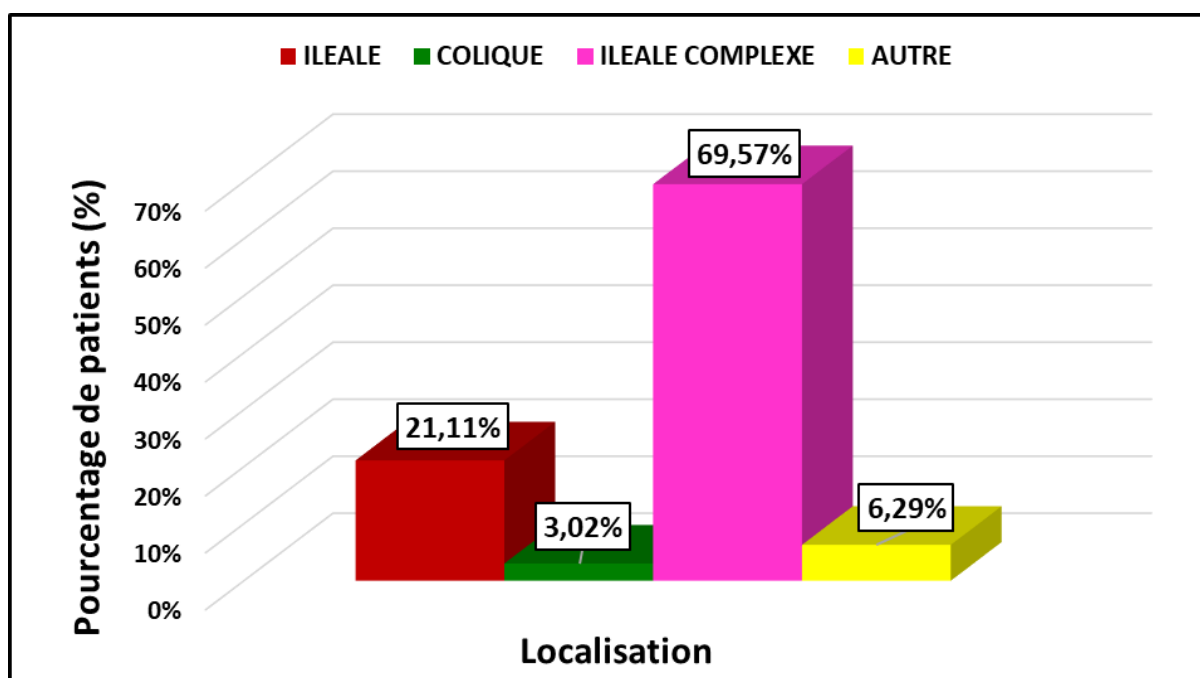


Figure 25 : Répartition des malades selon la localisation de la maladie

### 1.6. Suivi des phénotypes de la MC

La figure 26 représente un histogramme exprimant la répartition des cas étudiés en fonction du phénotype de leur maladie. On constate que la forme sténosante représente le phénotype le plus répandu avec un pourcentage de 40.08%. Suivie de la forme sténosante-fistulisante qui touche 28.08% des patients, tandis que les atteintes inflammatoires concernent 17,49% d'entre eux, la maladie fistulisante constitue le phénotype le plus rare de notre étude. Les résultats de notre étude sont cohérents avec l'étude canadienne menée par (Freeman, 2007) qui a révélé que 64,7% des patients de la cohorte présentaient une maladie de Crohn complexe, caractérisée par des sténoses ou des fistules. Nos résultats sont également semblables à ceux de l'étude suédoise menée par (Sjöberg et al., 2014) où le phénotype fistulisant était le moins fréquent, et à ceux de l'étude polonaise de (Majewska et al., 2022), où seulement 11,9 % avaient un comportement non sténosant et non pénétrant. En revanche, nos résultats diffèrent complètement de ceux de l'étude asiatique menée par (Nguyen et al., 2013) et de celle de (Burisch 2014) qui ont désigné le phénotype inflammatoire comme la complication dominante de la maladie de Crohn. Cette divergence peut être due au changement du comportement de la maladie de Crohn au cours de son évolution. En effet, des études ont rapporté que la

majorité des patients atteints de la maladie de Crohn, qui initialement présentent une forme inflammatoire au moment du diagnostic, évoluent vers une forme sténosante ou fistulisante après 25 ans. (Louis et al., 2003).

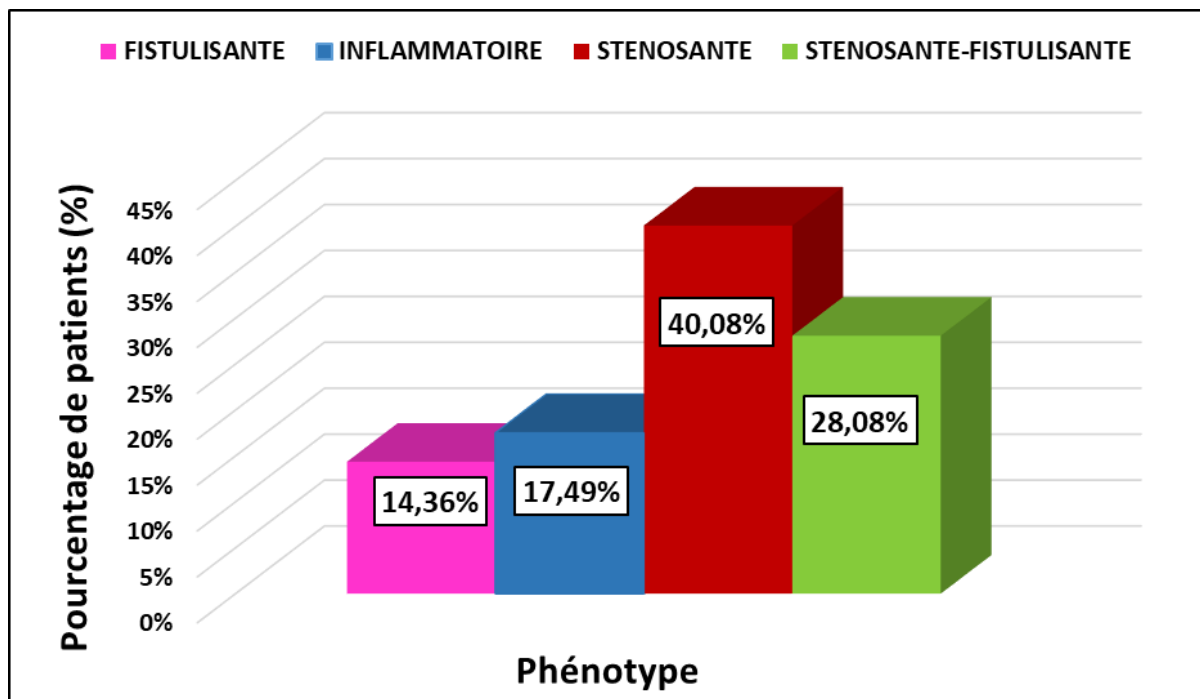


Figure 26 : Répartition des malades selon le phénotype de la maladie

### 1.7. Suivi du phénotype de la MC en fonction de la localisation de l'atteinte

Le graphique de la figure-27 illustre les pourcentages des différents phénotypes de la MC rencontrés en fonction de la localisation de la maladie. Au niveau de la localisation iléale, les phénotypes "sténosant-fistulisant" et "sténosant" sont prédominants, représentant respectivement 40% et 30% des cas. La forme fistulisante est observée chez 20% des patients, tandis que la forme inflammatoire est présente chez 10% d'entre eux.

Dans les cas de maladie de Crohn "iléale complexe", le phénotype le plus fréquent est la forme sténosante, avec un pourcentage de 47,22%. Suivie de la forme sténosante-fistulisante à 27,78%, la forme fistulisante à 13,89% et la forme inflammatoire à 11,11%.

Pour les patients atteints au niveau du côlon, on observe une prédominance du phénotype inflammatoire, qui représente 66,67% des cas. La forme sténosante-fistulisante est également présente, mais dans une moindre mesure

Dans les cas d'autres localisations, les sténoses sont principalement observées, atteignant 50% des cas. Les formes sténosante-fistulisante et inflammatoire sont également

présentes, mais à un taux de 25% chacune.

En résumé, la forme sténosante est le phénotype le plus fréquent dans les atteintes "iléales complexes" et les autres localisations, avec des pourcentages respectifs de 47,22% et 50%. En revanche, le phénotype inflammatoire domine dans les atteintes coliques, avec une fréquence de 66,67%, tandis que la forme sténosante-fistulisante prédomine dans la localisation iléale, atteignant 40%.

Nos résultats sont en accord avec une étude belge menée par Louis et al., en 2003, où la localisation iléale était principalement associée au développement d'une maladie sténosante et était significativement plus fréquente dans les cas de maladie fistulisante intra-abdominale. Cette association entre la localisation iléale et la forme sténosante peut s'expliquer par le diamètre plus étroit de la lumière intestinale dans l'iléon par rapport au côlon, ce qui rend plus probable l'apparition de rétrécissements significatifs sur le plan fonctionnel. De plus, le nombre accru de plaques de Peyer dans l'iléon par rapport au côlon peut accentuer la réaction immuno-inflammatoire de la muqueuse (Louis et al., 2003).

La prédominance de la forme inflammatoire dans les atteintes coliques et la rareté des complications observées sont en accord avec une étude canadienne. Cette étude a démontré que lorsque la maladie de Crohn se limitait uniquement au côlon, elle présentait un caractère moins complexe, avec moins de complications pénétrantes. (Freeman, 2007)

Nos résultats concordent avec des études antérieures, soulignant l'association de la localisation iléale avec la forme sténosante et fistulisante et la prédominance de la forme inflammatoire dans les atteintes coliques, en lien avec des facteurs anatomiques et immunologiques spécifiques à ces localisations.

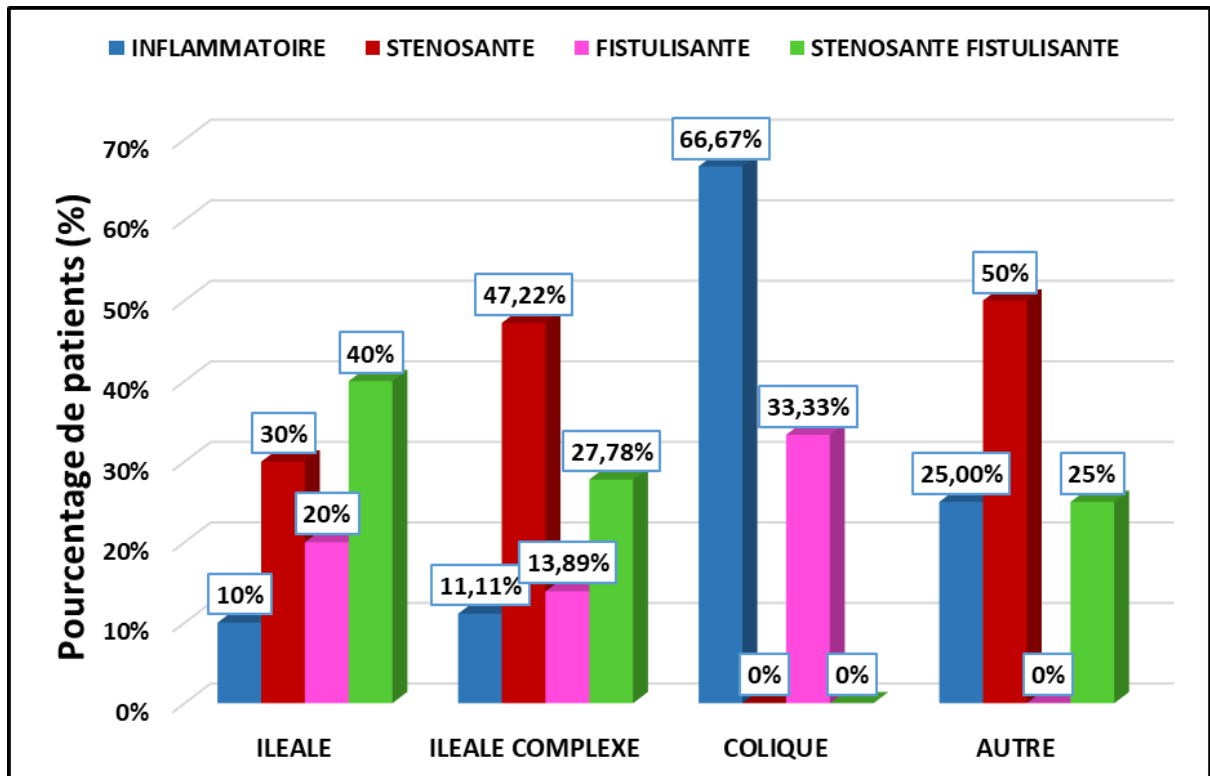
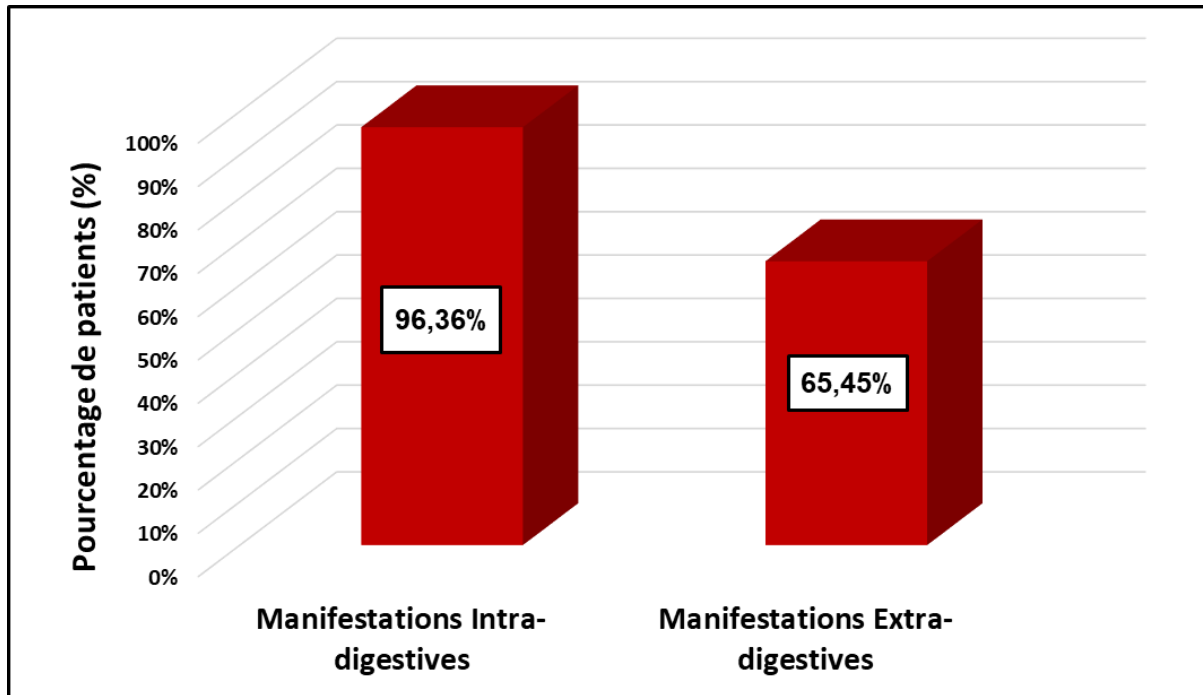


Figure 27 : Répartition des phénotypes de la maladie selon sa localisation

### 1.8. Suivi des manifestations intra-digestives et extra-digestives chez les patients MC

La répartition des patients selon la présence des manifestations extra-digestives et intra-digestives est illustrée sur la figure-28. Notre présente étude a révélé que 96,36% des patients présentent des manifestations intra-digestives, tandis que des manifestations extra-digestives ont été identifiées chez 65,45% des patients. Ces résultats concordent avec les conclusions d'une étude brésilienne et marocaine, où la prévalence des manifestations extra-digestives s'est établie respectivement à 62,7% (Mota et al., 2007) et à 57% (Khaya, 2020).



**Figure 28** : Répartition des patients selon la présence des manifestations extra-digestives et intra-digestives

### 1.9. Manifestations intra-digestives

Le diagramme en barre sur la figure-29 montre la répartition des patients selon les manifestations intra-digestives. L'analyse de l'histogramme met en évidence des proportions significatives pour différents symptômes.

Les douleurs abdominales sont rapportées chez 77,31% des malades, ce chiffre est cohérent avec celui obtenu dans une étude menée aux États-Unis, où l'on observe que l'une des manifestations les plus courantes est précisément les douleurs abdominales, avec un taux de prévalence de 80,4% (Perler et al., 2019). Suivies de près, la diarrhée est signalée par 74,60% d'entre eux, ce résultat est cohérent avec celui d'une étude réalisée en Suède où la diarrhée était l'une des principales manifestations cliniques avec un taux de 73,5% (Sjöberg et al., 2014).

Les vomissements sont moins fréquents, affectant 30,64% des patients, La constipation et les ballonnements sont moins prévalent, touchant respectivement 12,52% et 3,33% des patients, ce qui correspond aux observations faites au cours d'une étude réalisée en Asie où la prévalence de la constipation est de 15.9% (Wang et al., 2007).

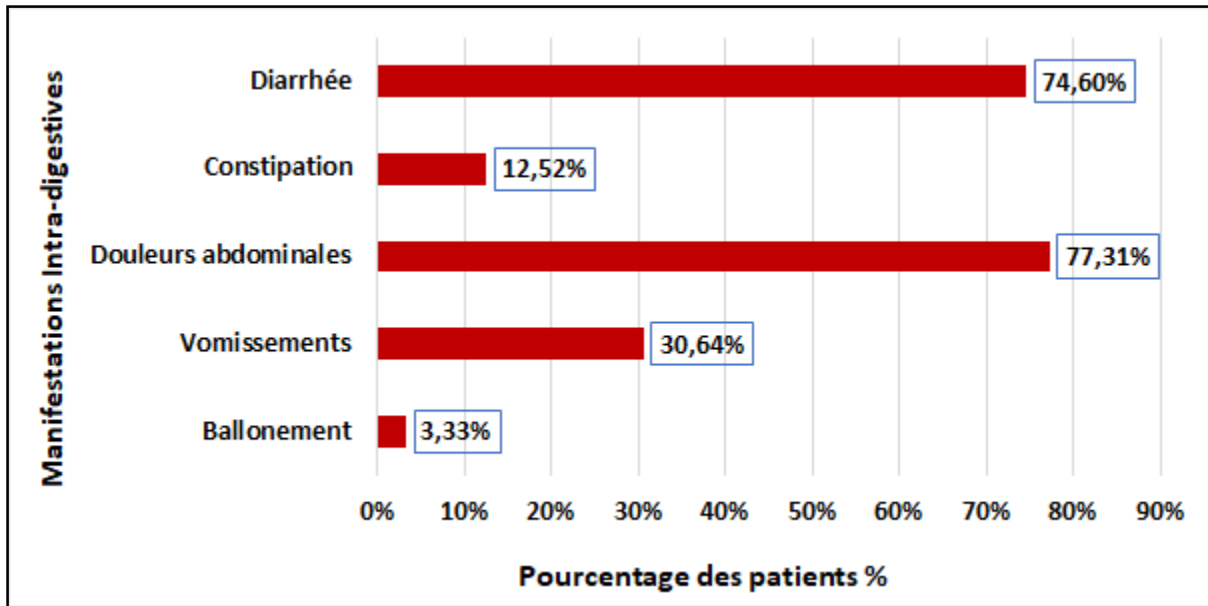
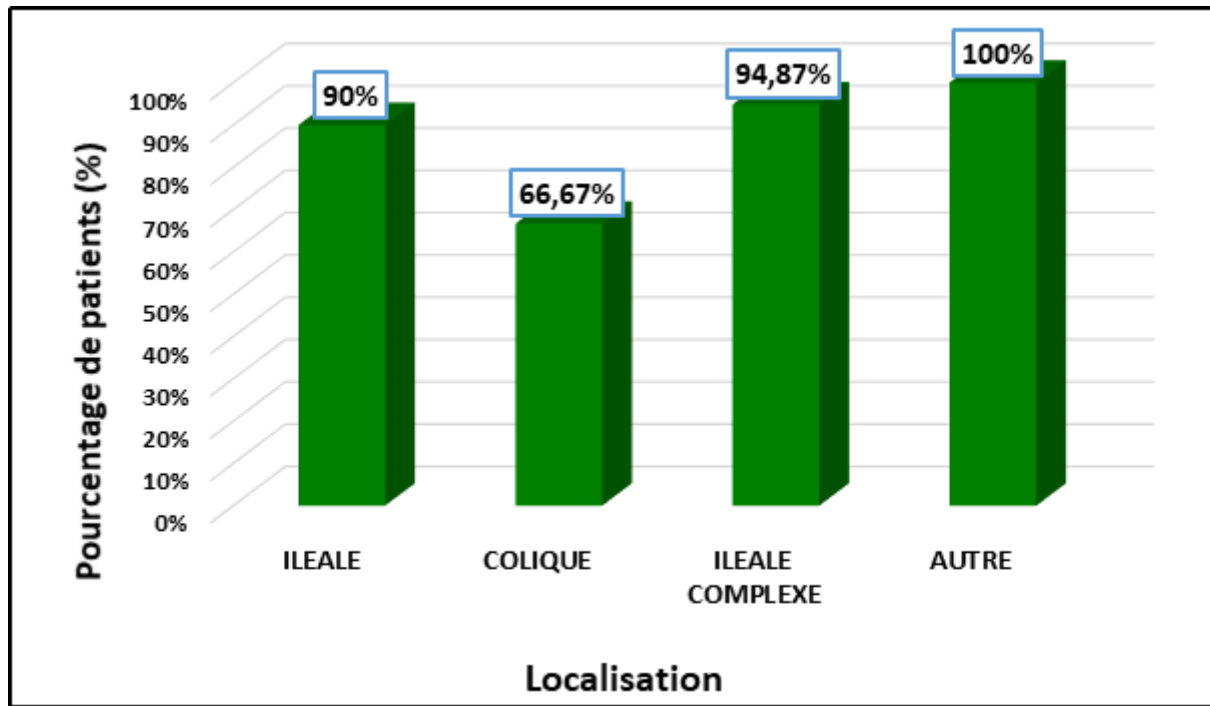


Figure 29 : Répartition des patients selon les manifestations intra-digestives

### 1.10. Evaluation des manifestations intra-digestives en fonction de la localisation de la MC

Le graphique de la figure-30 illustre les variations des manifestations intra-digestives en pourcentage en fonction des différentes localisations de la maladie de Crohn. Nous avons constaté dans la présente étude que la majorité des patients, quelle que soit la localisation de leur maladie, présentaient des manifestations intra-digestives. En effet, plus de 90% des patients atteints d'une maladie de crohn "iléale", "iléale complexe" ou "autre" présentaient au moins une manifestation intra-intestinale. En revanche, ces manifestations étaient légèrement moins fréquentes chez les patients dont la maladie était localisée au niveau du côlon, avec un taux de présence évalué à 67%.



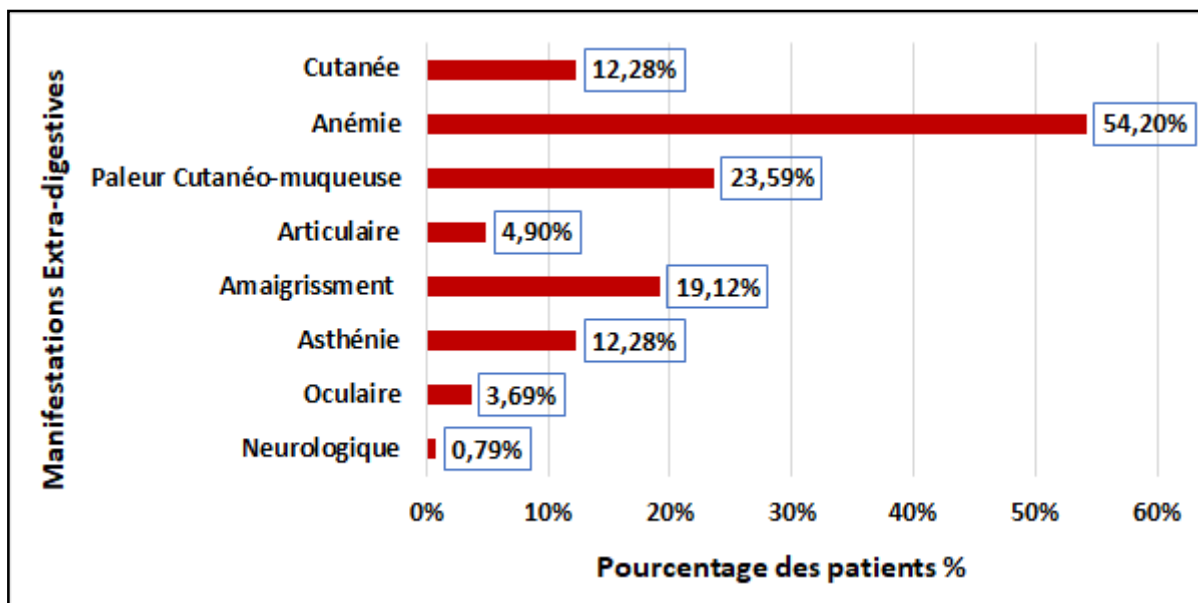
**Figure 30 :** Répartition des manifestations intra-digestives selon la localisation de la maladie

### 1.11. Manifestations extra-digestives

La figure-31 représente un diagramme en barre illustrant la répartition des patients en fonction des manifestations extra-digestives. L'analyse de cet histogramme révèle des proportions significatives associées à différents symptômes

Parmi les symptômes étudiés, l'anémie se démarque avec une prévalence de 54,20%, un résultat qui se rapproche de celui de l'étude réalisée en Roumanie où le taux de patients souffrant d'anémie était de 44,8% (Dranga et al., 2021). Ensuite, la pâleur cutanéomuqueuse est observée chez 23,59% des patients, suivie de l'amaigrissement chez 19,12% et de la fatigue chez 12,28%. Les symptômes articulaires sont moins fréquents, avec une incidence de 4,90%, ce qui concorde avec les résultats d'une étude menée en Arabie saoudite où les taux étaient respectivement de 25%, 18%, 13% et 6% (Al Fadda et al., 2012)

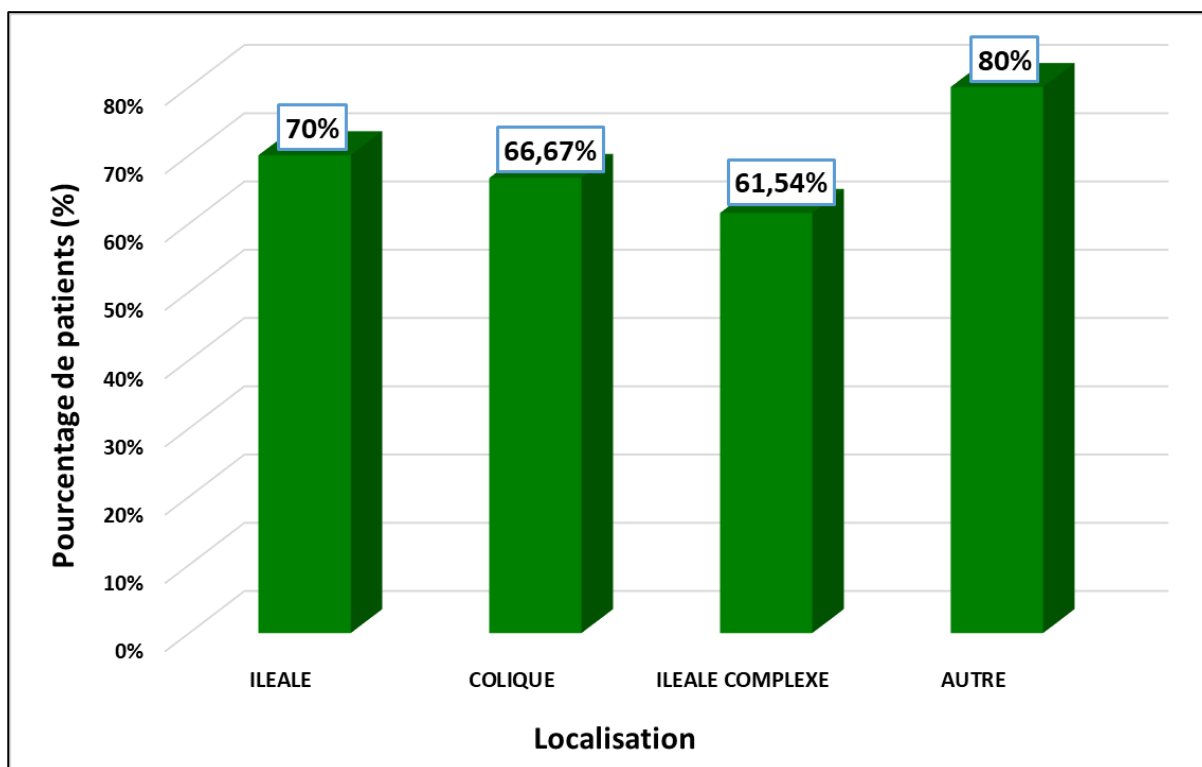
Les taux de symptômes oculaires et cutanés observés dans notre étude sont respectivement de 3,69% et 12,28%, et sont similaires aux résultats d'une étude espagnole qui indiquait des taux de 4% et 13% respectivement (Repiso et al., 2006). En ce qui concerne les symptômes neurologiques, ils sont très rares, observés chez 0,79% des patients.



**Figure 31** : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives

### 1.12. Suivre des manifestations extra-digestives fonction de la localisation de la MC

La figure-32 est un histogramme qui nous permet d'analyser la répartition des manifestations extra-digestives en fonction de la localisation spécifique de la maladie. Nos résultats, issus de l'étude, démontrent de manière significative que, indépendamment de la localisation précise de l'atteinte, les patients présentent des manifestations extra-digestives. Lorsqu'on examine les différentes localisations, nous constatons que la catégorie "autre" englobant les atteintes du tube digestif supérieur, du rectum ou de l'anus, présente un taux de symptômes atteignant les 80%. Elle est suivie de près par l'atteinte iléale, où les manifestations extra-digestives sont présentes chez 70% des patients. Ensuite, l'atteinte colique se démarque avec un taux de 66,67% de manifestations, tandis que l'atteinte iléale complexe affiche un pourcentage de 61,54% de patients présentant des symptômes extra-digestifs.

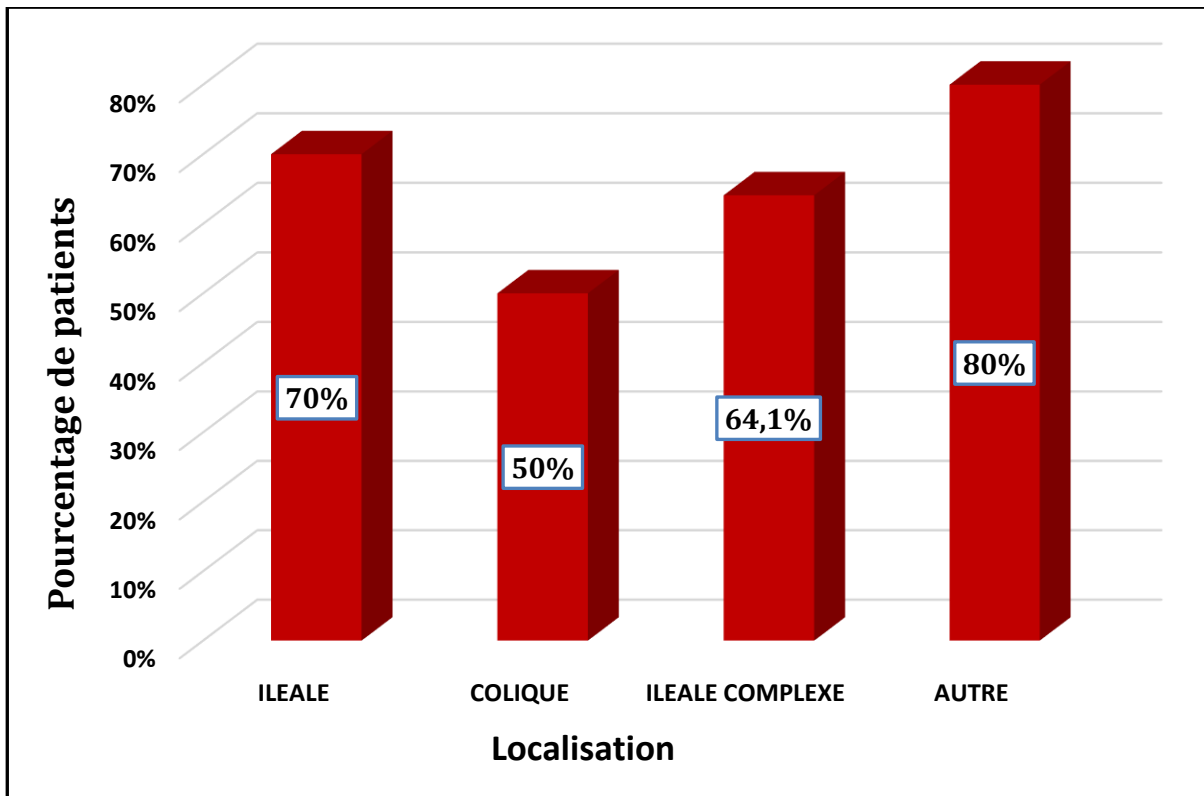


**Figure 32 :** Répartition des manifestations extra-digestives selon la localisation de la maladie.

### **1.13. Suivi de la répartition des taux de de la CRP sérique en fonction de la localisation de la MC**

Les données recueillies à partir des dossiers étudiés sont représentées sur la figure-33 exprimant les pourcentages de patients présentant une CRP positive pour chaque localisation de la maladie de Crohn. 65% des cas étudiés présentaient une CRP positive lors de leur admission au sein du service, ces résultats sont en accord avec l'étude polonaise de (Majewska et al., 2022) qui a affirmé que les taux de CRP étaient élevés (supérieur à 5 mg/l) chez 73,6 % des patients.

La CRP était positive chez 70% des patients ayant une inflammation iléale, 64.10% de ceux ayant des localisations iléales complexes, et chez seulement 50% des patients atteints au niveau du côlon. Les patients souffrant de lésions dans d'autres parties du tube digestif présentent le pourcentage le plus élevé avec un taux de 80%.

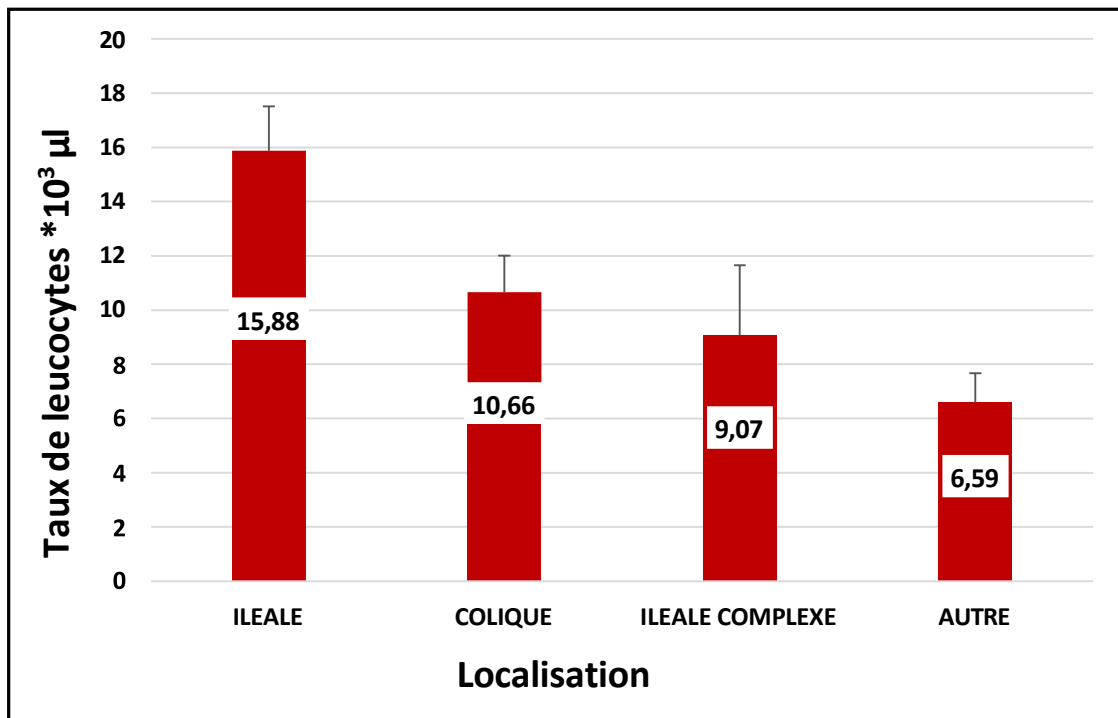


**Figure 33 :** Représentation de la répartition la concentration sérique positive de la CRP en fonction de la localisation de la maladie.

#### 1.14. Étude de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la MC

La figure-34 représente un histogramme évaluant le taux de leucocytes exprimé en ( $10^3 / \mu\text{l}$ ) pour chaque localisation de la maladie de Crohn. Les moyennes de ces taux varient entre  $6 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  et  $15 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  pour les différentes localisations. Les taux de globules blancs les plus élevés sont observés dans les cas de maladie de crohn iléale avec une moyenne de  $15,88 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ . Les atteintes coliques occupent la deuxième position avec une moyenne de  $10,66 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ . Les patients atteints de maladie de crohn “iléale complexe” ou “autre” n’expriment pas de grandes concentrations de leucocytes ; on observe chez ces catégories des moyennes de  $9,07 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  et  $6,59 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  respectivement. L’augmentation significative du nombre de leucocytes circulants observées notamment dans le cas des atteintes iléales témoigne de la présence d’un état d’hyperactivation du système immunitaire chez ces patients. Les résultats obtenus sont comparables à ceux de l’étude polonaise de (Majewska et al., 2022).

Dans cette étude, ils ont observé que 60% des patients présentaient des taux de globules blancs compris entre  $4000 / \mu\text{l}$  et  $10000 / \mu\text{l}$ , tandis que 35% dépassaient le seuil de  $10000 / \mu\text{l}$ .

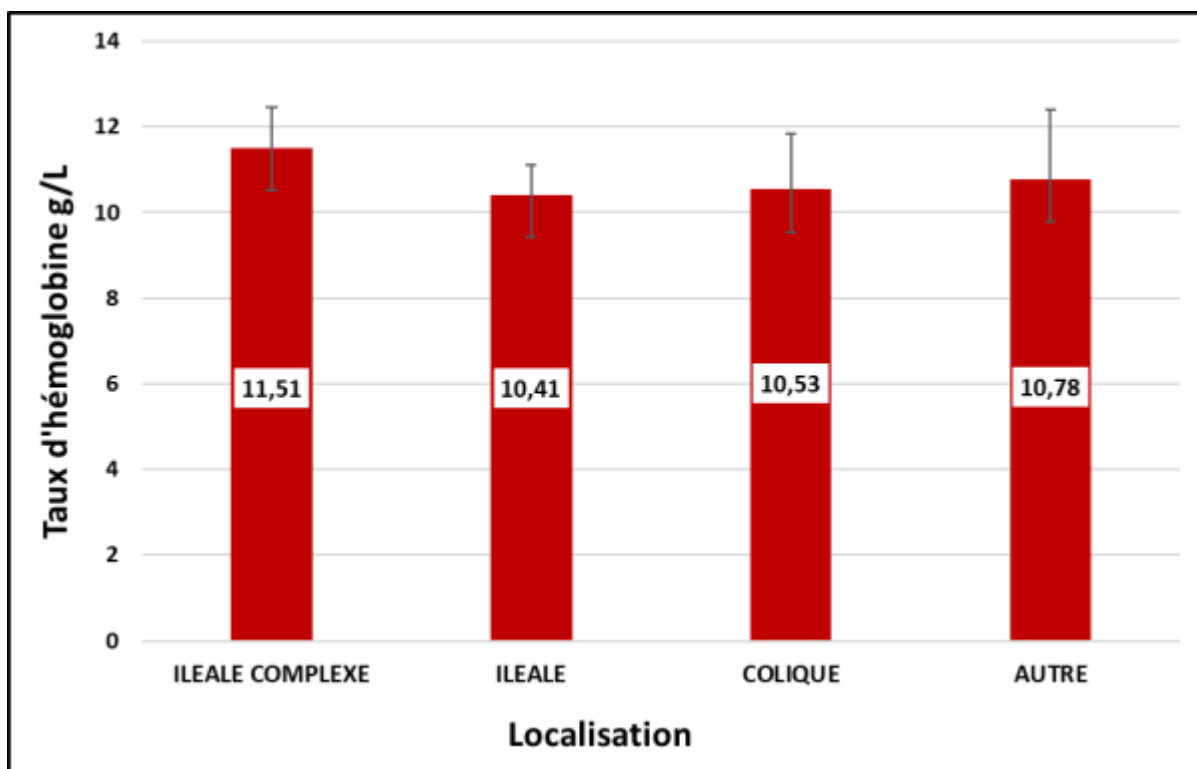


**Figure 34 :** Représentation de la variation du nombre de leucocytes circulants en fonction de la localisation de la maladie

### 1.15. Evaluation du taux d'hémoglobine en fonction de la localisation de la MC

La figure-35 représente un histogramme exprimant le taux d'hémoglobine en g/l pour chaque localisation de la maladie de Crohn. Les moyennes de ces taux sont très rapprochées, elles varient entre 10 g/l et 11 g/l pour les différentes localisations. On remarque que les taux d'hémoglobine les plus élevés sont enregistrés au niveau des atteintes iléales complexes, tandis que les concentrations les plus faibles sont observées dans la maladie iléale. Globalement, il n'existe pas de variations significatives des concentrations de l'hémoglobine au niveau des différentes localisations des atteintes de la MC.

Ces résultats se rapprochent de ceux de l'étude de (Majewska et al., 2022), où 46.6% des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/l. Cette constatation est en accord avec le fait que les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont souvent sujets à l'anémie en raison de la perte de sang chronique et de l'altération de l'absorption du fer. (Kaitha et al., 2015).

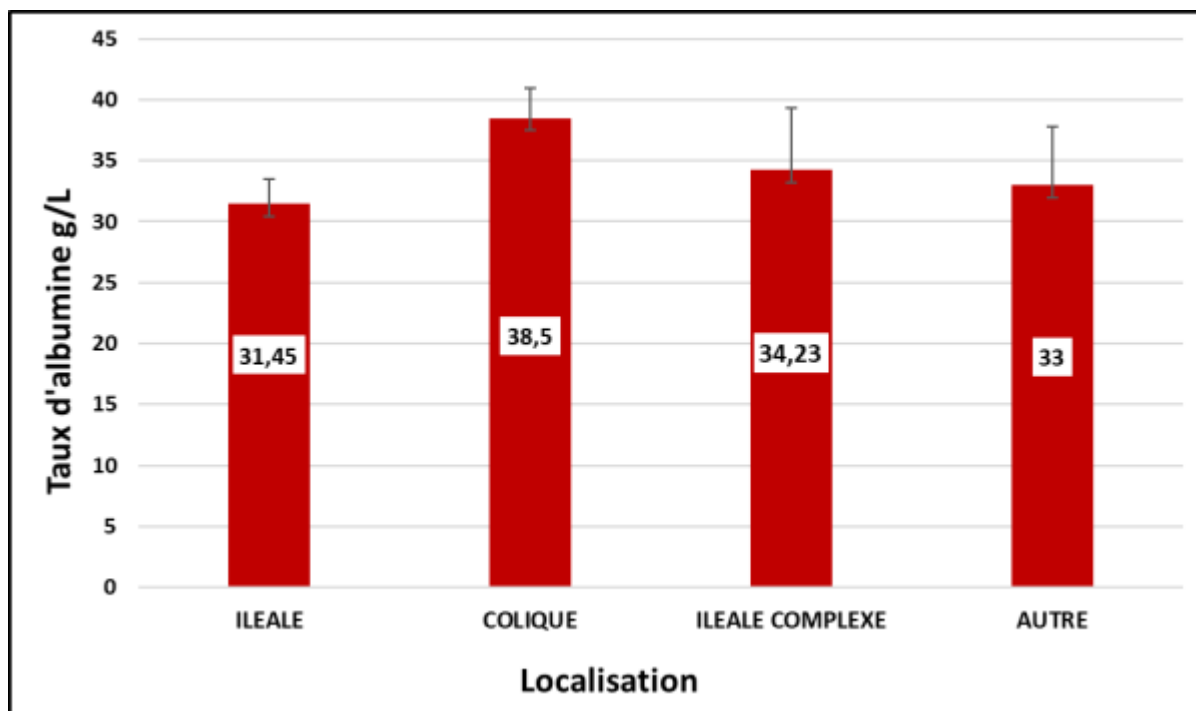


**Figure 35 :** Représentation de la répartition des taux d’hémoglobine selon la localisation de la maladie

### 1.16. Suivi de la variation de la concentration de l’albumine sérique en fonction de la localisation de la MC

La figure-36 représente la variation des taux d’albumine sérique en g/l en fonction de la localisation de la maladie de Crohn. Les moyennes de la concentration d’albumine sérique varient entre 31 g/l et 38 g/l pour les différentes localisations. Les patients atteints de maladie de crohn “iléale”, “iléale complexe” et “autre” présentent en moyenne une albuminémie inférieure à 35 g/l, estimées respectivement à 34.56 g/l, 31.06 g/l et 33 g/l. La localisation iléale présente particulièrement la concentration moyenne d’albumine la plus faible, en revanche, la localisation colique se distingue par les valeurs les plus élevées, avec une moyenne de 38.5 g/l.

Ces résultats se rapprochent de ceux de l’étude de (Majewska et al., 2022), où ils ont observé que 42,4% des patients présentaient une hypoalbuminémie, c'est-à-dire des taux d'albumine inférieurs à 35 g/l. De plus, 57,6% des patients avaient des taux d'albumine normaux, variant entre 35 et 50 g/l.



**Figure 36 :** Représentation de la répartition des taux d'albumine sérique selon la localisation de la maladie.

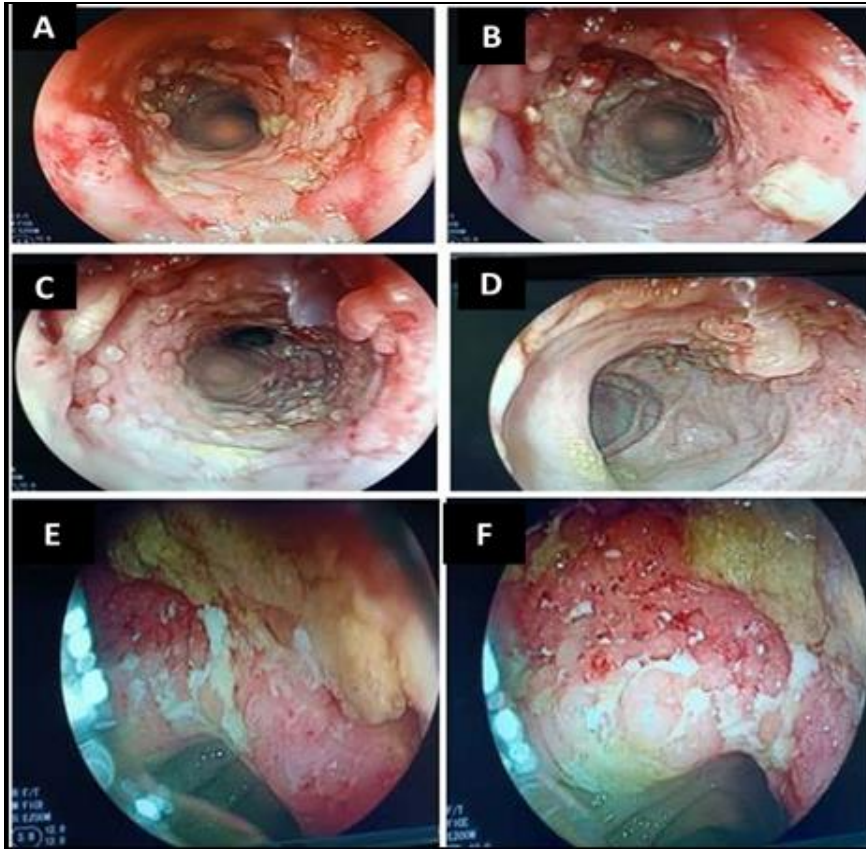
## 1. Etude expérimentale

Dans cette partie nous avons évalué les paramètres endoscopiques, histologiques et immunologiques afin de comparer entre les caractéristiques de la MC colique et la MC iléale.

### 2.1. Examen endoscopique d'une atteinte iléale versus colique

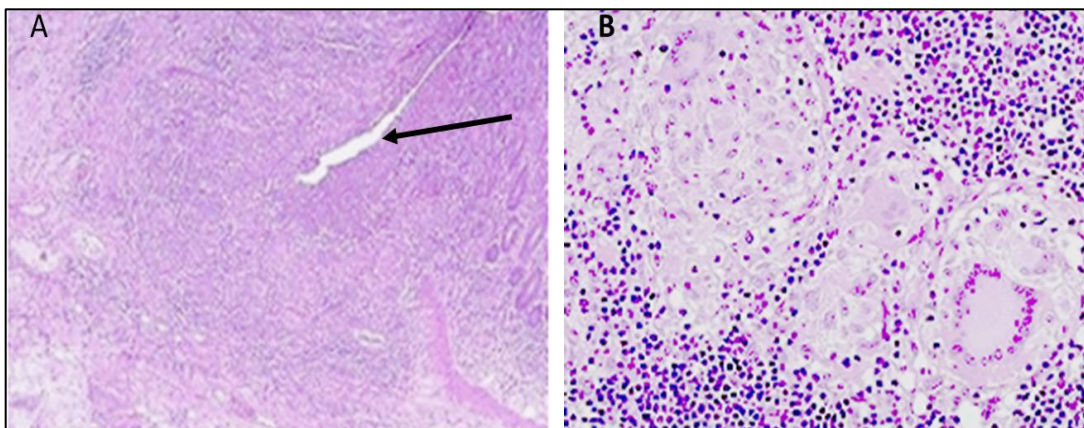
La réalisation de l'examen endoscopique et l'évaluation histopathologique de sections de biopsies issues des différentes parties atteintes de la maladie de Crohn correspondent à 2 procédés standards requis pour le diagnostic final de la MC.

Lors de l'analyse endoscopique, le clinicien s'intéresse à l'observation macroscopique de la maladie de Crohn. L'inflammation est répartie de manière irrégulière caractérisée par la présence de lésions alternées par des zones saines voir figure 38. Dans les sites d'inflammation sévère et principalement dans l'intestin grêle, le tissu adipeux peut s'étendre autour du segment intestinal voir (figure 37, A, B, C, D). Dans les atteintes coliques, on observe des lésions superficielles de la muqueuse sous forme de petits ulcères aphteux qui se trouvent souvent à proximité des follicules lymphoïdes (Figure 37 E et F). Lorsque les petits ulcères fusionnent, ils forment des ulcères linéaires plus grands et plus profonds ce qui donne à la muqueuse son aspect caractéristique de pavé.



**Figure 37 :** Observation endoscopique d'une atteinte de Crohn iléale (A, B, C, D) et d'une atteinte Crohn colique (E, F).

## 2.2. Analyse histopathologique d'une atteinte colique versus iléale



**Figure 38:** Observation au microscope optique de coupes histologiques provenant de 2 biopsies de patients MC avec marquage HE. A : Biopsie d'un patient MC de localisation colique, la flèche indique la présence d'une structure en fissure G X100. B : Biopsie de patient MC à localisation iléale d'allure inflammatoire transmurale avec présence de granulomes (G X400).

La Figure 38 montre l'observation de l'analyse histopathologique avec marquage HE de sections issues d'un patient MC colique et MC iléale. La section issue du patient MC iléale présente un aspect inflammatoire transmurale avec présence de lymphocytes et de plasmocytes pénétrants dans la lamina propria. Il est à noter également qu'un nombre de granulomes composés de cellules géantes et de nombreux lymphocytes sont présents.

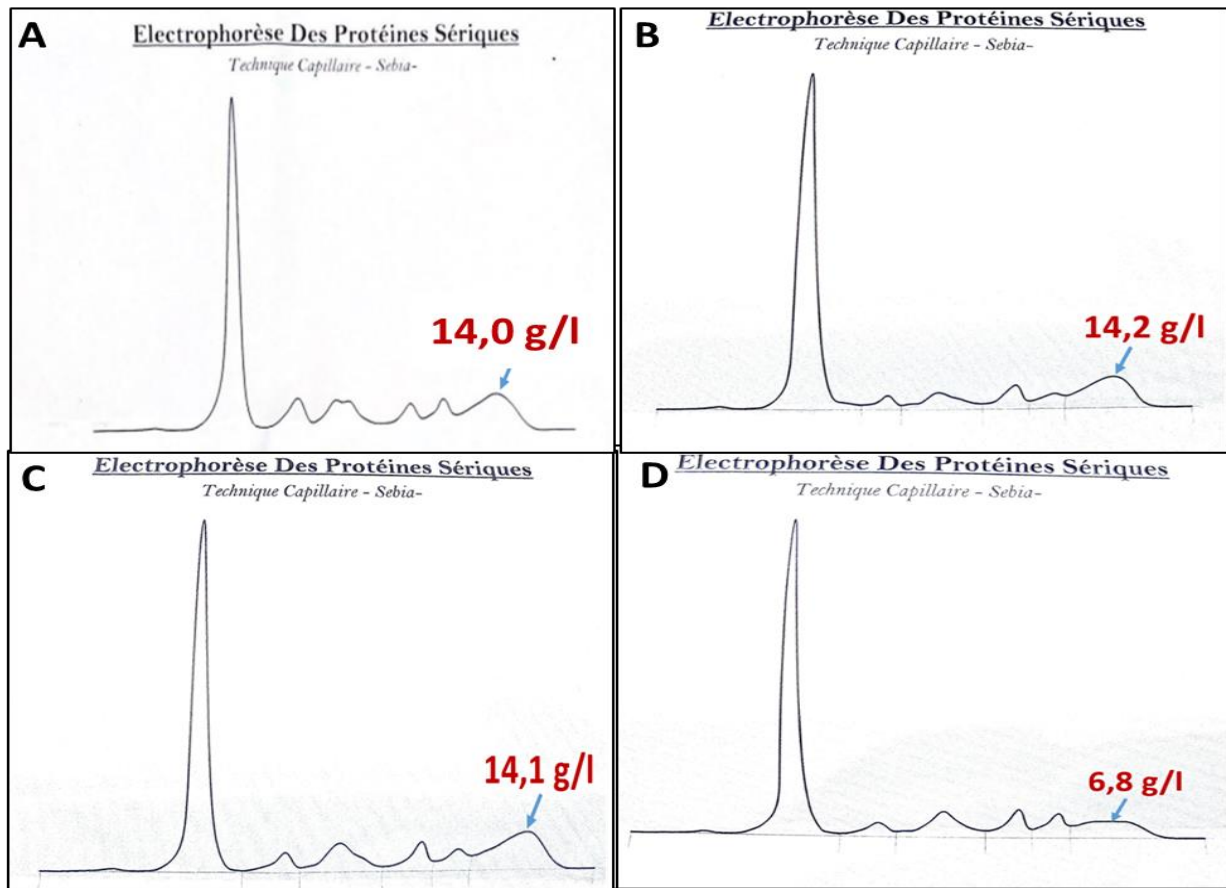
Ces observations histopathologiques indiquent une atteinte sévère de la maladie. Le patient à atteinte colique présente un statut histopathologique relatif à un état inflammatoire modéré sans grande perturbation de l'organisation tissulaire avec absence de granulomes.

## **2.3. Analyses immunologiques**

### **2.3.1 Dosage des protéines sériques par EPP**

La figure 39 représente les spectres obtenus de l'électrophorèse des protéines sériques des 4 patients MC. Les patients analysés sont tous sous différents traitements. Les 3 patients A, B, C présentent des gammaglobulinémies supérieures à la normale. Les 3 patients présentent des Igs circulantes de concentrations similaires estimées à environ 14 g/l. Cette hypergammaglobulinémie polyclonale renseigne sur la présence d'une réaction inflammatoire excessive associée à la maladie de Crohn.

Dans le cas du patient D, la concentration des gammaglobulines est de 6.8 g/l, ce qui est en dessous de la valeur normale de 8 g/l. Cette hypogammaglobulinémie peut être expliquée par le fait que le patient soit sous traitement (immunosuppresseurs et corticostéroïdes).



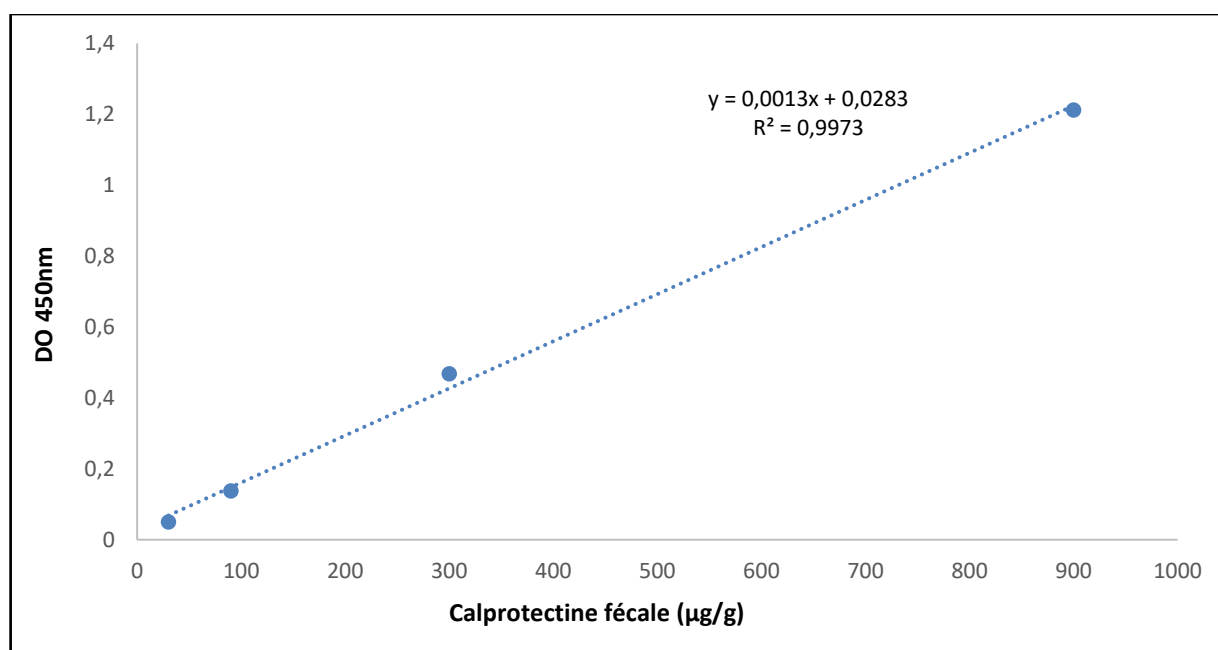
**Figure 39 :** Spectres de l'électrophorèse des protéines sériques des patients MC. La valeur normale des gamma globulines est située de 8-12 g/l.

### 2.3.2 Suivi de l'expression de la Calprotectine Fécale en fonction de la localisation de la MC

La Calprotectine fécale (CF) est actuellement considérée comme un bon marqueur de laboratoire pour le diagnostic spécifique des MICI. Dans cette étude, nous avons mesuré le taux de la Calprotectine chez 2 patients atteints de MC colique versus 2 patients atteints de MC iléale. La courbe de calibration nous a permis de calculer les concentrations de la calprotectine chez ces patients Figure 40. Les résultats obtenus sont montrés sur le tableau III. La CF est fortement exprimée chez les patients MC iléale comparativement aux individus sains (Patient1 : 365  $\mu\text{g/g}$  et patient-2 : 379  $\mu\text{g/g}$ ), Les deux valeurs sont très proches. Dans le cas des atteintes coliques, la calprotectine est estimée à 310  $\mu\text{g/g}$  chez le patient-1 et 505  $\mu\text{g/g}$  du patient-2. Le patient-2 colique exprime un taux très élevé de CF dépassant largement les taux de la CF dans la MC iléales voir Figure 41.

**Tableau III :** Gamme de calibration du dosage de la calprotectine chez les patients.

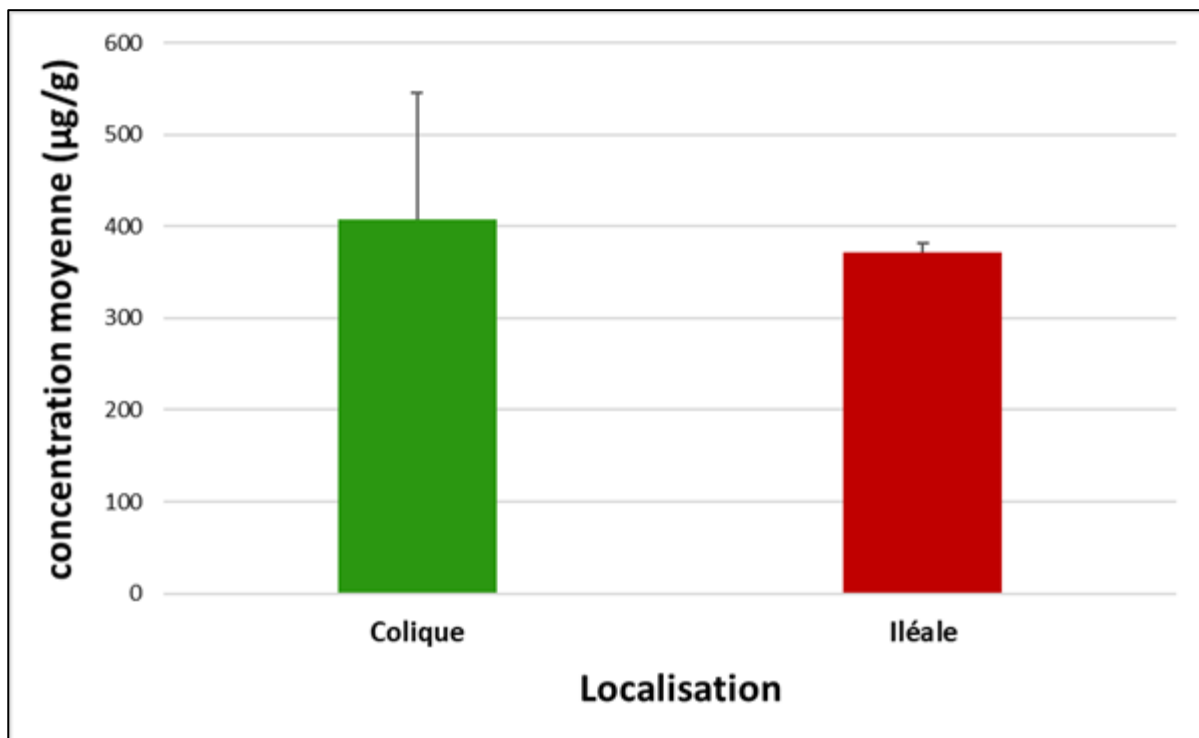
Calibrateur	A	B	C	D	E
Concentration (µg/g)	30	90	300	900	1800
DO 450	0,05	0,137	0,468	1,212	1,636



**Figure 40 :** Courbe de calibration du dosage de la calprotectine.

**Tableau IV :** Mesure de la concentration de la CF chez les patients à MC iléale et colique.

Patient	Colique-1	Colique-2	Iléale-1	Iléale-2
Concentration (µg/g)	310	505	365	379



**Figure 41** : Concentration moyenne de la calprotectine fécale (CF) chez les patients à localisation colique et iléale.

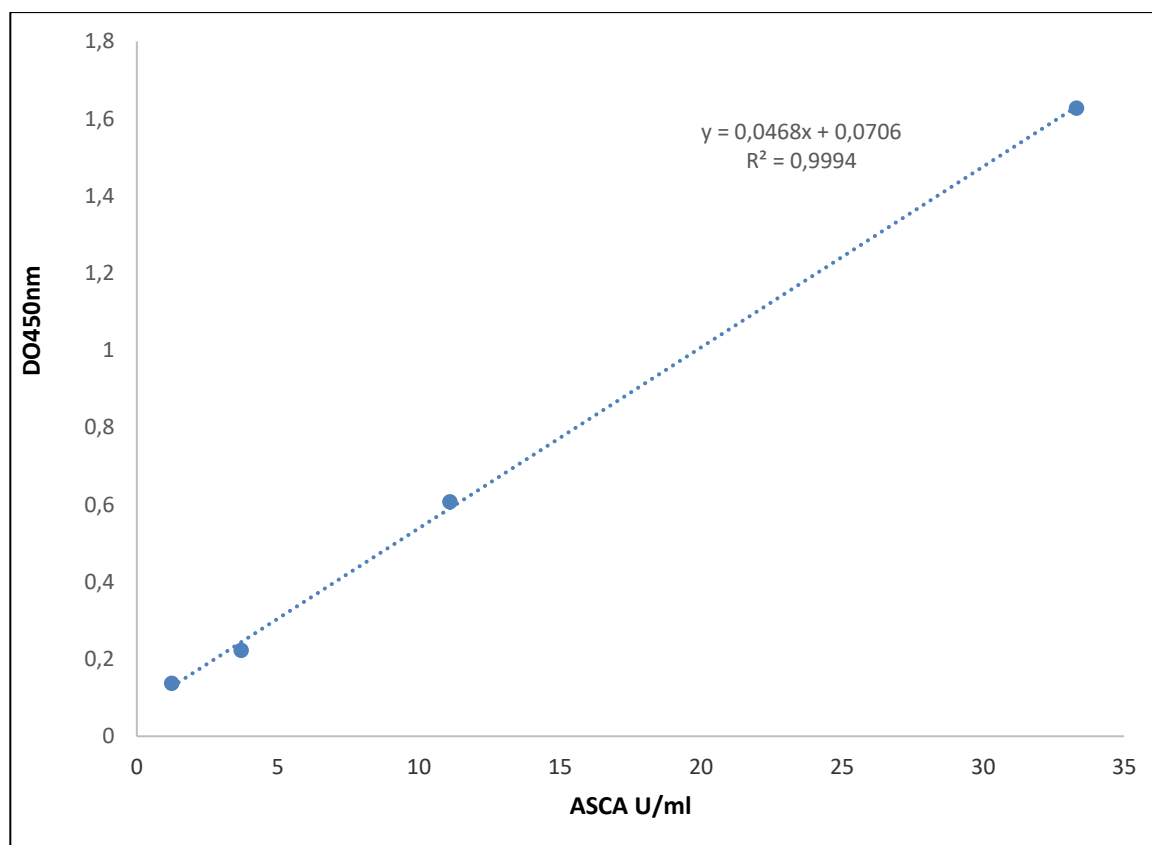
### 2.3.3. Expression des anticorps ASCA et localisation de la maladie de Crohn

Les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* sont considérés comme étant des marqueurs fréquemment présents dans la MC alors qu'ils sont rarement exprimés dans la rectocolite hémorragique. Pour cette raison, ils sont couramment utilisés pour distinguer entre ces deux types de MICI. Dans cette étude nous nous sommes intéressés au suivi des fréquences des anticorps ASCA dans la MC à atteintes iléales et coliques. Les résultats obtenus montrent une présence importante des anticorps ASCA chez les patients atteints de MC iléale avec une valeur moyenne de 32 U/ml (20.4-41.5). 66.6% des patients testés présentent un taux d'ASCA supérieur au cut-off (25U/ml).

Les ASCA sont moins présent dans la MC à localisation colique affichant une valeur moyenne de 18 U/ml. Les patients dosés présentent des valeurs ASCA inférieur au cut-off tableau 8. La courbe de calibration nous a permis de calculer les concentrations des ASCA dans les sérums de patients voir Tableau VI et figure 42.

**Tableau V :** Gamme de calibration du dosage des anticorps ASCA chez les patients

	Calibrateur 1	Calibrateur 2	Calibrateur 3	Calibrateur 4	Calibrateur 5
ASCA U/ml	1,23	3,7	11,1	3,33	100
DO 450 nm	0,137	0,222	0,607	1,627	2,672



**Figure 42 :** Courbe de calibration du dosage des ASCA.

**Tableau VI :** dosage des ASCA chez les 3 patients MC colique et iléale

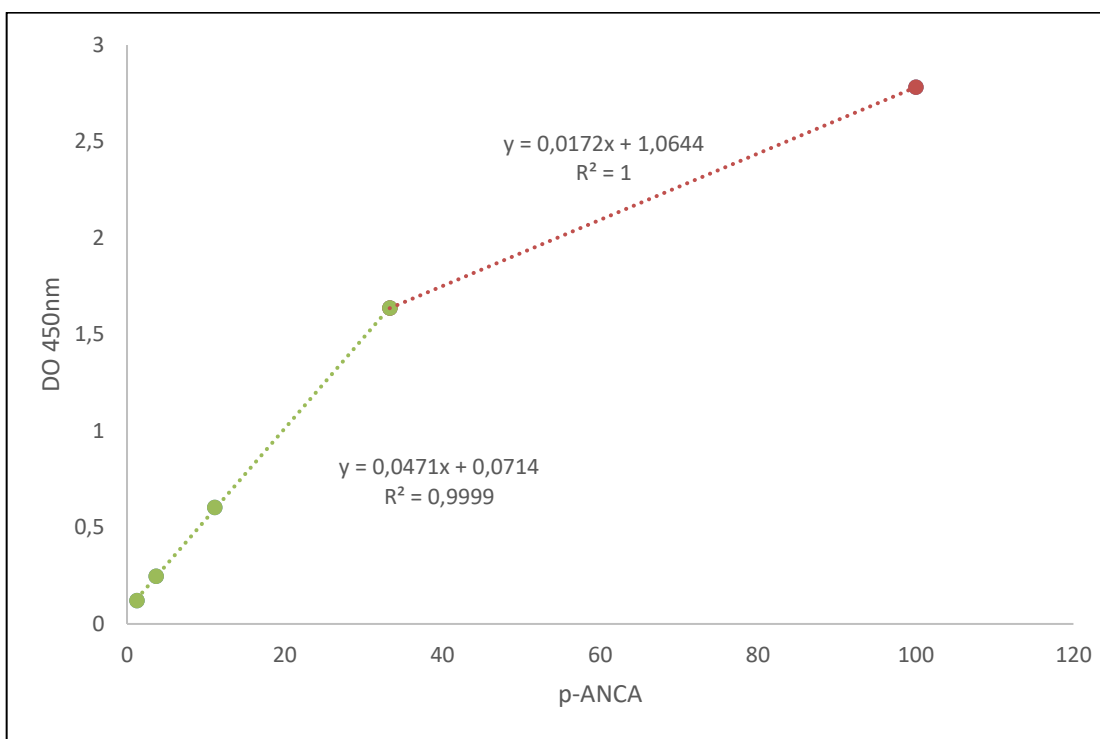
N° du patient	Atteinte	Iléale	Atteinte	Colique
	ASCA U/ml	DO 450nm	ASCA U/ml	DO 450nm
1	20,4	1,009	19,7	0,9
2	33,6	1,616	20,2	1,016
3	41,5	1,922	14,8	0,726

### 2.3.4. Expression des anticorps p-ANCA et localisation de la maladie de Crohn

Les anticorps Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) sériques sont considérés comme des marqueurs de la rectocolite hémorragique et moins présents dans le cas de la MC. Dans ce travail, nous avons évalué le taux de présence des p-ANCA au niveau de 3 patients atteints de MC colique versus 3 patients atteints de MC iléale. Les résultats sont montrés sur le tableau 9. La concentration des p-ANCA chez les patients MC colique est légèrement supérieure à celle des patients MC à localisation iléale. La valeur moyenne des p-ANCA coliques est de 26 U/ml alors qu'elle est de 18 chez les patients MC iléales. La courbe de calibration a servi pour le calcul de la concentration des anticorps p-ANCA (Tableau VIII et Figure 43).

**Tableau VII :** Calibration du dosage Elisa des anticorps p-ANCA

	Calibrateur 1	Calibrateur 2	Calibrateur 3	Calibrateur 4	Calibrateur 5
ANCA U/ml	1,23	3,7	11,1	33,3	100
DO 450 nm	0,121	0,247	0,604	1,636	2,781



**Figure 43 :** Courbe de calibration du dosage des auto-anticorps p-ANCA.

**Tableau VIII :** résultats du dosage des p-ANCA au niveau des patients à MC colique versus iléale.

N° du patient	Atteinte iléale		Atteinte Colique	
	p-ANCA U/ml	DO 450nm	p-ANCA U/ml	DO 450nm
1	16,1	0,83	27,1	1,347
2	20,2	1,023	26,4	1,315
3	14,3	0,745	24,35	1,218

## 2. Discussion et perspectives

L'étude épidémiologique du présent travail avait pour objectif de décrire les profils des patients atteints de la maladie de Crohn dans la région de Tizi-Ouzou et ses environs. Les données recueillies lors de cette analyse rétrospective indiquent une prédominance partielle masculine, représentant environ 58 % des cas, contre 42 % chez la gente féminine. Cela confirme la tendance d'une légère prédominance masculine de la maladie au sein des pays d'Asie et dans le Ouest algérien contrairement aux résultats des études menées en Europe et en Amérique, où la prévalence est plus élevée chez les femmes. La MC peut se manifester à tout âge, l'âge le plus fréquemment observé dans cette étude se situe principalement entre 20 et 49 ans avec une moyenne d'âge de 33 ans. La MC n'est pas uniformément répartie entre les différentes daïras de la wilaya de Tizi-ouzou et Boumerdes, on observe une concentration plus importante dans la daïra de Tizi Ouzou. Cette disparité peut être expliquée par le fait que la maladie est plus fréquente chez les individus résidant dans les zones urbaines développées et les régions industrialisées. La MC peut affecter différentes parties du tractus digestif. Les atteintes complexes de l'iléon étaient les plus courantes chez notre groupe de patients. Nous avons observé que 21% des patients présentaient des inflammations au niveau de l'iléon, tandis que seulement 3% avaient des inflammations dans le côlon. Cette prédominance des atteintes iléales complexes est corroborée par d'autres études étrangères (Palmieri et al., 2017) et (Burisch, 2014). Cependant, il existe des études qui montrent une prédominance de la localisation colique, suivie de la localisation iléale avec 27.7% et iléocolique en dernier avec 23.5% (Sjöberg et al., 2014). La répartition des phénotypes de la maladie varient selon la localisation de la maladie, nous avons observé la dominance du phénotype inflammatoire dans les atteintes

coliques, avec une fréquence de 66,67%, tandis que la forme sténosante-fistulisante prédomine dans la localisation iléale, atteignant 40% des cas, cela peut s'expliquer par le diamètre plus étroit de la lumière intestinale dans l'iléon par rapport au côlon, ce qui rend plus probable l'apparition de rétrécissements significatifs sur le plan fonctionnel. De plus, le nombre accru de plaques de Peyer dans l'iléon par rapport au côlon peut influencer la réaction immuno-inflammatoire de la muqueuse.

Les symptômes de la maladie peuvent aussi varier en fonction de sa localisation. Dans notre étude, nous avons observé que les manifestations intra-digestives étaient plus fréquentes chez les patients atteints de la MC iléale et iléale complexe, tandis qu'elles étaient moins fréquentes chez les patients atteints de la MC exclusivement colique. En ce qui concerne les manifestations extra-digestives, la répartition de ces derniers était homogène entre les atteintes colique et iléale. Les valeurs des paramètres biologiques étudiés varient également en fonction de la localisation de la maladie. En effet, nous avons observé que le taux de leucocytes était élevé chez les patients atteints au niveau de l'iléon, tandis que les patients à atteinte colique et iléale complexe présentaient une leucocytose normale. En ce qui concerne l'albumine, les patients à atteinte colique présentaient des taux normaux, contrairement aux patients à atteinte iléale complexe et iléale, où une hypoalbuminémie était observée. La plupart des patients atteints de lésions iléales ont montré des taux de CRP positifs tandis que seulement 50% des patients souffrant de la maladie de Crohn colique ont des niveaux élevés de CRP. Ces variations en fonction de la localisation dans la MC s'expliquent par l'existence de différences dans les processus inflammatoires et les altérations tissulaires propres à chaque région du tractus digestif, d'où l'importance de prendre en compte de la localisation de la maladie dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de la MC. Afin de mieux explorer les profils épidémiologiques des patients MC de la région de Tizi-Ouzou, on suggère la réalisation d'études rétrospectives au niveau des centres privés de prise en charge des malades de Crohn.

L'approche EPP est une méthode rapide qui permet de se renseigner sur l'activité inflammatoire chez les patients MC par dosage des Igs sériques. Elle permet ainsi de suivre l'activité de la maladie au cours des traitements. La Calprotectine fécale (CF) est une protéine sécrétée par les neutrophiles et les macrophages/monocytes. Elle est considérée actuellement comme un marqueur de diagnostic spécifique aux MICI, notamment dans les pays développés. Il a été démontré que le taux de la CF est très élevé chez les patients atteints de la RCH. Chez les patients MC, l'expression de la CF est

également augmentée. La quantité de la CF corrèle parfaitement avec l'inflammation du colon. Cependant, la corrélation de la CF avec l'activité de la MC du petit intestin n'est pas mise en évidence. Le taux élevé de la CF enregistré chez le patient-1 colique témoigne de la forte présence de la CF dans les atteintes coliques et qui corréleront spécifiquement avec l'activité de la MC colique. Dans le cas des atteintes iléales, la concentration de la CF est significativement élevée chez les deux patients par rapport à la normale, mais sa corrélation avec l'état d'activité de la maladie reste encore à démontrer. Il faut signaler que le nombre de patients testés dans cette étude est très réduit et que l'augmentation du nombre de participants impliqués est important afin de ressortir des résultats plus représentatifs.

Les anticorps ASCA et p-ANCA représentent des biomarqueurs largement décrits et associés aux MICI. Ils servent notamment à la distinction entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la variation de leur expression dans la maladie de Crohn en fonction de la localisation des atteintes. De manière intéressante, nous avons trouvé que les anticorps ASCA sont fortement présents dans le sérum de patients MC avec atteintes iléales, alors que leur expression chez les patients à localisation colique est faible, inférieure à la valeur Cut-off. D'autre part, l'évaluation de la présence des anticorps périmucléaires p-ANCA montre une légère augmentation de son expression dans l'atteinte colique comparativement aux atteintes iléales. Il est à noter que le nombre de patients testés pendant notre travail est réduit, il demeure important de confirmer ces résultats préliminaires par une étude impliquant un large spectre de patients.

L'étude de l'expression et de l'implication du gène NOD2 dans les manifestations iléales et coliques de la maladie de Crohn offre une perspective prometteuse pour améliorer le diagnostic et approfondir notre compréhension de cette maladie. Le gène NOD2 est connu pour jouer un rôle clé dans la régulation de la réponse immunitaire et la reconnaissance des agents pathogènes dans l'intestin. Des recherches approfondies sur l'expression différentielle de ce gène dans les deux formes de la maladie de Crohn pourraient permettre de mieux caractériser les mécanismes sous-jacents spécifiques à chaque manifestation. De plus, une meilleure compréhension du rôle de NOD2 pourrait conduire au développement de nouvelles stratégies de diagnostic et de thérapie ciblées, ouvrant ainsi la voie à des améliorations significatives dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

# **Références Bibliographiques**

## Bibliographie

- Abitbol, V., n.d. Biomarkers in inflammatory bowel disease. An Invariant T Cell Receptor  $\alpha$  Chain Defines a Novel TAP-independent Major Histocompatibility Complex Class Ib-restricted  $\alpha/\beta$  T Cell Subpopulation in Mammals | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press.
- Ajlouni, Y., Iser, J.H., Gibson, P.R., 2007. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alternative to surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 22, 486–490.
- Al Fadda M, Peedikayil MC, Kagevi I, Al Kahtani K, Al Ben Mousa A, Al Ashgar HI, Chalikandy M, Maheeba A, Helmy A. (2012). Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. *Annals of Saudi medicine*. 32(3):276–282.
- Al-Ghamdi, A.S., Al-Mofleh, I.A., Al-Rashed, R.S., Al-Amri, S.M., Aljebreen, A.M., Isnani, A.C., El-Badawi, R., 2004. Epidemiology and outcome of Crohn's disease in a teaching hospital in Riyadh. *World J Gastroenterol* 10, 1341–1344.
- Aljebreen, A. M., Alharbi, O. R., Azzam, N. A., Almalki, A. S., Alswat, K. A., Almadi, MA. (2014). Clinical epidemiology and phenotypic characteristics of Crohn's disease in the central region of Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol*; 20(3): 162-9.
- Amiak, T., Walkiewicz-Jedrzejczak, D., Fish, D., Brown, C., Tung, J., Khan, K., Faubion, W., Park, R., Heikenen, J., Yaffee, M., Rivera-Bennett, M.T., Wiedkamp, M., Stephens, M., Noel, R., Nugent, M., Nebel, J., Simpson, P., Kappelman, M.D., Kugathasan, S., 2013. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis* 19, 1218–1223.
- Ananthakrishnan, A.N., Issa, M., Binion, D.G., 2010. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 94, 135–153.
- Andersen, K., Vogt, C., Blondin, D., Beck, A., Heinen, W., Aurich, V., Häussinger, D., Mödder, U., Cohnen, M., 2006. Multi-detector CT-colonography in inflammatory bowel disease: prospective analysis of CT-findings to high-resolution video colonoscopy. *Eur J Radiol* 58, 140–146.
- Annese, V., Duricova, D., Gower-Rousseau, C., Jess, T., Langholz, E., 2016. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 10, 216–225.
- Artis, D., 2008. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 8, 411–420.
- Atienza, P., 2005. Maladie de Crohn anopérinéale — Examen clinique et explorations. *Acta Endosc* 35, 740–745.
- Aufses, A.H., 2001. The history of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 81, 1–11.
- Auvin, S., Molinié, F., Gower-Rousseau, C., Brazier, F., Merle, V., Grandbastien, B., Marti, R., Lerebours, E., Dupas, J.-L., Colombel, J.-F., Salomez, J.-L., Cortot, A., Turck, D., 2005.

- Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41, 49–55.
- Beaulieu, M.-B., Holstenson, L., Rioufol, M.O., 2010. Chapitre 13 - L'appareil digestif: alimentation et hydratation, in: Beaulieu, M.-B., Holstenson, L., Rioufol, M.O. (Eds.), *L'aide-soignant en Service De Gériatrie*. Elsevier Masson, Paris, pp. 171–186.
- Belhandouz, L., Elaib, M. (2020). Association of Inflammatory Pathologies and Crohn's Disease : A Retrospective Study in the West Algerian Region. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*; 10(4) : 161-167.
- Benaissa, Z., Kanoun, Kh., Zemri, Kh., Harir, N., Ouali, S., Sellam, F., el Mehadji, D., Benkhadra, F., Humbel, R.-L., 2008. Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 23, 202–211.
- Bhattacharya, A., Rao, B.B., Koutroubakis, I.E., Click, B., Vargas, E.J., Regueiro, M., Schwartz, M., Swoger, J.M., Babichenko, D., Hartmann, D., Rivers, C.R., Barrie, A., Hashash, J.G., Dunn, M.A., Binion, D.G., 2016. Silent Crohn's Disease Predicts Increased Bowel Damage During Multiyear Follow-up: The Consequences of Under-reporting Active Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 22, 2665–2671.
- Binder, V., Hendriksen, C., Kreiner, S., 1985. Prognosis in Crohn's disease--based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 26, 146–150.
- Birrenbach, T., Böcker, U., 2004. Inflammatory Bowel Disease and Smoking: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Inflammatory Bowel Diseases* 10, 848–859.
- Bonaz, B., Baudrant, M., Astier, A., Medjoub, M., Fournel, C., 2008. 13 - Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn, in: Calop, J., Limat, S., Fernandez, C. (Eds.), *Pharmacie clinique et thérapeutique (Troisième Édition)*. Elsevier Masson, Paris, pp. 247–268.
- Boschetti, G., Nancey, S., Kanjarawi, R., Almeras, T., Ruel, K., Kaiserlian, D., Flourie, B., 2012. Immune responses in inflammatory bowel disease: Contribution of IL-23/Th17 axis. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 19, 446–454.
- Boughan, P.K., Argent, R.H., Body-Malapel, M., Park, J.-H., Ewings, K.E., Bowie, A.G., Ong, S.J., Cook, S.J., Sorensen, O.E., Manzo, B.A., Inohara, N., Klein, N.J., Nuñez, G., Atherton, J.C., Bajaj-Elliott, M., 2006. Nucleotide-binding Oligomerization Domain-1 and Epidermal Growth Factor Receptor: CRITICAL REGULATORS OF  $\beta$ -DEFENSINS DURING HELICOBACTER PYLORI INFECTION \*. *Journal of Biological Chemistry* 281, 11637–11648.
- Bouma, G., Strober, W., 2003. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 3, 521–533.

- Brant, S. R., Nguyen, G. C. (2009). Is there a gender difference in the prevalence of Crohn's disease or ulcerative colitis ? *Inflamm Bowel Dis*; 15(9) : 1438-47.
- Burisch, J., 2014. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J* 61, B4778.
- Burzyn, D., Kuswanto, W., Kolodin, D., Shadrach, J.L., Cerletti, M., Jang, Y., Sefik, E., Tan, T.G., Wagers, A.J., Benoist, C., Mathis, D., 2013. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* 155, 1282–1295.
- Cario, E., 2010. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis* 16, 1583–1597.
- Catalan-Serra, I., Sandvik, A.K., Bruland, T., Andreu-Ballester, J.C., 2017. Gammadelta T Cells in Crohn's Disease: A New Player in the Disease Pathogenesis?. *J Crohns Colitis* 11, 1135–1145.
- Cerf-Bensussan, N., Guy-Grand, D., 1993. Organisation du système lymphoïde associé à l'intestin. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 33, 197–203.\_
- Chang, J.T., 2020. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* 383, 2652–2664.\_
- Chang, J.T., Wherry, E.J., Goldrath, A.W., 2014. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nat Immunol* 15, 1104–1115.
- Chang, S., Malter, L., Hudesman, D., 2015. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 21, 11246–11259.
- Chen, J., Geng, J., Wang, J., Wu, Z., Fu, T., Sun, Y., Chen, X., Wang, X., Hesketh, T., 2022. Associations between inflammatory bowel disease, social isolation, and mortality: evidence from a longitudinal cohort study. *Therap Adv Gastroenterol* 15, 17562848221127474.
- Chiorean, M.V., Sandrasegaran, K., Saxena, R., Maglinte, D.D., Nakeeb, A., Johnson, C.S., 2007. Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 102, 2541–2550.
- Chouraki, V., Savoye, G., Dauchet, L., Vernier-Massouille, G., Dupas, J.-L., Merle, V., Laberrenne, J.-E., Salomez, J.-L., Lerebours, E., Turck, D., Cortot, A., Gower-Rousseau, C., Colombel, J.-F., 2011. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* 33, 1133–1142.
- Codogno, P., 2009. L'autophagie, dégrader plus pour vivre plus... mais attention ! *Med Sci (Paris)* 25, 323–324.\_
- Cosnes, J., Bourrier, A., Laharie, D., Nahon, S., Bouhnik, Y., Carbonnel, F., Allez, M., Dupas, J., Reimund, J., Savoye, G., Jouet, P., Moreau, J., Mary, J., Colombel, J., 2013. Early Administration of Azathioprine vs Conventional Management of Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 145, 758-765.\_

- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., Cortot, A., 2011. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 140, 1785-1794.e4.
- Cosnes, J., Nion-larmurier, I., Afchain, P., Beaugerie, L., Gendre, J., 2004. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2, 41–48.\_
- Cuthbert, A.P., Fisher, S.A., Mirza, M.M., King, K., Hampe, J., Croucher, P.J.P., Mascheretti, S., Sanderson, J., Forbes, A., Mansfield, J., Schreiber, S., Lewis, C.M., Mathew, C.G., 2002. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122, 867–874.\_
- Dalibon, P., 2015. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actualités Pharmaceutiques* 54, 20–24.\_
- Devlin, H.B., Datta, D., Dellipiani, A.W., 1980. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in North Tees Health District. *World J Surg* 4, 183–193. disease: East and west differences. *J Dig Dis*; 8 : 121-7. disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis*; 10(5) : 646-51.
- DiSpirito, J.R., Zemmour, D., Ramanan, D., Cho, J., Zilionis, R., Klein, A.M., Benoist, C., Mathis, D., 2018. Molecular diversification of regulatory T cells in nonlymphoid tissues. *Sci Immunol* 3.
- Dranga M, Boiculese LV, Popa IV, Floria M, Gavril OI, Bărboi OB, Trifan A, Cijevschi Prelipcean C, Mihai C, Gavrilesco O. (2021). Anemia in Crohn's Disease-The Unseen Face of Inflammatory Bowel Disease. *Medicina (Kaunas)*. 30;57(10):1046.
- Drouet, M., Vignal, C., Singer, E., Djouina, M., Dubreuil, L., Cortot, A., Desreumaux, P., Neut, C., 2012. AIEC Colonization and Pathogenicity: Influence of Previous Antibiotic Treatment and Preexisting Inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases* 18, 1923–1931.
- Duerr, R.H., Taylor, K.D., Brant, S.R., Rioux, J.D., Silverberg, M.S., Daly, M.J., Steinhart, A.H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., Dassopoulos, T., Bitton, A., Yang, H., Targan, S., Datta, L.W., Kistner, E.O., Schumm, L.P., Lee, A.T., Gregersen, P.K., Barmada, M.M., Rotter, J.I., Nicolae, D.L., Cho, J.H., 2006. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* 314, 1461–1463.\_
- Duhen, T., Duhen, R., Lanzavecchia, A., Sallusto, F., Campbell, D.J., 2012. Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. *Blood* 119, 4430–4440.
- Dusseaux, M., Martin, E., Serriari, N., Péguillet, I., Premel, V., Louis, D., Milder, M., Le Bourhis, L., Soudais, C., Treiner, E., Lantz, O., 2011. Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17–secreting T cells. *Blood* 117, 1250–1259.\_
- Edouard, A., Paillaud, M., Merle, S., Orhan, C., Chenayer-Panelatti Dagger, M., COGEAG, 2005. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterol Clin Biol* 29, 779–783.

Faïk, M., Halhal, A., Oudanane, M., Housni, K., Tounsi, A., 1995. ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA MALADIE DE CROHN.

Faure, P., 2009. Principales classifications cliniques et endoscopiques des MICI.

Farkas, K., Chan, H., Rutka, M., Szepes, Z., Nagy, F., Tiszlaviez., L., Nyári, T., Tang, W., Wong, G., Tang, R., Lo, A., Cheung, C., Wong, S., Lui, R., Molnár, T., Ng, S. C. (2016). Gastroduodenal involvement in asymptomatic Crohn's disease patients in two areas of emerging disease : Asia and Eastern Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*; 10(12) : 1401-1406.

Fichtner-Feigl, S., Young, C.A., Kitani, A., Geissler, E.K., Schlitt, H.-J., Strober, W., 2008. IL-13 signaling via IL-13R alpha2 induces major downstream fibrogenic factors mediating fibrosis in chronic TNBS colitis. *Gastroenterology* 135.

Follin-Arbelet, B., Cvancarova Småstuen, M., Hovde, Ø., Jelsness-Jørgensen, L.-P., Moum, B., 2023. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study). *Journal of Crohn's and Colitis* 17, 497–503.

Freeman, H.J., 2007. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol* 21, 363–366.

Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A.P., Hashash, J.G., 2018. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 64, 20–57.

Ganz, T., 2003. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 3, 710–720.

Gasche, C., Scholmerich, J., Brynskov, J., D'Haens, G., Hanauer, S.B., Irvine, E.J., Jewell, D.P., Rachmilewitz, D., Sachar, D.B., Sandborn, W.J., Sutherland, L.R., 2000. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 6, 8–15.

Gaya, D.R., Russell, R.K., Nimmo, E.R., Satsangi, J., 2006. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *The Lancet* 367, 1271–1284.

Gearry, R.B., Richardson, A., Frampton, C.M.A., Collett, J.A., Burt, M.J., Chapman, B.A., Barclay, M.L., 2006. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 12, 936–943.

Gebhardt, T., Wakim, L.M., Eidsmo, L., Reading, P.C., Heath, W.R., Carbone, F.R., 2009. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol* 10, 524–530.

Glasser, A.-L., Lapaquette, P., Darfeuille-Michaud, A., 2009. Altération de l'autophagie chez les patients atteints de maladie de Crohn - Une porte ouverte pour des bactéries invasives ? *Med Sci (Paris)* 25, 349–351.

Gökden, Y., Deniz, Ö. K. (2021). Frequency and Clinical Significance of Appendectomy and

- Gourtsoyiannis, N.C., Papanikolaou, N., Karantanas, A., 2006. Magnetic resonance imaging evaluation of small intestinal Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20, 137–156.
- Greuter, T., Manser, C., Pittet, V., Vavricka, S. R., Biedermann, L; on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. (2020). Gender Differences in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*; 101(1) : 98-104.
- Ha, F., Khalil, H., 2015. Crohn's disease: a clinical update. *Therap Adv Gastroenterol* 8, 352–359.
- Hall, J.E., Guyton, A.C., 2011. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 12th ed. ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, Pa.
- Hammada, T., Lemdaoui, M.-C., Boutra, F., Zoughailech, D., Asselah, H., 2011. Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *J Afr Hepato Gastroenterol* 5, 293–302.
- Hampe, J., Franke, A., Rosenstiel, P., Till, A., Teuber, M., Huse, K., Albrecht, M., Mayr, G., De La Vega, F.M., Briggs, J., Günther, S., Prescott, N.J., Onnie, C.M., Häsler, R., Sipos, B., Fölsch, U.R., Lengauer, T., Platzer, M., Mathew, C.G., Krawczak, M., Schreiber, S., 2007. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 39, 207–211.
- Hashash, J.G., Binion, D.G., 2016. Endoscopic Evaluation and Management of the Postoperative Crohn's Disease Patient. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 26, 679–692.
- Hatoum, O.A., Heidemann, J., Binion, D.G., 2006. The Intestinal Microvasculature as a Therapeutic Target in Inflammatory Bowel Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1072, 78–97.
- Hegazy, A.N., West, N.R., Stubbington, M.J.T., Wendt, E., Suijker, K.I.M., Datsi, A., This, S., Danne, C., Champion, S., Duncan, S.H., Owens, B.M.J., Uhlig, H.H., McMichael, A., Oxford IBD Cohort Investigators, Bergthaler, A., Teichmann, S.A., Keshav, S., Powrie, F., 2017. Circulating and Tissue-Resident CD4<sup>+</sup> T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. *Gastroenterology* 153, 1320-1337.e16.
- Hisamatsu, T., Kanai, T., Mikami, Y., Yoneno, K., Matsuoka, K., Hibi, T., 2013. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacology & Therapeutics* 137, 283–297.
- Horwitz, B.H., Scott, M.L., Cherry, S.R., Bronson, R.T., Baltimore, D., 1997. Failure of Lymphopoiesis after Adoptive Transfer of NF- $\kappa$ B-Deficient Fetal Liver Cells. *Immunity* 6, 765–772.
- Huang, Y., Chen, Z., 2016. Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *Am J Transl Res* 8, 2490–2497.
- Hugot, J.-P., Viala, J., 2015. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien.

- Imai, T., Inoue, R., Kawada, Y., Morita, Y., Inatomi, O., Nishida, A., Bamba, S., Kawahara, M., Andoh, A., 2019. Characterization of fungal dysbiosis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 54, 149–159.
- Inohara, N., Chamaillard, M., McDonald, C., Nuñez, G., 2005. NOD-LRR PROTEINS: Role in Host-Microbial Interactions and Inflammatory Disease. *Annu. Rev. Biochem.* 74, 355–383.
- Jacobsen, B.A., Fallingborg, J., Rasmussen, H.H., Nielsen, K.R., Drewes, A.M., Puho, E., Nielsen, G.L., Sørensen, H.T., 2006. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 601–606.
- Jentzer, A., Depincé-Berger, A.-E., Genin, C., Roblin, X., Paul, S., 2016. Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques des maladies chroniques inflammatoires intestinales. *Revue Francophone des Laboratoires, Actualités en immunologie* 2016, 49–56.
- Kaitha, S., Bashir, M., Ali, T., 2015. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 6, 62–72.
- Kaliora, A.C., 2023. Nutrition in inflammatory bowel diseases; Is there a role? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 101827.
- Kappelman, M.D., Rifas-Shiman, S.L., Kleinman, K., Ollendorf, D., Bousvaros, A., Grand, R.J., Finkelstein, J.A., 2007. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5, 1424–1429.
- Khaya, H., ; (2020) ; "Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin." ; Thèse de doctorat en médecine ; Faculté de Médecine et de Pharmacie; Marrakech ; Maroc.
- Khor, B., Gardet, A., Xavier, R.J., 2011. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 307–317.
- King, D., Reulen, R. C., Thomas, T., Chandan, J. S., Thayakaran, R., Subramanian, A., ... & Trudgill, N. (2020). Changing patterns in the epidemiology and outcomes of inflammatory bowel disease in the United Kingdom: 2000- 2018. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 51(10), 922-934.
- Kjer-Nielsen, L., Patel, O., Corbett, A.J., Le Nours, J., Meehan, B., Liu, L., Bhati, M., Chen, Z., Kostenko, L., Reantragoon, R., Williamson, N.A., Purcell, A.W., Dudek, N.L., McConville, M.J., O'Hair, R.A.J., Khairallah, G.N., Godfrey, D.I., Fairlie, D.P., Rossjohn, J., McCluskey, J., 2012. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. *Nature* 491, 717–723.
- 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, 411–417.
- Koh, D.M., Miao, Y., Chinn, R.J., Amin, Z., Zeegen, R., Westaby, D., Healy, J.C., 2001. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 177, 1325–1332.

- Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., Peyrin-Biroulet, L., 2016. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel* 2, 119–129.
- Labarta-Bajo, L., Nilsen, S.P., Humphrey, G., Schwartz, T., Sanders, K., Swafford, A., Knight, R., Turner, J.R., Zúñiga, E.I., 2020. Type I IFNs and CD8 T cells increase intestinal barrier permeability after chronic viral infection. *J Exp Med* 217, e20192276.
- Lakatos, P.L., Szamosi, T., Lakatos, L., 2007. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 13, 6134–6139.
- Laméris, W., van Randen, A., van Es, H.W., van Heesewijk, J.P.M., van Ramshorst, B., Bouma, W.H., ten Hove, W., van Leeuwen, M.S., van Keulen, E.M., Dijkgraaf, M.G.W., Bossuyt, P.M.M., Boermeester, M.A., Stoker, J., OPTIMA study group, 2009. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 338, b2431.
- Langholz, E., Munkholm, P., Krasilnikoff, P.A., Binder, V., 1997. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 32, 139–147.
- Le Bourhis, L., Guerri, L., Dusseaux, M., Martin, E., Soudais, C., Lantz, O., 2011. Mucosal-associated invariant T cells: unconventional development and function. *Trends Immunol* 32, 212–218.
- Leong, R. W., Lau, J. Y., Sung, J. J. (2004). The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. *Inflamm Bowel Dis*; 10(5) : 646-51.
- Libertucci, J., Dutta, U., Kaur, S., Jury, J., Rossi, L., Fontes, M.E., Shajib, M.S., Khan, W.I., Surette, M.G., Verdu, E.F., Armstrong, D., 2018. Inflammation-related differences in mucosa-associated microbiota and intestinal barrier function in colonic Crohn's disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 315, G420–G431.
- Louis, E., Michel, V., Hugot, J.P., Reenaers, C., Fontaine, F., Delforge, M., El Yafi, F., Colombel, J.F., Belaiche, J., 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, 552–557.
- Lu, Q., Yang, M., Liang, Y., Xu, J., Xu, H., Nie, Y., Wang, L., Yao, J., Li, D., 2022. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *JIR* 15, 1825–1844.
- Mahid, S.S., Minor, K.S., Soto, R.E., Hornung, C.A., Galandiuk, S., 2006. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings* 81, 1462–1471.
- Majewska, K., Rusinowski, C., Jabłońska, B., Gołka, D., Mrowiec, S., 2022. Retrospective Study of Surgical Outcomes in 60 Patients with Crohn Disease from a Single Center in Poland. *Med Sci Monit* 28, e934463-1-e934463-10.
- Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles, 2007. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 22, 137–150.

- Martin, E., Treiner, E., Duban, L., Guerri, L., Laude, H., Toly, C., Premel, V., Devys, A., Moura, I.C., Tilloy, F., Cherif, S., Vera, G., Latour, S., Soudais, C., Lantz, O., 2009. Stepwise Development of MAIT Cells in Mouse and Human. *PLOS Biology* 7, e1000054.
- Martins, K. R., Araújo, J. M., Cruz, Á. C., Luiz-Ferreira, A. (2021). Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease in the Western region of Minas Gerais State. *Arq Gastroenterol*; 58(3) : 377-383.
- Matos, T.R., O'Malley, J.T., Lowry, E.L., Hamm, D., Kirsch, I.R., Robins, H.S., Kupper, T.S., Krueger, J.G., Clark, R.A., 2017. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing  $\alpha\beta$  T cell clones. *J Clin Invest* 127, 4031–4041.
- Maul, J., Loddenkemper, C., Mundt, P., Berg, E., Giese, T., Stallmach, A., Zeitz, M., Duchmann, R., 2005. Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 128, 1868–1878.
- McDonald, B.D., Jabri, B., Bendelac, A., 2018. Diverse developmental pathways of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat Rev Immunol* 18, 514–525.
- Mehandru, S., Colombel, J.-F., 2021. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 18, 83–84.
- Mizoguchi, E., Mizoguchi, A., Preffer, F.I., Bhan, A.K., 2000. Regulatory role of mature B cells in a murine model of inflammatory bowel disease. *Int Immunol* 12, 597–605.
- Morgan, X.C., Tickle, T.L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K.L., Ward, D.V., Reyes, J.A., Shah, S.A., LeLeiko, N., Snapper, S.B., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B.E., Xavier, R.J., Huttenhower, C., 2012. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biology* 13, R79.
- Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG de, Sanfront F de A, Habr-Gama A. (2007). Extra-intestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: prevalence and correlation with diagnosis, extent, activity, and disease duration. *Rev Bras Coloproctologia*. 27(4):349-63.
- Mylonaki, M., Langmead, L., Pantes, A., Johnson, F., Rampton, D.S., 2004. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 775–778.
- Neurath, M.F., 2012. Animal Models of Inflammatory Bowel Diseases: Illuminating the Pathogenesis of Colitis, Ileitis and Cancer. *Dig Dis* 30, 91–94.
- Ng, S.C., Tang, W., Ching, J.Y., Wong, M., Chow, C.M., Hui, A.J., Wong, T.C., Leung, V.K., Tsang, S.W., Yu, H.H., Li, M.F., Ng, K.K., Kamm, M.A., Studd, C., Bell, S., Leong, R., de Silva, H.J., Kasturiratne, A., Mufeen, M.N.F., Ling, K.L., Ooi, C.J., Tan, P.S., Ong, D., Goh, K.L., Hilmi, I., Pisespongsa, P., Manatsathit, S., Rerknimitr, R., Aniwan, S., Wang, Y.F., Ouyang, Q., Zeng, Z., Zhu, Z., Chen, M.H., Hu, P.J., Wu, K., Wang, X., Simadibrata, M., Abdullah, M., Wu, J.C., Sung, J.J.Y., Chan, F.K.L., Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study (ACCESS) Study Group, 2013. Incidence and phenotype of

inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* 145, 158-165.e2.

Ni, J., Wu, G.D., Albenberg, L., Tomov, V.T., 2017. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 573–584.

Norman, J.M., Handley, S.A., Baldridge, M.T., Droit, L., Liu, C.Y., Keller, B.C., Kambal, A., Monaco, C.L., Zhao, G., Fleshner, P., Stappenbeck, T.S., McGovern, D.P.B., Keshavarzian, A., Mutlu, E.A., Sauk, J., Gevers, D., Xavier, R.J., Wang, D., Parkes, M., Virgin, H.W., 2015. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 160, 447–460.

Ohnmacht, C., Park, J.-H., Cording, S., Wing, J.B., Atarashi, K., Obata, Y., Gaboriau-Routhiau, V., Marques, R., Dulauroy, S., Fedoseeva, M., Busslinger, M., Cerf-Bensussan, N., Boneca, I.G., Voehringer, D., Hase, K., Honda, K., Sakaguchi, S., Eberl, G., 2015. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ <sup>+</sup> T cells. *Science* 349, 989–993.

Otte, J.-M., Vordenbäumen, S., 2011. Role of Antimicrobial Peptides in Inflammatory Bowel Disease. *Polymers* 3, 2010–2017.

Palmieri, O., Bossa, F., Valvano, M.R., Corritore, G., Latiano, T., Martino, G., D'Incà, R., Cucchiara, S., Pastore, M., D'Altilia, M., Scimeca, D., Biscaglia, G., Andriulli, A., Latiano, A., 2017. Crohn's Disease Localization Displays Different Predisposing Genetic Variants. *PLoS One* 12, e0168821.

Panés, J., López-SanRomán, A., Bermejo, F., García-Sánchez, V., Esteve, M., Torres, Y., Domènech, E., Piqueras, M., Gomez-García, M., Gutiérrez, A., Taxonera, C., Sans, M., 2013. Early Azathioprine Therapy Is No More Effective Than Placebo for Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Gastroenterology* 145, 766-774.e1.

Pariente, B., Mary, J.-Y., Danese, S., Chowers, Y., De Cruz, P., D'Haens, G., Loftus, E.V., Louis, E., Panés, J., Schölmerich, J., Schreiber, S., Vecchi, M., Branche, J., Bruining, D., Fiorino, G., Herzog, M., Kamm, M.A., Klein, A., Lewin, M., Meunier, P., Ordas, I., Strauch, U., Tontini, G.-E., Zagdanski, A.-M., Bonifacio, C., Rimola, J., Nachury, M., Leroy, C., Sandborn, W., Colombel, J.-F., Cosnes, J., 2015. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 148, 52-63.e3.

Parikh, K., Antanaviciute, A., Fawcner-Corbett, D., Jagielowicz, M., Aulicino, A., Lagerholm, C., Davis, S., Kinchen, J., Chen, H.H., Alham, N.K., Ashley, N., Johnson, E., Hublitz, P., Bao, L., Lukomska, J., Andev, R.S., Björklund, E., Kessler, B.M., Fischer, R., Goldin, R., Koohy, H., Simmons, A., 2019. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature* 567, 49–55.

Park, C.O., Kupper, T.S., 2015. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med* 21, 688–697.

Pérez-Brocal, V., García-López, R., Vázquez-Castellanos, J.F., Nos, P., Beltrán, B., Latorre, A., Moya, A., 2013. Study of the viral and microbial communities associated with Crohn's disease: a metagenomic approach. *Clin Transl Gastroenterol* 4, e36.

- Perler, B. K., Ungaro, R., Baird, G., Mallette, M., Bright, R., Shah, S., Shapiro, J., Sands, B. E. (2019). Presenting symptoms in inflammatory bowel disease : descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*; 19(1) : 47.
- Persson, P.-G., Hellers, G., Ahlbom, A., 1993. Use of Oral Moist Snuff and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Epidemiol* 22, 1101–1103.\_
- Peyrin-Biroulet, L., Beisner, J., Wang, G., Nuding, S., Oommen, S.T., Kelly, D., Parmentier-Decrucq, E., Dessein, R., Merour, E., Chavatte, P., Grandjean, T., Bressenot, A., Desreumaux, P., Colombel, J.-F., Desvergne, B., Stange, E.F., Wehkamp, J., Chamaillard, M., 2010. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation is required for maintenance of innate antimicrobial immunity in the colon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 8772–8777.\_
- Plantinga, T.S., Joosten, L.A., van der Meer, J.W., Netea, M.G., 2012. Modulation of inflammation by autophagy: consequences for Crohn's disease. *Current Opinion in Pharmacology* 12, 497–502.\_
- Pous-Serrano, S., Frasson, M., Pàmies-Guilabert, J., Rudenko, P., Puchades-Román, I., Beltrán, B., Nos Mateu, P., García-Granero, E., 2019. Use of magnetic resonance index of activity (MaRIA) in the preoperative assessment of small bowel Crohn's disease. *Cir Esp (Engl Ed)* 97, 582–589.
- Probert, C.S., Jayanthi, V., Pinder, D., Wicks, A.C., Mayberry, J.F., 1992. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 33, 687–693.
- Pullan, R.D., Thomas, G.A., Rhodes, M., Newcombe, R.G., Williams, G.T., Allen, A., Rhodes, J., 1994. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 35, 353–359.
- Puyal, J., Ginet, V., Vaslin, A., Truttmann, A.C., Clarke, P.G.H., 2009. Les deux visages de l'autophagie dans le système nerveux. *Med Sci (Paris)* 25, 383–390.\_
- Rahmouni, O., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., Neut, C., 2016. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)* 32, 968–973.\_
- Regner, E.H., Ohri, N., Stahly, A., Gerich, M.E., Fennimore, B.P., Ir, D., Jubair, W.K., Görg, C., Siebert, J., Robertson, C.E., Caplan, L., Frank, D.N., Kuhn, K.A., 2018. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Res Ther* 20, 149.
- Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Gruoso M, Carrobbles J, J. L. Martínez-Potenciano. (2006). Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors ; 98(7):510
- Reyt, V., 2018. La maladie de Crohn. *Actualités Pharmaceutiques* 57, 13–15.\_
- Reyt, V., 2019. La maladie de Crohn et son traitement. *Actualités Pharmaceutiques* 58, 44–48.

- Rieder, F., Zimmermann, E.M., Remzi, F.H., Sandborn, W.J., 2013. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut* 62, 1072–1084.
- Rimola, J., Ordás, I., Rodriguez, S., García-Bosch, O., Aceituno, M., Llach, J., Ayuso, C., Ricart, E., Panés, J., 2011. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 17, 1759–1768.
- Roblin, X., Cavaille, A., Clavel, L., Paul, S., 2014. Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI. *La Presse Médicale, Biomarqueurs* 43, 66–73.
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P.G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., 2020. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 6, 22.
- Rönblom, A. (2014). Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year—results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005–2009. *J Crohns Colitis*; 8(3) : 215–22.
- Russel, M.G., Stockbrügger, R.W., 1996. Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update. *Scand J Gastroenterol* 31, 417–427.
- Rutgeerts, P., Geboes, K., Vantrappen, G., Kerremans, R., Coenegrachts, J.L., Coremans, G., 1984. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 25, 665–672.
- Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Sánchez-Martinez, H., Gonzalez-Granado, J.M., 2023. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 1526.
- Salem, M., Ammitzboell, M., Nys, K., Seidelin, J.B., Nielsen, O.H., 2015. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy* 11, 585–594.
- Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Hanauer, S.B., Lochs, H., Löfberg, R., Modigliani, R., Present, D.H., Rutgeerts, P., Schölmerich, J., Stange, E.F., Sutherland, L.R., 2002. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 122, 512–530.
- Sands, B. E. (2019). Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. *BMC Gastroenterol*; 19(1) : 47.
- Sands, B.E., Chen, J., Feagan, B.G., Penney, M., Rees, W.A., Danese, S., Higgins, P.D.R., Newbold, P., Faggioni, R., Patra, K., Li, J., Klekotka, P., Morehouse, C., Pulkstenis, E., Drappa, J., van der Merwe, R., Gasser, R.A., 2017. Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology* 153, 77–86.
- Sansonetti, P.J., 2004. War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol* 4, 953–964.

- Scharl, M., Rogler, G., 2014. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5, 205–212.
- Schiavone, C., Romano, M., 2015. Diagnosis and management of Crohn's disease. *J Ultrasound* 18, 1–2.
- Schwartz, D.A., Ghazi, L.J., Regueiro, M., 2015. Guidelines for medical treatment of Crohn's perianal fistulas: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 21, 737–752.
- Sears, C.L., 2009. Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*: a rogue among symbiotes. *Clin Microbiol Rev* 22, 349–369.
- Sefik, E., Geva-Zatorsky, N., Oh, S., Konnikova, L., Zemmour, D., McGuire, A.M., Burzyn, D., Ortiz-Lopez, A., Lobera, M., Yang, J., Ghosh, S., Earl, A., Snapper, S.B., Jupp, R., Kasper, D., Mathis, D., Benoist, C., 2015. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR $\gamma$ <sup>+</sup> regulatory T cells. *Science* 349, 993–997.
- Serriari, N.-E., Eoche, M., Lamotte, L., Lion, J., Fumery, M., Marcelo, P., Chatelain, D., Barre, A., Nguyen-Khac, E., Lantz, O., Dupas, J.-L., Treiner, E., 2014. Innate mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are activated in inflammatory bowel diseases. *Clin Exp Immunol* 176, 266–274.
- 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.
- Shen, L., Turner, J.R., 2006. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290, G577-582.
- Siddiki, H.A., Fidler, J.L., Fletcher, J.G., Burton, S.S., Huprich, J.E., Hough, D.M., Johnson, C.D., Bruining, D.H., Loftus, E.V., Sandborn, W.J., Pardi, D.S., Mandrekar, J.N., 2009. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 193, 113–121.
- Sindhu, R.K., Goyal, A., Das, J., Kanojia, N., Arora, S., 2021. Crohn's disease: Symptoms, diagnosis, management by medical and alternative treatment. *Pharm Sci Asia* 48, 204–223.
- Sjöberg, D., Holmström, T., Larsson, M., Nielsen, A.-L., Holmquist, L., Ekbom, A., Rönnblom, A., 2014. Incidence and clinical course of Crohn's disease during the first year - results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE) of Sweden 2005-2009. *J Crohns Colitis* 8, 215–222.
- Small, C.-L.N., Reid-Yu, S.A., McPhee, J.B., Coombes, B.K., 2013. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun* 4, 1957.
- Smigiel, K.S., Richards, E., Srivastava, S., Thomas, K.R., Dudda, J.C., Klonowski, K.D., Campbell, D.J., 2014. CCR7 provides localized access to IL-2 and defines homeostatically distinct regulatory T cell subsets. *J Exp Med* 211, 121–136.

- Snapper, S.B., Nguyen, D.D., 2012. Immunobiology of T Cells in Inflammatory Bowel Disease, in: Baumgart, D.C. (Ed.), Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer US, Boston, MA, pp. 151–159.
- Sonnenberg, A., McCarty, D.J., Jacobsen, S.J., 1991. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 100, 143–149.
- Spekhorst, L.M., Visschedijk, M.C., Alberts, R., Festen, E.A., van der Wouden, E.-J., Dijkstra, G., Weersma, R.K., Dutch Initiative on Crohn and Colitis, 2014. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 20, 15374–15381.
- Standaert-Vitse, A., Sendid, B., Joossens, M., François, N., Vandewalle-El Khoury, P., Branche, J., Van Kruiningen, H., Jouault, T., Rutgeerts, P., Gower-Rousseau, C., Libersa, C., Neut, C., Broly, F., Chamaillard, M., Vermeire, S., Poulain, D., Colombel, J.-F., 2009. *Candida albicans* colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 104, 1745–1753.
- Stange, E.F., Travis, S.P.L., Vermeire, S., Beglinger, C., Kupcinkas, L., Geboes, K., Barakauskiene, A., Villanacci, V., Von Herbay, A., Warren, B.F., Gasche, C., Tilg, H., Schreiber, S.W., Schölmerich, J., Reinisch, W., 2006. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 55, i1–i15.
- Stapakis, J.C., Thickman, D., 1992. Diagnosis of pneumoperitoneum: abdominal CT vs. upright chest film. *J Comput Assist Tomogr* 16, 713–716.
- Stedman, A., Nigro, G., Sansonetti, P.J., 2016. Le dialogue microbiote-cellules souches - Un élément clé pour la régénération intestinale. *Med Sci (Paris)* 32, 983–990.
- Strobel, D., Goertz, R.S., Bernatik, T., 2011. Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound. *World J Gastroenterol* 17, 3192–3197.
- Strober, W., Watanabe, T., 2011. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunology* 4, 484–495.
- Thia, K.T., Loftus, E.V., Sandborn, W.J., Yang, S.-K., 2008. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 103, 3167–3182.
- Tilloy, F., Treiner, E., Park, S.-H., Garcia, C., Lemonnier, F., de la Salle, H., Bendelac, A., Bonneville, M., Lantz, O., 1999. An Invariant T Cell Receptor  $\alpha$  Chain Defines a Novel TAP-independent Major Histocompatibility Complex Class Ib-restricted  $\alpha/\beta$  T Cell Subpopulation in Mammals. *Journal of Experimental Medicine* 189, 1907–1921.
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., Peyrin-Biroulet, L., 2017. Crohn's disease. *The Lancet* 389, 1741–1755.
- Tozer, P.J., Lung, P., Lobo, A.J., Sebastian, S., Brown, S.R., Hart, A.L., Fearnhead, N., of ENiGMA Collaboration, 2018. Review article: pathogenesis of Crohn's perianal fistula-understanding factors impacting on success and failure of treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 48, 260–269.

- Travassos, L.H., Carneiro, L.A.M., Ramjeet, M., Hussey, S., Kim, Y.-G., Magalhães, J.G., Yuan, L., Soares, F., Chea, E., Le Bourhis, L., Boneca, I.G., Allaoui, A., Jones, N.L., Nuñez, G., Girardin, S.E., Philpott, D.J., 2010. Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry. *Nat Immunol* 11, 55–62.
- Uhlig, H.H., Powrie, F., 2018. Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Immunol* 36, 755–781.
- Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W.J., Dubois, C., Rutgeerts, P., 2010. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8, 357–363.
- Vermeire, S., Van Assche, G., Rutgeerts, P., 2004. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 10, 661–665.
- Wang, J., Ioan-Facsinay, A., van der Voort, E.I.H., Huizinga, T.W.J., Toes, R.E.M., 2007. Transient expression of FOXP3 in human activated nonregulatory CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 37, 129–138.
- Wang, Y. F., Zhang, H., Ouyang, Q. (2007). Clinical manifestations of inflammatory bowel disease : East and west differences. *J Dig ; 8 : 121-7.*
- Ward, M.G., Kariyawasam, V.C., Mogan, S.B., Patel, K.V., Pantelidou, M., Sobczyńska-Malefora, A., Porté, F., Griffin, N., Anderson, S.H.C., Sanderson, J.D., Harrington, D.J., Irving, P.M., 2015. Prevalence and Risk Factors for Functional Vitamin B12 Deficiency in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 21, 2839–2847.
- Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Schwab, M., Schäffeler, E., Schlee, M., Herrlinger, K.R., Stallmach, A., Noack, F., Fritz, P., Schröder, J.M., Bevins, C.L., Fellermann, K., Stange, E.F., 2004. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal  $\alpha$ -defensin expression. *Gut* 53, 1658–1664.
- Wehkamp, J., Salzman, N.H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R.E., Shen, B., Schaeffeler, E., Schwab, M., Linzmeier, R., Feathers, R.W., Chu, H., Lima, H., Fellermann, K., Ganz, T., Stange, E.F., Bevins, C.L., 2005. Reduced Paneth cell  $\alpha$ -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 18129–18134.
- 
- Wishart, D.S., Tzur, D., Knox, C., Eisner, R., Guo, A.C., Young, N., Cheng, D., Jewell, K., Arndt, D., Sawhney, S., Fung, C., Nikolai, L., Lewis, M., Coutouly, M.-A., Forsythe, I., Tang, P., Shrivastava, S., Jeroncic, K., Stothard, P., Amegbey, G., Block, D., Hau, D.D., Wagner, J., Miniaci, J., Clements, M., Gebremedhin, M., Guo, N., Zhang, Y., Duggan, G.E., Macinnis, G.D., Weljie, A.M., Dowlatabadi, R., Bamforth, F., Clive, D., Greiner, R., Li, L., Marrie, T., Sykes, B.D., Vogel, H.J., Querengesser, L., 2007. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res* 35, D521-526.
- Yang, S.K., Hong, W.S., Min, Y.I., Kim, H.Y., Yoo, J.Y., Rhee, P.L., Rhee, J.C., Chang, D.K., Song, I.S., Jung, S.A., Park, E.B., Yoo, H.M., Lee, D.K., Kim, Y.K., 2000. Incidence and

prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997. *J Gastroenterol Hepatol* 15, 1037–1042.

Yapp, T.R., Stenson, R., Thomas, G.A., Lawrie, B.W., Williams, G.T., Hawthorne, A.B., 2000. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12, 907–911

# **ANNEXE**

## FICHE D'EXPLORATION

Numéro du dossier :

### 1. Données épidémiologiques

Année de consultation :

Sexe :

Age :

Région :

### 2. Données cliniques

1) Antécédents familiaux de MICI : Oui  Non

2) Hygiène

Tabac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Antécédent personnel d'appendicectomie : Oui  Non

4) Manifestations intra-digestives :

Diarrhée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ballonnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Manifestations extra-digestives :

Anémie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Cutanée	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Pâleur Cutané-Muqueuse	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Articulaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Amaigrissement	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Asthénie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Oculaire	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Neurologique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

6) Localisation de l'atteinte :

- Iléale
- Colique
- Iléale complexe
- Autre

7) Phénotype de la maladie :

- Sténosante
- Fistulisante
- Sténosante-Fistulisante
- Inflammatoire

### 3. Données Biologiques

Taux de CRP	
Taux d'Albumine	
Taux d'Hémoglobine	
Taux de leucocytes	

