

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques

Département de Biologie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie des Populations et des Organismes



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème

**Synthèse bibliographique portant sur la
physiopathologie de la maladie de Crohn**

Présenté par :

M^{elle} Boumzal Rebiha

M^{elle} Boumeddane Sabrina

Devant le jury composé de :

Président : M^r LEFSIH K.

MCA à l'U.M.M.T.O

Examinatrice : M^{me} AMROUNE épouse LAGA TT.

MCB à l'U.M.M.T.O

Promotrice : M^{me} TALEB épouse AIT MENGUELLET K.

MCA à l'U.M.M.T.O

Année universitaire : 2020 /2021

Remerciements

On tient à remercier, Dieu le tout puissant pour nous avoir donné de la force, la patience et le courage afin de mener ce travail à sa fin.

Nos remerciements vont à :

Notre promotrice madame **Taleb K**, maitre de conférence classe A à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou de nous encadrer et de nous diriger, pour sa gentillesse, ses encouragements, son soutien, ses critiques et conseils qui ont été toujours constructifs et bénéfiques pour la réalisation de ce travail avec beaucoup de compétence , d'enthousiasme et de disponibilité .Soyez assurée madame de nos profond gratitude et respect .

Monsieur **Lefsih k**, maitre de conférence classe A à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

Madame **Amroune T.T**, maitre de conférence classe B à l'université de Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou d'avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner notre travail.

Également à tous nos enseignants pour tout ce qu'ils nous ont apporté tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Mes vifs dédicaces accompagné d'un profond d'amour à :

Mes plus chers parents Mohamed et Sadia

À ceux qui m'ont arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour incessible .Vous étiez mon support dans ma vie, qui m'ont appris, supporté et dirigé vers la gloire, qui ont su m'inculquer le sens de la responsabilité,

Del'optimismeet la confiance en soi.

Que ce travail puisse exaucer vos vœux tant formulés. Le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitteraijamais assez.

Puisse dieu, le très haut, vous accordes santé, bonheur et la longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes frères Ali, Omaret Meziane, de tous les frères vous êtes les meilleurs. Vous avez été et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humains, vos persévérances et perfectionnisme .Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

La plus douce et merveilleuse de toutes les sœur Nora et son mari Yassin, tu esla source inépuisable de tendresse, de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Mes tantes Razika, Hakima, Rosa,Ourdia qui m'ont encouragé et soutenu durant ces années d'études ainsi que toute ma famille.

Ma chère binôme Sabrina et toute sa famille.

Tous mes amis spécialement Ferial, Sylia, Sabrina, Mounia et Nabila.

Tous mes camarades de la section et la promo 2020 /2021.

Boumzal Rebiha.

Dédicaces

Mes vifs dédicaces accompagné d'un profond d'amour à :

Mes plus chers parents Chabane et Fariza

À ceux qui m'ont arrosé de tendresse et d'espoir, à la source d'amour incessible .Vous étiez mon support dans ma vie, qui m'ont appris, supporté et dirigé vers la gloire, qui ont su m'inculquer le sens de la responsabilité,

Del'optimismeet la confiance en soi.

Que ce travail puisse exaucer vos vœux tant formulés. Le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitteraijamais assez.

Puisse dieu, le très haut, vous accordes santé, bonheur et la longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes frères Ali et Mokrane,et sœur Nadia, Kahina et Djamila de tous les frères vous êtes les meilleurs. Vous avez été et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humains, vos persévérances et perfectionnisme .Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

Mes grandes mères ainsi que toute ma famille.

Machèrebinôme Rebiha et toutes ses familles.

*Tous mes amis spécialement Ferial, Sylia, Sabrina, Mounia
et Nabila.*

Tous mes camarades de la section et la promo 2020 /2021.

Boumeddane Sabrina

Table des matières

Liste des Figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur le tube digestif	2
1. Définition.....	3
2. Anatomie	3
2.2. L'œsophage	4
2.3. L'estomac.....	4
2.4. L'intestin grêle.....	4
2.4.1. Le duodénum	5
2.4.2. Le jéjunum et l'iléon	5
2.5. Le gros intestin.....	6
2.6. Le rectum.....	6
3. Rôles du tube digestif.....	6
3.1. Un rôle dans la régulation de l'appétit	7
3.2. Un rôle dans de système nerveux autonome.....	7
3.3. Un rôle dans l'immunité	8
3.4. Un rôle dans la motilité	8
Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire	10
1. L'immunité	11
1.1. Définition.....	11
1.2. Composantes du système immunitaire	11
1.2.1. L'immunité innée	11
1.2.2. L'immunité adaptative.....	12
2. La réaction inflammatoire.....	13
2.1. Définition.....	13
2.2. Les étapes de la réaction inflammatoire	14
2.2.1. La reconnaissance des signaux de danger par les cellules immunitaires innées	14
2.2.2. La phase vasculaire.....	14
2.2.3. La phase effectrice.....	16
2.2.3.1. La dégranulation	17
2.2.3.2. L'explosion oxydative	17

2.2.4. La réparation tissulaire.....	18
2.3. Les type de l'inflammation.....	19
2.3.1. L'inflammation aiguë	20
2.3.2. L'inflammation chronique	20
Chapitre III : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales	21
1. Définition.....	22
2. Historique	23
3. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales.....	23
4. Epidémiologie.....	25
Chapitre IV : La Maladie de Crohn.....	28
1. Définition.....	29
2. Historique	29
3. Epidémiologie.....	30
3.1. Distribution de la maladie selon les pays	30
3.1.1. Dans le monde	30
3.1.2. En Algérie	31
3.2. Distribution selon l'âge et le sexe	31
4. Physiopathologie de la maladie de Crohn.....	32
4.1. Les modèles animaux	32
4.2. L'évolution de la notion de maladie de Crohn	33
4.3. Facteurs impliqués dans l'apparition de la MC	34
4.3.1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défensines	34
4.3.2. Implication de la réponse immunitaire dans la maladie de Crohn	34
4.3.2.1. Réponse immunitaire innée	34
4.3.2.2. Réponse immunitaire acquise.....	36
4.3.3. Rupture de la tolérance immunitaire au sein du tube digestif	39
4.3.4. Le rôle de la génétique	41
4.3.5. Le Rôle de la flore intestinale	43
4.3.5.1. Composition et rôle physiologique.....	43
4.3.5.2. Rôle du microbiote dans la survenue d'une maladie de Crohn	45
43521. Arguments épidémiologiques	45
43522. Agents infectieux mis en cause dans la maladie de Crohn.....	46
43523. Rôle de la dysbiose dans la maladie de Crohn.....	46
4.4.6. Le gradient Nord-Sud	47
4.4.7. L'hygiène.....	48

4.4.8. Les facteurs psycho-sociaux	48
4.4.9. Les facteurs alimentaires	48
5. Evolution de la MC	48
6. Complications.....	49
6.1. Complications intestinales	49
6.2. Les complications extra-intestinales.....	49
7. Les facteurs aggravant.....	50
8. Mortalité.....	50
Chapitre V : Etude clinique de la maladie de Crohn.....	51
1. Manifestations cliniques de la maladie de Crohn	52
1.1. Symptômes généraux	52
1.2. Symptômes gastro-intestinaux	52
2. Etude clinique des formes compliquées	54
2.1. Sténoses digestives symptomatiques	54
2.2. Fistules digestives	54
2.3. Abscesses profonds	54
2.3. Complications aiguës.....	55
2.3.1. Occlusions intestinales aiguës	55
2.3.2. Péritonites	55
2.5.3. Les hémorragies digestives graves	55
2.5.4. La colite aiguë grave.....	55
3. Les examens disponibles	55
3.1. Les examens biologiques.....	55
3.2. Les examens morphologiques.....	56
3.2.1. Radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP).....	56
3.2.2. L'échographie abdominale	56
3.2.3. Tomodensitométrie (TDM)	56
3.2.4. L'entéro-scanner	57
3.2.5. L'entéro-IRM.....	57
3.2.6. Opacifications digestives	57
3.2.6.1. Transit du grêle (TG).....	57
3.2.6.2. Lavement baryté (LB)	57
3.3. Les examens endoscopiques	57
3.4. L'étude histologique	58

4. Traitements disponibles.....	59
4.1. Les corticostéroïdes	59
4.2. Les immunosuppresseurs.....	59
4.3. Les 5-aminosalicylates (5-ASA).....	60
4.4. Les antibiotiques.....	60
4.5. Les traitements biologiques	60
4.6. La thérapie combinée.....	61
4.7. La chirurgie.....	61
5. Conséquences nutritionnelles des maladies intestinales inflammatoires.....	62
5.1. Malnutrition protéino-calorique.....	62
5.2. Déficit en vitamines et minéraux	64
5.3. Ostéopénie et ostéoporose.....	65
5.4. Dépense énergétique	65
5.5. Retard de croissance en pédiatrie.....	66
Conclusion.....	68
Références bibliographiques	69
Résumé	

Liste des figures

Figure 1 : Le système digestif simplifié

Figure 2: Molécules impliquées dans les différentes étapes de la diapédèse

FIGURE 3 : Mécanismes effecteurs utilisés par les phagocytes

Figure 4: Les cytokines impliquées dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin

Figure 5 : Cartographie de l'incidence mondiale des MICI

Figure 6: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1980 et 2008

Figure 7: Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires MICI

Figure 8: Modèle d'inflammation chronique provoquée par un trouble inné du macrophage chez les patients atteints de maladie de Crohn

Figure 9: Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC .

Figure 10: Représentation schématique des évènements physiopathologiques actuellement identifiés dans les maladies inflammatoires chroniques expérimentales

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique .

Tableau 2 : Incidence (/10⁵ hab.) et prévalence deS MICIC. Principales données de la littérature

Tableau 3 : Résumé des manifestations cliniques de la maladie de Crohn .

Tableau 4: Facteurs impliqués dans le développement de la malnutrition dans la MC .

Liste des abréviations

AGA :	American Gastroenterology Association
ASP :	Radiographie de l'abdomen sans préparation
AZA :	L'azathioprine
BAE :	L'entéroscopie assistée par ballonnet
CARD15 :	Caspase recruitment domain-containing protein15
ERO, ROS :	Reactive oxygen species
FRO :	Formes réactives de l'oxygène
ICAM-1 :	Intercellular celladhesion molecule 1
IEC :	Cellules épithéliales intestinales
ILC :	Cellules lymphoïdes innées
IRGM:	Immune-related GTPase family M
LB:	Lavement baryté
LRRK2:	Leucine Rich Repeat Kinase 2
MAdCAM-1:	Mucosal adressin cell adhesion molecule-1
MC :	Maladie de Crohn
MICI :	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
MII :	Maladies inflammatoire de l'intestin
MTX :	Méthotrexate
MZ :	Mmesalazine
NLR :	NOD-like cytoplasmiques
O₂^{-·} :	L'anion superoxyde
PAMP:	Pathogen Associated Molecular Patterns
RCH	La rectocolite hémorragique
SI	Le système immunitaire
PRR	Pattern Recognition Receptors
TDM	Tomodensitométrie
TG	Transit du grêle
TLR	Toll-like
TLR4	Toll-like Receptor 4

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif. Il s'agit d'une maladie chronique qui alterne des phases d'aggravation suivies de phases de rémission pouvant durer de quelques semaines à plusieurs années. Les causes de l'inflammation ne sont pas encore connues et sont vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux. Cette maladie gastro-intestinale se caractérise par des épisodes aigus de diarrhées et de douleurs abdominales. Ce phénomène aigu est compensé par des périodes de rémission de durées variables lors desquelles l'état clinique du patient est amélioré. De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps anti-TNF α dans les formes plus sévères. Le schéma thérapeutique peut varier selon le phénotype de la maladie et son intensité. Malheureusement, pour de nombreux patients cette stratégie thérapeutique ne permet pas d'améliorer leur état clinique en raison d'intolérance ou de résistance aux traitements. Ces patients se retrouvent alors en échec thérapeutique. La qualité de vie est diminuée significativement chez les patients atteints de la maladie de Crohn et ceci est d'autant plus vrai pour ceux qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique. Outre les comorbidités engendrées par une pathologie non maîtrisée, cette maladie a de nombreuses conséquences sur la vie sociale et professionnelle, et un impact psychologique fort. Toutes ces considérations sont autant d'arguments pour l'industrie pharmaceutique pour développer un nouveau traitement de la maladie de Crohn pour les patients en échec thérapeutique.

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

1. Définition

Le tube digestif est divisé en plusieurs sections allant de la bouche à l'anus en passant, dans l'ordre, par l'œsophage, l'estomac, le duodénum, jéjunum, l'iléon, le colon et le rectum (Figure 1). Le processus de la digestion est une tâche partagée entre différentes sections du tube digestif : le brassage est assuré par l'estomac, l'absorption du nutriment simple 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 colon (**Wheater, P.R, 2000**).

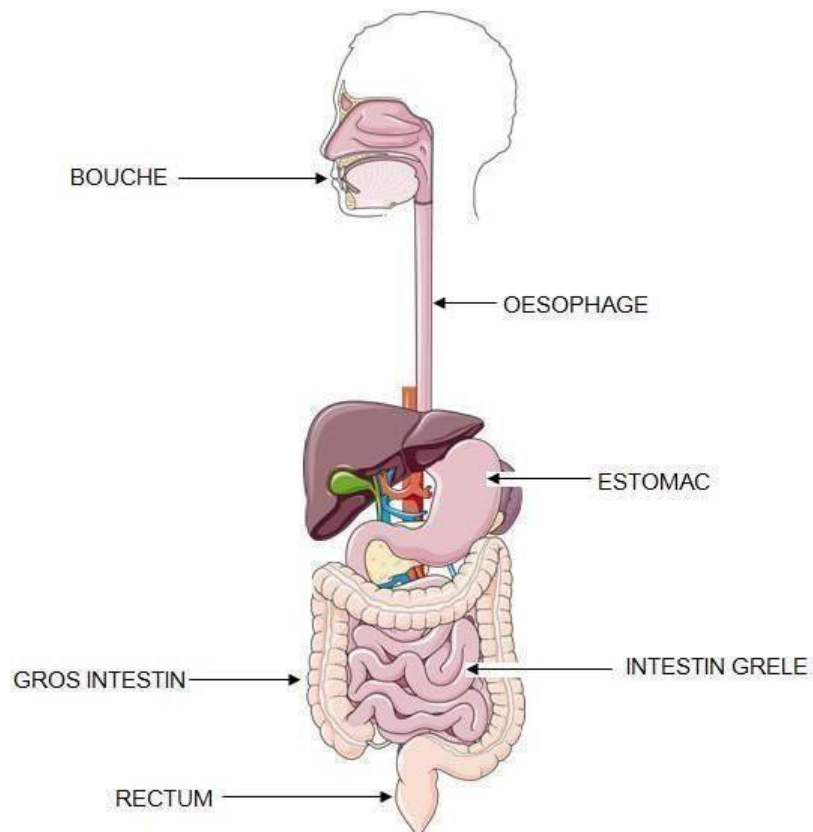


Figure 1 : Le système digestif simplifié (**Wheater, P.R,2000**)

2. Anatomie

2.1. La bouche

La bouche est une cavité qui se compose de 32 dents qui permettent par la mastication, le broyage du bol alimentaire. La salive produite par les glandes salivaires, et arrivant dans la bouche, permet l'imprégnation d'enzymes liées à la digestion dans le bol alimentaire. Ces

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

enzymes sont des amylases, des lipases et des lysozymes, elles permettent la prédigestion de l'amidon, la lubrification et la destruction de certains germes présents dans les aliments. L'action de ces enzymes se poursuit lors du passage du bol alimentaire dans l'estomac (**Guyton A.C, 2006**).

2.2. L'œsophage

L'œsophage est un organe de transit entre la bouche et l'estomac, il permet le passage entre ces deux organes du bol alimentaire. L'avancée est améliorée par la lubrification liée aux lipases et à la gravité. Aucune transformation des aliments n'est réalisée dans l'œsophage (**Ghrelin et al, 2000**).

2.3. L'estomac

L'estomac est une poche acide qui contient de nombreuses enzymes. L'acidité de l'estomac est garantie grâce à la pompe à proton qui permet l'entrée d'acide chlorhydrique dans l'estomac. Cette acidité permet une meilleure activité des enzymes de l'estomac, en effet leur activité est optimisée lorsque le pH est égal à 2. De plus, l'acidité attaque les aliments qui vont alors pouvoir se dégrader, et diminuer leur taille et contribue également à la destruction de germes non détruits par les enzymes buccales, on peut parler de stérilisation des aliments (**Médart J, 2005**). Les contractions stomacales permettent le mélange des aliments avec le suc gastrique naturellement présents dans l'estomac, on ne parlera alors plus d'aliments mais de chyme (**Médart J, 2005**). Ainsi, les enzymes, l'acidité et les contractions de l'estomac permettent le début de la digestion protéique et l'hydrolyse des graisses. L'estomac est aussi le lieu de synthèse du facteur intrinsèque, c'est plus précisément au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique que la synthèse est effectuée. Il permet la fixation de la vitamine B12, ce complexe sera absorbé dans la partie terminale de l'iléon (**Beaugerie L, Sokol H, 2014**). Lorsque cette première digestion est faite, l'estomac sert alors de zone de stockage en attendant que la vidange gastrique se fasse. Elle sera possible uniquement si la digestion dans les étages inférieurs est assez avancée, dans ce cas-là, le chyme passera dans la première partie de l'intestin grêle : le duodénum (**Médart .J, 2005**).

2.4. L'intestin grêle

Il est constitué de trois parties, le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Il mesure entre 5 et 7 mètres. A la sortie de l'intestin grêle, le chyme est devenu le chyle, un liquide clair, contenant des fibres, des glucides complexes, des molécules et des nutriments (**Médart J, 2005**).

2.4.1. Le duodénum

Le duodénum fait suite à l'estomac, il mesure environ 25 centimètres (selon l'étymologie, duodénum signifie douze travers de doigt), pour un diamètre de 3 cm. Il forme la partie fixe de l'intestin grêle (**Ghrelin et al, 2000**).

Le duodénum reçoit des sécrétions pancréatiques composées d'enzymes protéolytiques qui digèrent les protéines, les petits peptides et les acides aminés qui seront plus tard portés vers le foie. Il contient également une amylase pour la digestion des saccharides (eux aussi emmenés vers le foie ultérieurement) et une lipase pour celle des triglycérides.

De plus, les voies biliaires envoient au duodénum des sels biliaires afin d'attaquer les triglycérides et de les fractionner, facilitant ainsi le travail des lipases (**Médart J, 2005**).

2.4.2. Le jéjunum et l'iléon

Le jéjunum est la deuxième partie de l'intestin grêle qui fait suite au duodénum et est suivi par l'iléon. Il mesure environ 2 mètres et demi. Avec l'iléon, le jéjunum forme la plus grande partie de l'intestin grêle, la partie mobile. L'iléon mesure environ 3 mètres (**Louis et Marteau, 2010**).

Au niveau du jéjunum et de l'iléon, il y a sécrétion d'un suc intestinal non enzymatique qui permet une protection de la muqueuse ainsi qu'une meilleure hydrolyse (**Médart J, 2005**).

L'intestin grêle est formé de nombreuses villosités, ce qui permet d'augmenter la surface d'absorption. C'est au niveau de ces villosités que les enzymes spécifiques des entérocytes vont entrer en action pour permettre l'absorption puis l'utilisation par l'organisme (**Médart J, 2005**).

L'absorption des nutriments a lieu dans le jéjunum alors que celle des vitamines, notamment la vitamine B12 aura lieu dans l'iléon, plus précisément dans sa partie terminale (**Médart J, 2005**).

Le jéjunum et l'iléon sont le siège de mouvements de propulsion permettant l'avancée dans le tube digestif du chyme. Ces mouvements sont régulés par l'avancée de la digestion dans les autres segments du tube digestif. On observe également à ce niveau, l'absorption passive de l'eau et du sodium (**Beaugerie L, Sokol H, 2014**).

A la suite de l'iléon, le chyme devenu chyle passe dans le gros intestin (ou côlon) à travers le caecum, celui-ci permet d'éviter qu'il n'y ait un reflux de matière du gros intestin dans l'intestin

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

grêle mais il possède également un rôle de protection de l'intestin grêle vis-à-vis de la flore bactérienne contenue dans le côlon (**Médart J, 2005**).

2.5. Le gros intestin

Le gros intestin ou côlon possède un diamètre plus large que l'intestin grêle, il est cependant plus court, avec une taille de 1,50 mètres environ. Il suit un trajet dit « en cadre » en commençant par le côlon ascendant, suivi du côlon transverse puis descendant et enfin juste avant le rectum, se trouve le côlon sigmoïde (**Beaugerie L, Sokol H, 2014**). Le microbiote digestif est composé de micro-organismes commensaux vivant en symbiose avec le corps humain. Cette flore commensale du gros intestin permet la digestion de la cellulose mais elle empêche aussi le développement de pathogènes au niveau du tube digestif en bloquant leur adhésion permettant donc de limiter le risque infectieux. Cette flore permet également de stimuler le système immunitaire (**Médart J, 2005**). Des contractions régulières permettent un large brassage ainsi que l'avancée et le stockage des selles. C'est à ce niveau qu'a lieu la fin de la digestion. En effet, le côlon est le siège de déshydratation du chyle (résorption d'eau accompagnée d'électrolytes), ne laissant qu'environ 150 g de selles pour 500 ml de chyle.

2.6. Le rectum

Le rectum est la partie terminale du tube digestif qui permet le stockage des selles avant l'exonération. Le stockage des selles se fait dans l'ampoule rectale, qui une fois remplie, provoque une sensation de besoin. Alors, le sphincter anal interne se relâche et le sphincter anal externe se contracte. Lors de l'exonération, le sphincter externe se relâche et les selles entrent en contact avec l'extérieur (**Beaugerie L, Sokol H, 2014**).

3. Rôles du tube digestif

Le processus de digestion est une tâche partagée entre différentes sections du tube digestif : 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 au niveau du colon (**Wheater P.R, 2000**). 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 (**Guyton A.C, 2006**).

3.1. Un rôle dans la régulation de l'appétit

Le tube digestif a un rôle dans la régulation de l'appétit en sécrétant différentes hormones qui participent au contrôle de ce dernier. En effet, la ghreline est une hormone sécrétée par les cellules entéroendocrines de l'estomac (**Date Yet al, 2000**). Ses niveaux plasmatiques augmentent avant le repas et diminuent dans l'heure suivant l'ingestion d'aliments (**Nagaya N et al, 2001**). Cette hormone augmente les niveaux de cortisol et influence la sécrétion d'insuline (**Volante M et al, 2002**).

Le Glucagonlike peptide-1, sécrété dans l'iléon distal et dans le colon (**Gutniak M, et al,1992**), le peptide Glucose-dependent insulintropic, sécrété dans le duodénum et le jéjunum (**Dupre J, et al,1973**), l'oxyntomoduline, sécrétée dans le colon distal (**Dakin C.L et al,2004**) et le peptide YY, sécrété dans l'iléon terminal et dans le colon sont des hormones gastro-intestinales relâchées en réponse à l'ingestion d'aliments et diminuent l'appétit et l'apport en nourriture (**Batterham R.L,2003**).

3.2. Un rôle dans le système nerveux autonome

Le système nerveux du tube digestif, appelé système nerveux entérique, est une composante du système nerveux autonome avec la capacité de fonctionner sans le système nerveux central. Il contrôle des fonctions gastro-intestinales, comme la motilité, la sécrétion de mucines, le transport des fluides, l'apport sanguin, la croissance de la muqueuse et certains aspects du système immunitaire local tels la production de cytokines (**Furness J.B, 2008**). Ainsi, les neurones du plexus mésentérique, situé entre la couche musculaire longitudinale et la couche musculaire circulaire, régule la motilité tandis que, les neurones du plexus de sous-muqueuse, situé à la face interne de la couche musculaire circulaire, régule la sécrétion d'eau et d'électrolytes (**Wood J.D, 2006**).

Des dommages au système nerveux entérique peuvent se développer en présence de réactions inflammatoires. L'inflammation est bien connue pour altérer la fonction du colon. Même lorsque l'inflammation est légère, celle-ci peut mener à des changements dans les nerfs gastro-intestinaux et dans la fonction des muscles lisses. Une dérégulation de la motilité et de la fonction du colon, et une hypersensibilité seront les conséquences de cette atteinte du système nerveux entérique (**Dunlop S.P et al, 2003**). Ces changements induits par l'inflammation persistent au-delà du rétablissement tissulaire et jouent un rôle dans la genèse des symptômes associés aux maladies inflammatoires de l'intestin (MII) (**Beyak M.J, Vanner S, 2005**). En effet,

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

l'analyse des tissus intestinaux de patients avec une MII montre la présence d'anomalies du système nerveux entérique, telles qu'une hypertrophie et une hyperplasie des ganglions et des faisceaux nerveux (**Geboes K, Collins S, 1998**).

3.3. Un rôle dans l'immunité

Les bactéries commensales présentes dans l'intestin contribuent aussi à la santé digestive (**Backhed F et al, 2005**). À la naissance, le colon est stérile. La colonisation par les bactéries se fera dans les premières heures de vie. Pendant l'enfance, la composition du microbiome varie entre les individus selon plusieurs facteurs comme le mode d'alimentation et le type d'aliments consommés (**Penders J et al, 2006**). La diversité du microbiome augmente rapidement durant la jeune enfance et atteint un niveau stable à l'âge adulte (**Dominguez-Bello M.G et al, 2011**).

L'humain a évolué pour vivre en symbiose avec le microbiome gastro-intestinal en offrant un environnement idéal pour le ce dernier qui, en retour, accomplit une variété de rôles physiologiques comme la digestion de certains hydrates de carbone, la biotransformation d'acides biliaires conjugués, la synthèse de certaines vitamines et sa protection contre des germes pathogènes (**Hooper L.V, J.I Gordon, 2001**). Toutefois, une réponse inflammatoire inappropriée et persistante envers le microbiome pourrait avoir un rôle dans la pathogénèse des MII chez certains individus génétiquement susceptibles. La colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal est essentielle dans le développement de l'inflammation intestinale chez le modèle animal. Ceci a mené à la notion que le microbiome jouerait un rôle essentiel dans le développement des MII (**Sartor R.B, 2006**). Des données cliniques supportent aussi cette hypothèse. Chez des individus ayant une MII, les régions présentant une inflammation sont habituellement celles qui offrent la plus forte concentration en bactéries. De plus, l'utilisation d'antibiotiques peut efficacement contrôler les cas de maladie de Crohn (MC) (**Harper P.H et al, 1985**).

3.4. Un rôle dans la motilité

Il existe une interactivité entre le microbiome et la motilité. Cette interactivité a été illustrée par l'utilisation de bactéries probiotiques afin de moduler la contractibilité *in vitro* des cellules musculaires lisses (**Bar F et al, 2009**). Une variété de voies biologiques et de médiateurs, comme les acides gras à chaînes courtes, les produits bactériens, les récepteurs

Chapitre I : Généralités sur le tube digestif

couplés aux protéines G (**Tazoe H et al., 2008**) ou les récepteurs activés par les protéases, peuvent affecter cette interaction bactéries et motilité (**Bueno L,2008**).

Dans le système digestif, la motilité supporte des rôles importants comme l'absorption, l'entreposage et la défécation. La physiologie des muscles lisses du colon est complexe et inclut une activité électrique des couches musculaires circulaires et longitudinales (**Bharucha A.E, 2008**).

Ainsi, les ondes électriques lentes du muscle circulaire sont variables en fréquence et en amplitude, et elles sont sensibles aux étirements, au stress et à l'ingestion d'aliments. Les cellules interstitielles de Cajal, présentes dans la paroi du colon, jouent un rôle fondamental dans la génération d'ondes lentes gastro-intestinales et dans la modulation de l'activité des neurones entériques (**Sanders K.M, 2006**). Ces cellules interstitielles de Cajal sont des stimulateurs qui propagent les ondes lentes dans les muscles gastro-intestinaux. Ces cellules se retrouvent dans différentes régions dans la paroi du colon incluant dans le plexus mésentérique, à la frontière entre les couches de muscles lisses circulaires et longitudinaux, et à l'interface entre du muscle circulaire et la sous-muqueuse (**Sanders K.M et all, 2006**).

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

1. L'immunité

1.1. Définition

L'immunologie est une discipline qui s'intéresse à l'étude des défenses de l'organisme contre les agressions pouvant provenir de l'extérieur (pathogènes) ou de l'intérieur (tumeurs). Ces défenses sont regroupées sous le nom d'immunité. Ce terme, d'origine latine, s'adressait initialement à la résistance des individus vis-à-vis des infections bactériennes. Cette définition s'est élargie aujourd'hui à l'ensemble des réactions tendant à éliminer les substances étrangères. L'ensemble des cellules, des tissus et des molécules qui coopèrent pour éliminer les agents étrangers est appelé système immunitaire et la réaction coordonnée de ces cellules et molécules contre les germes pathogènes porte le nom de réponse immunitaire. Cette dernière est de deux types : innée et adaptative.

1.2. Composantes du système immunitaire

Le système immunitaire (SI) a deux composantes : l'immunité innée (ou naturelle) et l'immunité adaptative (ou acquise). La première permet une défense de l'organisme de manière non spécifique au pathogène et est la première ligne de défense du SI alors que la deuxième a un haut degré de spécificité et c'est elle qui confère à l'organisme la capacité de développer une mémoire immunologique (**Kuby J, 2000**). Le SI est constitué d'un ensemble varié de types cellulaires situés dans divers tissus tels que le thymus, la moelle osseuse, la rate, les ganglions lymphatiques et d'autres organes lymphoïdes répartis dans le corps. Les cellules souches hématopoïétiques, localisées dans la moelle osseuse, sont à l'origine de toutes les cellules du SI. Elles sont pluripotentes et ont la capacité de régénérer la totalité du système immunitaire. Elles se divisent suivant deux voies principales, soit en progéniteurs de cellules lymphoïdes, qui deviendront des cellules de l'immunité acquise notamment les lymphocytes T et B, soit en progéniteurs de cellules myéloïdes, à l'origine des cellules de l'immunité innée telles que les macrophages et les neutrophiles (**Tryphonas H, 2005**).

1.2.1. L'immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle se met en place d'une manière rapide et spontanée et ne nécessite pas de contact préalable avec l'agent étranger. Elle met en jeu des modules consécutifs comme la barrière peau-muqueuses et des modules induits comme la phagocytose et la réaction inflammatoire (**CHATENOUD 2012**). La réponse immunitaire innée est induite par un signal de danger émis

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

suite à l'interaction entre les récepteurs du soi appelés PRR (Pattern Recognition Receptors) présents sur les cellules immunitaires innées et des molécules du non-soi appelées PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) exprimés par des microorganismes (**DELNESTE *et al* 2007**). Il s'agit d'une réponse transitoire qui n'engendre pas de mémoire immunologique, c'est-à-dire qu'une fois la réponse terminée il ne restera aucune trace de la rencontre de l'agent pathogène qui l'a suscitée. Certains des acteurs cellulaires de l'immunité innée une fois activés vont jouer un rôle déterminant dans le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives. Ces cellules qui constituent le lien entre les deux types de réponses sont les cellules dendritiques (**CHATENOUD, 2012**).

1.2.2. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative constitue la seconde ligne de défense qui permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse. Elle repose sur l'action de deux types de cellules fonctionnellement distinctes : les lymphocytes B qui produisent des anticorps et les lymphocytes T qui permettent une élimination des pathogènes grâce à leur activité cytotoxique. «

Les réactions immunitaires adaptatives se distinguent des réponses immunitaires innées par leur spécificité pour les substances étrangères qui les induisent : les antigènes. Les antigènes sont des substances capables de provoquer une réponse immunitaire adaptative, suite à leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques (BCR pour les LB et TCR pour les LT) présents sur les cellules immunitaires adaptatives. Chaque clone lymphocytaire B ou T exprime un récepteur unique, spécifique d'un antigène, engendré par réarrangement somatique de fragments de gènes distincts. Cela constitue la base moléculaire de la diversité du répertoire lymphocytaire. Les anticorps sont des substances dont la production est provoquée par interaction avec un antigène et qui sont capables de se lier spécifiquement à lui. Sous forme soluble, ils constituent les immunoglobulines plasmatiques (Ig) dont on connaît 5 classes différant par leur structure et leur fonction (IgA, IgG, IgM, IgD, IgE). Sous forme membranaire constituent leur récepteur pour la reconnaissance de l'antigène (**AYMERIC et LEFRANC, 2009**).

2. La réaction inflammatoire

2.1. Définition

Le système immunitaire est constitué par un ensemble d'organes, de cellules et de molécules dont la fonction est de préserver l'intégrité de l'organisme. En effet, les différentes composantes de ce système assurent continuellement une immuno-surveillance mais également la défense de l'organisme contre un « danger » pouvant, tout aussi bien, venir de l'extérieur (bactéries, virus, parasites...) mais également de l'intérieur (tumeurs, auto-immunité...).

Avant la mise en place de toute réponse immunitaire, les épithéliums continus de la peau et des tractus digestif, respiratoire et urogénital constituent des barrières physiques et chimiques contre d'éventuelles infections. Lorsque ces barrières sont compromises suite à une blessure ou à une brûlure par exemple, les tissus lésés et/ou les micro-organismes (ayant réussi à franchir les barrières naturelles) initient une réponse immunitaire *via* les signaux de danger et induisent ainsi une réaction inflammatoire.

Cliniquement parlant, la réaction inflammatoire se traduit par les 4 signes cardinaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur et tuméfaction ou œdème.

Du point de vue immunologique, la réaction inflammatoire représente une activation de la réponse immunitaire innée suite à une lésion tissulaire ou une invasion microbienne. Cette réaction se déroule en quatre étapes :

1. Une reconnaissance des signaux de danger est d'abord assurée par les cellules immunitaires innées présentes sur place (résidentes dans le tissu infecté) ;
2. Cette étape est suivie par une phase vasculaire qui permet le recrutement d'autres cellules immunitaires innées à partir du sang (elles serviront de renfort aux cellules résidentes) ;
3. Une phase effectrice a ensuite lieu et va permettre l'élimination du pathogène;
4. Enfin une réparation du tissu endommagé est observée.

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

Ce processus complexe, permettant l'élimination du pathogène et la réparation du tissu lésé, dépend de la production d'un certain nombre de molécules appelés médiateurs de l'inflammation par les cellules endothéliales et par les cellules immunitaires innées activées par les signaux de danger. Ainsi, la première molécule produite est l'histamine. Son rôle consiste à augmenter la perméabilité vasculaire qui facilitera le recrutement des cellules immunitaires innées (phagocytes) à partir du sang. En plus de l'histamine, des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines sont produites. Les premières induisent l'activation des cellules immunitaires innées résidentes mais également celles qui seront recrutées à partir du sang et les secondes jouent un rôle très important dans la migration des cellules immunitaires vers le tissu infecté. Les cytokines pro-inflammatoires produites (TNF α , Interleukine 1 et 6...) permettent l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium et ainsi la migration des cellules immunitaires innées à travers ce dernier.

Chaque étape de la réaction inflammatoire est tributaire de ces molécules produites par les différentes cellules immunitaires ou non (endothéliales par exemple) durant le processus de l'inflammation.

2.2. Les étapes de la réaction inflammatoire

2.2.1. La reconnaissance des signaux de danger par les cellules immunitaires innées

Les signaux de danger (MAMPs ou DAMPs) associés aux microorganismes ou aux lésions tissulaires sont détectés par des cellules dites sentinelles. Ces cellules à l'exemple des mastocytes et des macrophages appartiennent au système immunitaire inné. Elles s'activent dans un premier temps avant d'assurer l'activation des cellules qui seront recrutées par la suite à partir du sang. La notion de danger est alors déclenchée par une liaison des MAMPs et DAMPs à leurs récepteurs présents à la surface ou à l'intérieur des cellules immunitaires innées.

2.2.2. La phase vasculaire

Les cellules résidentes activées par les signaux de danger secrètent des substances telles que l'histamine et les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1 et 6, TNF α ...) dont le rôle est d'activer les cellules endothéliales et d'augmenter la perméabilité vasculaire en provoquant une vasodilatation des vaisseaux sanguins. Ce processus permet le recrutement des cellules immunitaires innées circulantes depuis le sang vers les tissus infectés grâce à un phénomène

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

appelé diapédèse. Les cellules concernées par ce processus sont d'abord les polynucléaires neutrophiles puis les monocytes/macrophages et enfin les lymphocytes.

Cette migration se fait sous l'influence d'un gradient de concentration de molécules chimio-attractantes appelées chimiokines émises par l'agent pathogène ou induites par celui-ci. Les polynucléaires neutrophiles ou des monocytes/ macrophages possédant des récepteurs pour ces chimiokines sont recrutées et orientées vers le site de l'inflammation en suivant un gradient croissant en ces molécules. On parle de chimiotactisme.

La migration des cellules immunitaires innées dépend également de molécules d'adhérence exprimées d'une part par les cellules circulantes, et d'autre part par les cellules endothéliales. Ainsi, le phénomène de diapédèse qui permet le passage des cellules du sang vers le tissu infecté fait intervenir une adhérence entre ces deux types cellulaires qui est réversible dans un premier temps puis, irréversible dans un second temps. On observe une première adhérence aux cellules endothéliales par l'intermédiaire de molécules de la famille des sélectines, principalement les E- et P-sélectines (CD62E et CD62P) à la surface des cellules endothéliales activées et la L-sélectine à la surface des polynucléaires neutrophiles. Ceci induit un ralentissement du flux des polynucléaires neutrophiles et initie la phase dite de roulement à la surface de l'endothélium activé. Les liaisons avec les protéines d'adhérence vont permettre l'activation des intégrines de surface du polynucléaire qui se lient aux molécules d'adhérence ICAM (*Inter-Cellular Adhesion Molecules*) exprimées à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison est irréversible et provoque l'arrêt des cellules et leur immobilisation sur l'endothélium inflammatoire. Les cellules immobilisées peuvent ensuite traverser la paroi vasculaire vers le foyer inflammatoire. On parle de diapédèse proprement dite. Cette diapédèse est active et fait intervenir en particulier la contraction réversible des cellules endothéliales et un grand nombre de molécules d'adhérence, comme les PECAMs (*Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecules*) (figure3).

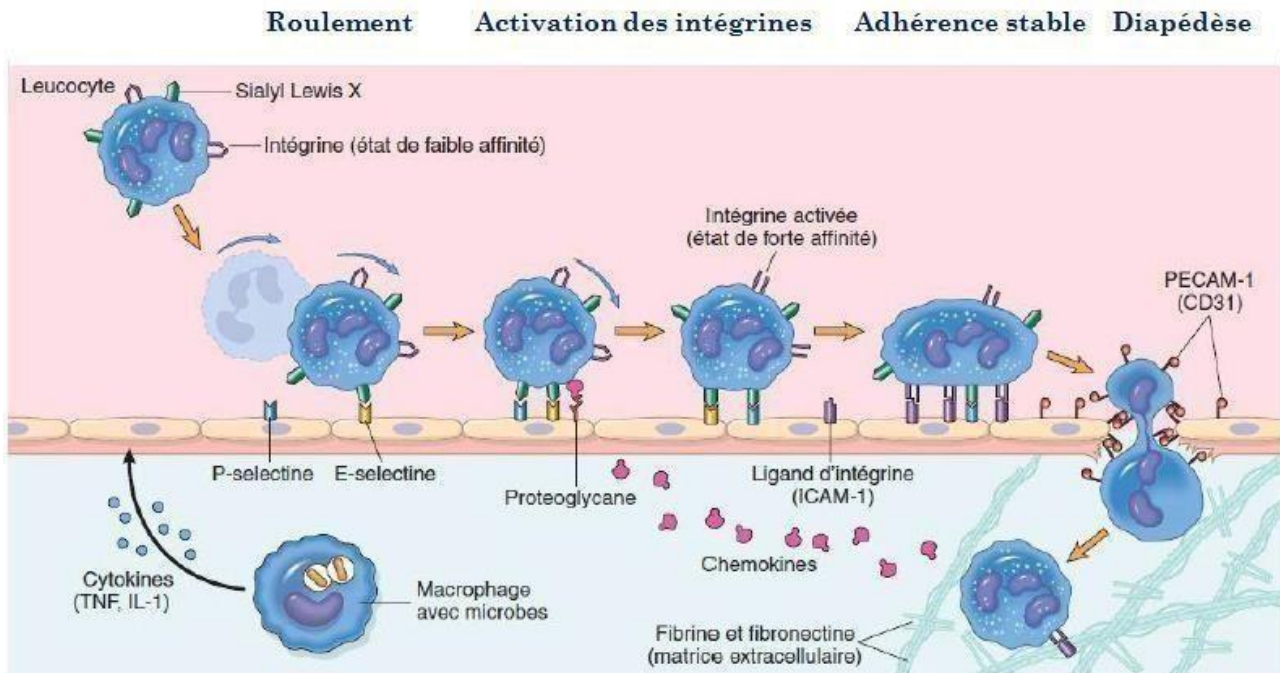


Figure 2: Molécules impliquées dans les différentes étapes de la diapédèse

(Adaptée de Vinay Kumar et al, 2007)

2.2.3. La phase effectrice

La reconnaissance des microorganismes par les cellules immunitaires innées résidentes (présentes dans le tissu infecté) et recrutées (à partir du sang suite à une diapédèse) est suivie par l'ingestion des agents pathogènes par ces cellules immunitaires. Ce processus naturel qui permet l'élimination des microorganismes et des cellules mortes (débris cellulaires) est appelé phagocytose et est assuré par des cellules regroupées sous le nom de phagocytes ou cellules phagocytaires. La phagocytose se fait grâce à la formation du phagosome, vacuole contenant la particule ingérée. La fusion des granulations contenues dans le phagocyte avec le phagosome permet la formation du phagolysosome dans lequel une destruction de l'agent pathogène a lieu grâce à des substances bactéricides suite à leur dégranulation dans ce compartiment. L'élimination du micro-organisme peut également survenir par la production d'espèces réactives de l'oxygène, des substances qui altèrent la structure des agents pathogènes, par les phagocytes.

Ainsi, la phase effectrice de la réaction inflammatoire est la phagocytose, un phénomène qui permet l'élimination de l'agent pathogène par deux mécanismes : la dégranulation et l'explosion oxydative (figure 4).

2.2.3.1. La dégranulation

Le mécanisme de dégranulation est effectué principalement par les polynucléaires et permet le déversement rapide (quelques secondes) de substances bactéricides à l'extérieur de la cellule, mais également dans le phagosome. La destruction de pratiquement toutes les structures biologiques est possible grâce à une centaine d'enzymes différentes présentes dans les polynucléaires. Les mieux connues sont la myéloperoxidase qui fabrique des composés bactéricides et les protéases comme l'élastase, responsable de la dégradation des structures bactériennes. En plus des enzymes, les granulations contiennent des molécules bactéricides, des médiateurs de l'inflammation et des cytokines.

2.2.3.2. L'explosion oxydative

L'explosion oxydative correspondant à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO) par activation du système enzymatique de la NADPH oxydase de type 2 ou NOX-2. Ces FRO produites par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes altèrent la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques, participant ainsi à la destruction des microorganismes infectieux. Le transfert d'un électron sur l'oxygène qui forme l'anion superoxyde (O_2^-) est assuré par NOX-2. Ce composé instable permet la production de plusieurs FRO microbicides comme le peroxyde d'hydrogène. Un déficit en un des composants de la NOX-2 induit une maladie appelée granulomatose septique familiale. Elle se manifeste par des infections sévères à répétition, attestant ainsi du rôle important de cette enzyme dans la réponse anti-infectieuse. Une autre enzyme nommée la NO-synthase inductible (produite par les cellules immunitaires innées) permet la production de monoxyde d'azote qui, combiné avec les FRO forme du peroxy-nitrite, un composé avec des propriétés microbicides.

La fixation des polynucléaires neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est facilitée si cette dernière est opsonisée par des immunoglobulines ou anticorps (notamment par des IgG1 et des IgG3) ou par des protéines du complément (principalement C3b).

L'opsonisation est un processus biochimique par lequel une molécule recouvre la membrane d'une cellule pour favoriser sa phagocytose. Les molécules douées de cette propriété sont appelées opsonines.

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

Les immunoglobulines se fixent de façon spécifique sur les épitopes de l'agent pathogène par leurs fragments Fab et sur les récepteurs cellulaires aux immunoglobulines par leur fragment Fc. Les polynucléaires neutrophiles expriment constitutivement deux récepteurs Fc γ de faible affinité, CD32a (Fc γ RIIa) et CD16b (Fc γ RIIIb), tandis que les monocytes expriment CD64 (Fc γ RI, forte affinité), CD32a et CD16a (Fc γ RIIIa, faible affinité). Les protéines provenant de l'activation du complément, notamment C3b et C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) des cellules immunitaires.

Ainsi la phagocytose des microorganismes peut avoir lieu avec ou sans opsonisation mais est cependant plus efficace lorsque l'agent pathogène est opsonisé.

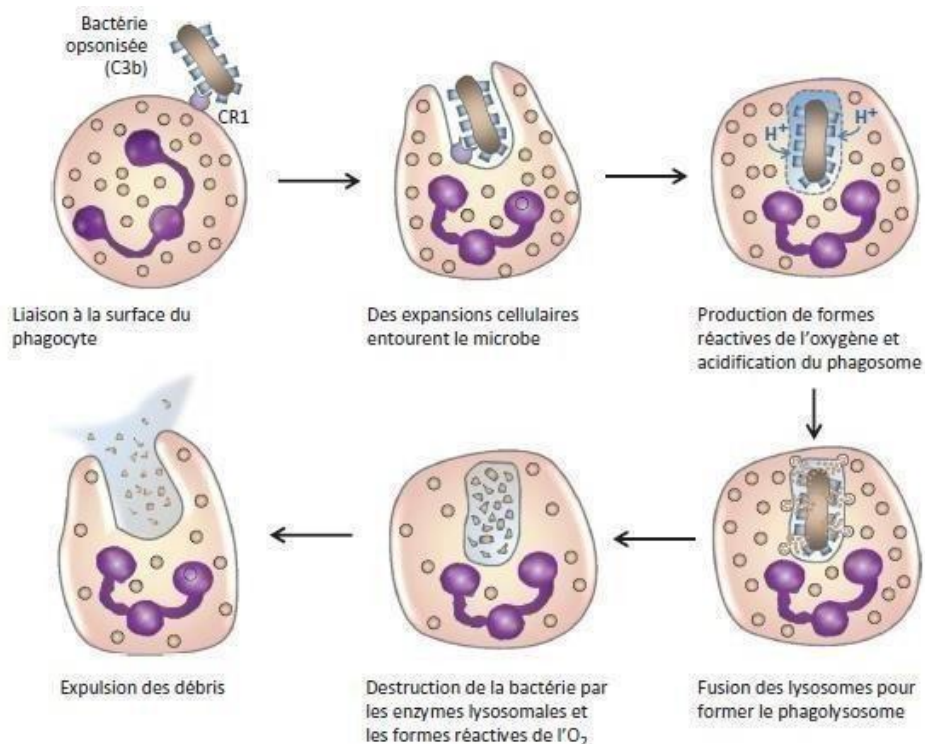


Figure 3: Mécanismes effecteurs utilisés par les phagocytes

(Jean Sibilia et *al*, 2018)

2.2.4. La réparation tissulaire

Afin de préserver l'intégrité de l'organisme, le système immunitaire rentre en action lorsque ce dernier est en danger. Cependant après élimination de l'agent pathogène, la réponse

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

inflammatoire est stoppée afin de réduire les dommages tissulaires. En effet, toutes les molécules produites (chimiokines et cytokines pro-inflammatoires) pour activer la réponse immunitaire innée et donc l'inflammation sont réduites. Cette résolution est déclenchée par les médiateurs pro-inflammatoires eux-mêmes par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. En revanche une production de médiateurs anti-inflammatoires est observée.

Le retour à l'homéostasie est assuré par les macrophages qui permettent l'élimination des cellules mortes et des débris cellulaires. En effet, une fois leur action microbicide effectuée, les polynucléaires neutrophiles meurent par apoptose et sont éliminés par phagocytose par les macrophages. Cette phagocytose des neutrophiles va entraîner un changement de polarisation des macrophages passent d'un phénotype pro-inflammatoire (M1) à un phénotype anti-inflammatoire (M2). Les macrophages M2 vont ainsi produire de l'IL-10 et du TFG- β , des cytokines anti-inflammatoires qui participent au déclenchement des mécanismes de réparation tissulaires.

La réponse immunitaire innée repose sur l'activation des médiateurs cellulaires (principalement polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages) à travers le déclenchement d'une réaction inflammatoire mais également sur des facteurs solubles à l'exemple des peptides ou protéines antimicrobiens et le système du complément. Ce dernier est constitué par un ensemble de protéines synthétisées par le foie. Elles sont majoritairement circulantes et présentes sous forme inactive dans le sang. Ces protéines s'activent en cascade par des clivages qui aboutissent à la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de la lyse des micro-organismes infectieux. Les produits de clivage issus des protéines du complément participent également à l'augmentation de l'efficacité de la phagocytose des agents pathogènes puisque certains de ces produits constituent des opsonines.

2.3. Les types de l'inflammation

À la grande variété des agressions que les tissus peuvent subir, ils répondent presque toujours par l'inflammation on distingue arbitrairement l'inflammation aiguë et chronique (Steven et al., 2004). L'inflammation aiguë comporte deux phénomènes désignés : phase vasculaire et phase cellulaire, ce type d'inflammation peut durer de quelques heures à quelques jours et il est assuré par certains types cellulaires comme les macrophages, les histiocytes, les mastocytes et les cellules dendritiques. Dans l'inflammation chronique, le processus

Chapitre II : Système immunitaire et réaction inflammatoire

inflammatoire persiste pour une longue durée et il est accompagné par une fibrose et la formation de granulome (**Parag et al., 2014**).

2.3.1. L'inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui est la fonction première d'une réponse immunitaire dont le but est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre le plus rapidement possible, la réparation tissulaire (**Weill et Battaux, 2003**).

Cette réaction peut se développer en quelques minutes ou plusieurs heures selon le type et la sévérité de la lésion tissulaire et peut persister en général quelques jours (**Stevens et al., 2004**).

L'inflammation aiguë se caractérise essentiellement par une réaction microcirculatoire, où la vasodilatation et l'exsudation plasmatique sont intenses. Ces réactions s'accompagnent de la mise en jeu explosive de médiateurs humoraux représentés par les cytokines comme le TNF α , l'IL-1, l'IL-8 et des cellules tels que par les polynucléaires attirés par chimiotactisme. Cette réaction se distingue par l'absence d'infiltration importante de monocytes et l'évolution vers la guérison lorsque le stimulus disparaît (**Revillard, 2000**) (**Clos, 2012**).

2.3.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est une affection pathologique caractérisée par une inflammation active concomitante, une destruction tissulaire et des tentatives de réparation (**Stevens et al., 2004**).

L'inflammation chronique peut succéder à un épisode d'inflammation aiguë au cours duquella réponse inflammatoire n'a pu neutraliser ou détruire le stimulus pathologique. Elle se manifeste pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois (**Stevens et al., 2004**). Les signes de début de l'inflammation chroniques sont identiques à ceux d'une inflammation aiguë, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes, Elle laisse des séquelles anatomiques et fonctionnelles (**Weill et Battaux, 2003**).

**Chapitre III : Les maladies inflammatoires
chroniques intestinales**

Chapitre III : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

1. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des pathologies qui touchent le tube digestif. Elles sont due à une inflammation chronique de l'intestin. Ces affections comprennent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) qui sont regroupées sous l'appellation de MICI, du fait de leur symptomatologie commune. Cette dernière est caractérisée par une évolution par poussées, entrecoupées de périodes de rémissions. Elles sont parfois difficiles à distinguer l'une de l'autre. Cependant, la localisation des territoires touchés ainsi que leur physiopathologie diffèrent. Ces deux maladies ont une intensité et une sévérité croissante avec le temps. Cependant l'évolution de la MC est plus variable et plus imprévisible que celle de la RCH (Rowe et Lichtenstein, 2012) (Tableau 1).

Tableau 1 : Différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (Godeau P et al., 2004)

	MC	RCH
Segment du tube digestif concerné	N'importe lequel de la bouche à l'anus	Uniquement le gros intestin
Atteinte rectale	1 cas sur 2	Systématique
Atteinte anale	Fréquente	Jamais
Topographie des lésions	Discontinue	Ininterrompue
Histologie	Atteinte de toute l'épaisseur du tissu intestinal Présence de granulomes	Atteinte de la muqueuse uniquement Absence de granulomes
Saignements	Fréquents	Systématiques
Sténoses	Fréquente	Peu communes
Fistules	Fréquente	Jamais
Perte de poids	Fréquente	Rare

2. Historique

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections qui de plus en plus prennent de place dans la pathologie médico-chirurgicale en général, et en gastroentérologie en particulier. Bien que contemporaines, ces affections ont été décrites depuis l'antiquité. Cependant, il faudra attendre la moitié du 19^e siècle pour que ces dernières soient prises comme des entités à part entière. En effet, dès le deuxième siècle après Jésus-Christ, des descriptions cliniques semblables à celle des MICI furent énoncées par les médecins grecs Soranus et Aretaeus de Cappadocia (**Godeau P et al., 2004**). Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) fut l'un des premiers en 1761, à apporter une description de ce qu'on appellera plus tard « Maladie de Crohn », chez un patient de 20 ans qu'une perforation de l'iléon terminal emporta (**Fabre A.J., 2014**). Il faudra attendre Sir Samuel Wilks, qui en 1859 décrivit le premier cas de RCH dans le « London Medical Times and Gazette », suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement. L'étude anatomopathologique sur autopsie montra plus des lésions en faveur d'une MC (**ELKIHAL L et al., 2006**). Thomas Kennedy Dalziel en 1913 publia dans le « British Medical Journal » les résultats d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn (**ELAZZAOUI Z., 2012**). Mosschowitz et Wilensky, en 1923 et 1927, furent les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle » (**Viazis N., 2006**) et c'est en 1932 que Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer décrivent dans le « Journal of the American Medical Association » le terme d'iléite terminale.

Ce n'est qu'après la description d'autres atteintes du tube digestif de même type que le nom de maladie de Crohn fut attribué à cette dernière (**Godeau P et al., 2004**).

3. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales (**Khor et al., 2011**). Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale, c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries protectrices qui

Chapitre III : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries pathogènes (**Manichanh et al., 2006**). Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria, qui aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients (**Marcon et al., 2013**).

Ainsi, les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont dues à une inflammation chronique au niveau de l'intestin. D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages responsables de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8 au lieu de TGF- β (qui lui est une cytokine anti-inflammatoire) et des prostaglandines E2 (PGE-2) induisent la maturation des cellules dendritiques. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de produire de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. Ainsi, une différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocyte T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 aura lieu (**Mowat, 2003**). Ces LT effecteurs ainsi différenciés, vont à leur tour amplifier l'inflammation en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires comme: l'IFN- γ , l'IL-4 et l'IL-17. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8+ et les macrophages induisent l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2, quant à eux, permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale. En effet, les LB permettent une production d'IgA et d'IgG pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales, mais également dans l'amplification de l'inflammation (**Rouabeh et al., 2017**) (figure 5).

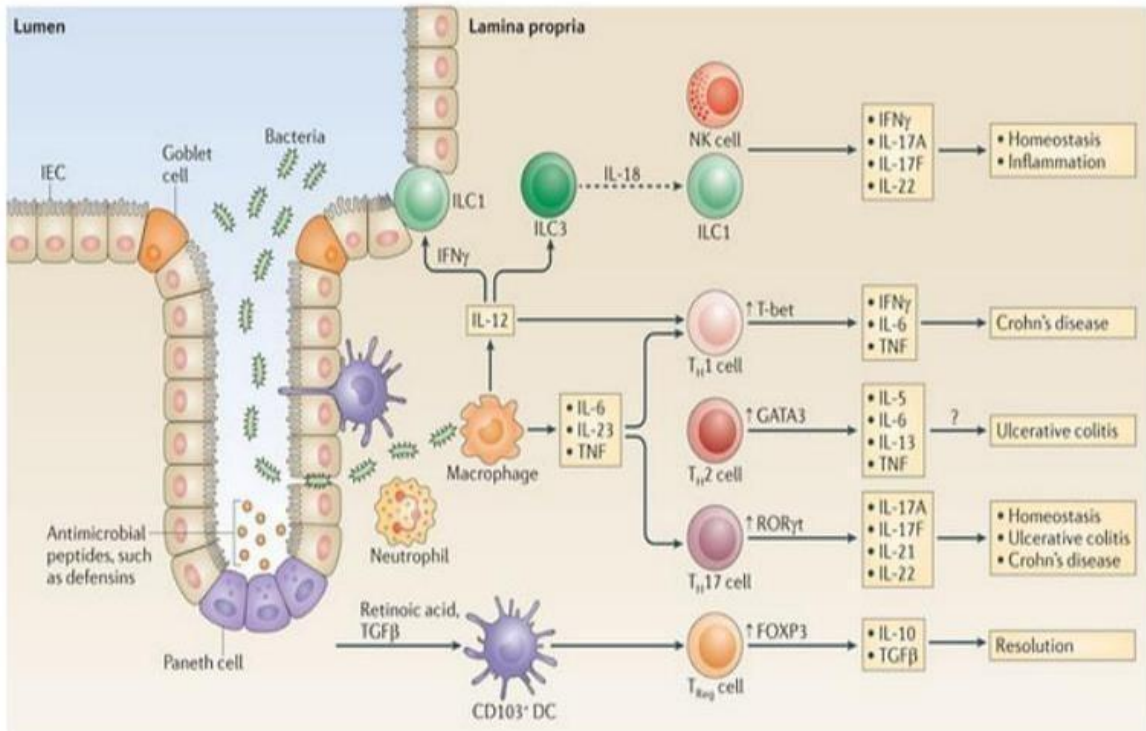


Figure 4: Les cytokines impliquées dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (**Rouabeh et al., 2017**)

4. Épidémiologie

Les MICI, bien qu'elles soient des affections touchant presque toute la population mondiale, restent néanmoins des pathologies assez rares. Elles sont principalement subdivisées en trois entités, à savoir la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et la troisième catégorie qui, par difficultés nosologiques et de diagnostic, correspond aux colites non spécifiques ou colites dites indéterminées (**Kaistha A, Levine J, 2014**). Partant de ce postulat, une étude épidémiologique descriptive de ces MICI trouverait tout son intérêt. Cette description consisterait notamment en la détermination de la fréquence et de l'évolution de ces affections dans le temps et l'espace chez des malades d'âges, de sexes, de répartition géographique et socioéconomique différents (figure 6). De ces paramètres, des indices physiopathologiques pourront être dégagés et ce en comparant les différents sous-groupes de malades (**Baumgart D.C, Sandborn W J, 2012**).

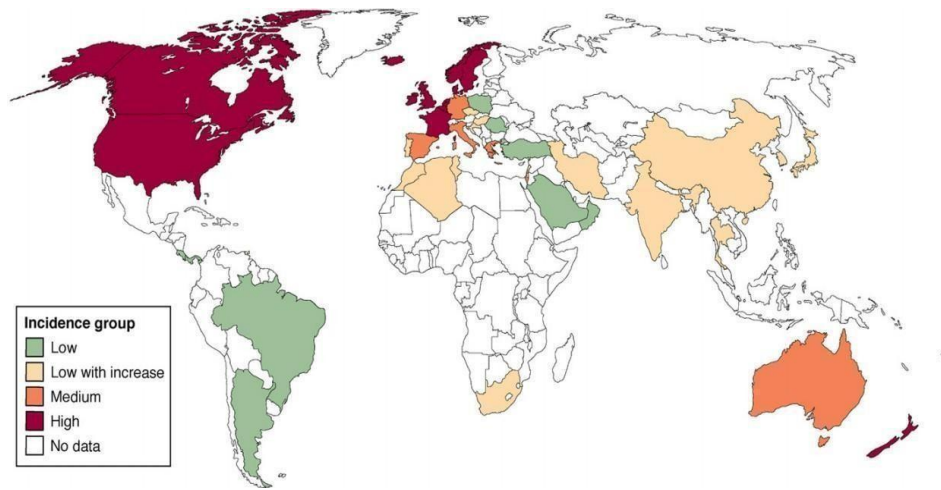


Figure 5 : Cartographie de l'incidence mondiale des MICI (Cosnes et coll., 2011)

Chapitre III : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

Tableau 3 : Incidence (/10⁵ hab.) et prévalence de S MICIC. Principales données de la littérature

Zone géographique	Années	Incidence	Prévalence
Japon	1979; 1991	0,08; 0,5	5,8 (1991)
Croatie			
Zagreb	1980-89	0,7	8,3
Primorsko-Goranska	2000-04	7,0	
Corée du Sud	1986-90	0,5	
	2001-05	1,34	
		2,6 (Blancs)	
Afrique du Sud	1980-84	1,8 (Métis)	
		0,3 (Noirs)	
Espagne	1981-88	1,6	19,8
Italie (8 villes)	1989-92	2,3	3,4
Florence	1990-92	3,4	40
Finlande (Helsinki)	1985	3,0	
Grèce (Crète)	1990-94	3,3	
Europe*			
Sud	1991-93	3,6	
Nord		6,3	
USA			
	1980-89	3,9	
Rochester, NY	1984-93	6,9	144
	1990-2000	7,9	174
Commercially Insured US Population	2008-2009		241
Olmsted, Minnesota	1984-93	6,9	
	1988-2000	7,9	
	1979-87	4,1	54
	2003-04	8,6	
Suède	1978-82	4,1** 3,21	
	1998-2002	10,7** 8,5	151
Nord	1974-81	4,9	
Orebro	1983-87	6,7	
Espagne (Navarre)	2001-03	5,6	
Norvège du Sud	1990-93	5,8	
Pays de Galles	1986-90	5,6	
Allemagne (Bavière)	2004-06	6,6	
Angleterre (Derby)	1976-85	7,0	
Nouvelle Zélande (Canterbury)	2004	16,5	
Canada			
Alberta	1977-81	10	44,4
Manitoba	1989-94	14,6	
	1987-96	15,6	198,5
Nova Scotia	1998-2000	8,8-20,2	161-319

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

1. Définition

Selon la définition de l'PHAS de mai 2008, la maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif (de la bouche à l'anus) et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. Les manifestations cliniques de la MC sont diverses avec une intensité variable. C'est une maladie plurifactorielle dont les mécanismes restent encore incertains.

2. Historique

La maladie de Crohn doit son nom à un gastro-entérologue américain nommé Burrill Bernard Crohn. Son choix de la voie médicale est en lien avec son père qui souffrait de terribles problèmes de digestion, ainsi B.B. Crohn a choisi de l'aider en étudiant la médecine et obtint son doctorat de l'Université de Columbia de médecine et chirurgie en 1907 à l'âge de 23 ans. Il développa par la suite de nombreuses recherches expérimentales concernant l'hémorragie intra-abdominale et réussit un concours, offrant huit places à 120 candidats pour un résidanat, lui permettant de décrocher un poste d'interne et assistant en pathologie, chimie de 1911 à 1923, puis de médecin généraliste dès 1926.

Lorsque B.B. Crohn débuta sa carrière, la spécialité en gastroentérologie n'existait pas. Beaucoup de maladies gastro-intestinales étaient alors prises en charge par les chirurgiens dans des services de médecine interne. L'un des premiers travaux de B.B. Crohn fut de montrer que la gastroentérostomie n'améliorait pas la motricité et la vidange gastrique en dehors des cas où il existe une obstruction pylorique. Crohn participa alors à convaincre les chirurgiens d'abandonner cette intervention au bénéfice de la gastrectomie partielle. Suite à ces résultats et à de nombreuses discussions avec W.J. Mayo, B.B. Crohn devint membre de l'Association Américaine de Gastroentérologie « AGA » fondée en 1897. De 1913 à 1921, la majeure partie de ses études porta sur la sécrétion pancréatique physiologique et pathologique. En 1925, il publia avec Rosenberg le premier cas compliqué du cancer du côlon, nourrissant alors chez B.B. Crohn des recherches pendant plusieurs années sur une efficacité thérapeutique au vaccin de la typhoïde pour traiter la rectocolite hémorragique ; travaux qui n'aboutirent pas (**VICARI F., 2000**).

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

En 1932, les docteurs Crohn, Ginzburg et Oppenheimer apportent une description de l'iléite régionale, qui portera ultérieurement le nom de la maladie de Crohn. Leurs expériences combinées avec celle du chirurgien A.A. Berg permettent de rapporter 14 cas d'inflammation granulomateuse de l'iléon terminal appuyant ainsi les descriptions faites de la maladie. Les travaux ont été publiés dans le Journal of the American Medical Association sous le titre: « Iléite régionale une entité anatomique et clinique ». Ce n'est que 30 ans plus tard, en 1960, que l'on regroupe sous le même nom de « maladie de Crohn » les atteintes coliques et celles de l'intestin grêle grâce à la contribution des docteurs Lockhart-Mummery et Morson. La possibilité de traiter l'affection chirurgicalement fut décrite par Crohn dans son article « Princeps » ainsi que la description des premières formes avec fistule anale. En 1999, le premier essai thérapeutique randomisé montrait l'efficacité d'un traitement médical: l'infliximab. Pendant sa longue vie, B.B. Crohn a reçu de nombreux hommages. En 1932, il fut élu président de l'American Gastroenterology Association (AGA). Il fut également honoré de la médaille Townsend Harris par le City College (en 1948), avec la médaille Julius Friendenthal de l'AGA (en 1953) et la médaille Jacobi de l'hôpital Mount Sinai (en 1962). Il a également écrit quatre livres et plus de 150 articles (**Baron JH., 2000**)

3. Epidémiologie

3.1. Distribution de la maladie selon les pays

3.1.1. Dans le monde

La MC a été identifiée en 1932 par le Docteur Burrill Crohn, gastroentérologue américain. Les données épidémiologiques de la MC sont en constante évolution depuis sa découverte et se sont profondément modifiées ces dernières décennies. Le pic d'âge du début de la MC se situe entre 20 et 25 ans. Cependant la maladie peut se manifester à n'importe quel âge, de l'enfance jusqu'à plus de 70 ans (**Benedini V et al,2012**). Bien que l'étiologie précise de la MC ne soit pas encore totalement établie, comme nous l'avons déjà dit la maladie est liée au mode de vie des pays industrialisés notamment l'alimentation (**Wallace LK et al,2014**). On estime aujourd'hui qu'un million de patients seraient atteints par la MC au sein de la Communauté Européenne. L'incidence est estimée jusqu'à 50 800 nouveaux cas de MC par an (**Molodecky NA et al,2012**). En Amérique du Nord, près de 700 000 personnes sont atteintes de MC. Et 44 000 nouveaux cas de MC sont diagnostiqués chaque année (**Blanchard**

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

JF et al,2002). Les études épidémiologiques réalisées en Asie témoignent de l'émergence de la MC, cependant les taux d'incidence restent relativement bas à l'heure actuelle, par rapport aux pays d'Europe et d'Amérique du Nord (**Gismera CS et al,2008**). En 2006, en Chine l'incidence était estimée à un nouveau cas pour 10 5 habitants tandis qu'en 2008 l'incidence aux Etats Unis était estimée à plus de 5 cas pour 10 5 habitants (**D.Kappelman D et al,2013**). En Amérique latine, la MC est encore peu fréquente mais son émergence paraît plus rapide que dans les pays d'Asie, en 2005 au Brésil, l'incidence a été estimée à 3,5 nouveaux cas pour 10 5 habitants(**Victoria C.R et al,2009**).

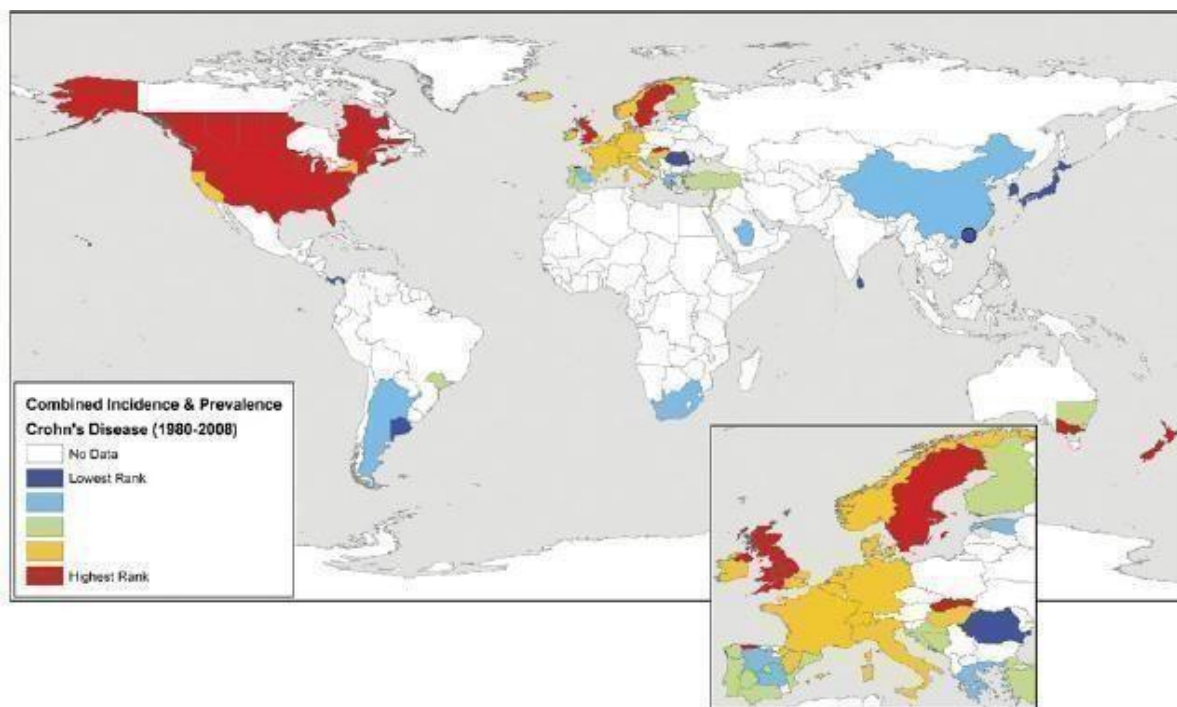


Figure 6: Incidence et prévalence de la maladie de Crohn entre 1980 et 2008 (Gearry RB et al,2006)

3.1.2. En Algérie

En Algérie, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse. L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à $1,49.10^5$ /an et une prévalence de $22,35.10^5$ dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles (**Hugot JP, 2002**).

3.2. Distribution selon l'âge et le sexe

La distribution selon l'âge est bimodale. La maladie, très rarement diagnostiquée durant la petite enfance, tend à frapper plus souvent le groupe des adolescents et des jeunes adultes (20-30 ans) puis des personnes âgées (50-70 ans). Une sous-estimation du nombre de malades pourrait exister en raison d'un risque de confusion de maladie de Crohn avec un syndrome du côlon irritable. La maladie de Crohn affecte habituellement plus sévèrement les jeunes filles que les jeunes hommes, le taux de femmes atteintes par la maladie est à peine plus grand que celui des hommes touchés (**Goebes K, 1999**)

4. Physiopathologie de la maladie de Crohn

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

4.1. Les modèles animaux

Les connaissances physiopathologiques actuelles de la MC reposent, pour la quasi-totalité, sur les résultats d'études menées sur les modèles animaux, principalement les souris. Cependant, malgré les homologies entre les structures intestinales de l'homme et de la souris, et bien que les chercheurs s'efforcent de se rapprocher au mieux des conditions observées chez l'être humain, les résultats obtenus ne sont pas obligatoirement directement transposables à l'homme.

Les modèles animaux de MC sont nombreux et utilisent pour beaucoup des souris « knock-out » ou transgéniques. Par exemple les souris dont le gène de l'IL-10 est inactivé sont un très bon modèle de MC : elles présentent une colite chronique à lymphocytes Th1, qui peut être traitée par des composés anti-Th1. Les souris SAMP1/Yit obtenues par sélection de mutations spontanées, présentent, vers l'âge de 15 semaines, une iléite qui évolue progressivement et qui peut être associée à une colite proximale. Les lésions inflammatoires intestinales présentent de

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

nombreuses similitudes anatomiques importantes avec la MC, et ce modèle animal est celui qui se rapproche le plus de cette maladie (Neurath, 2012).

L'induction d'une colite (aiguë ou chronique) peut être obtenue par l'administration de toxiques, comme le Sulfate de Dextran sodique ajouté à l'eau de boisson. Ce modèle simple, très utilisé, a permis d'obtenir de nombreuses données sur la physiopathologie des MICI malgré l'absence d'implication des lymphocytes T. L'administration d'allergène par voie intra-rectale tels l'acide 2, 4, 6 trinitrobenzène sulfonique (TNBS), l'acide 2,4 dinitrobenzène sulfonique (DNBS) ou l'oxazolone entraîne une inflammation intestinale. Ces haptènes qui se lient à des acides aminés constituant des protéines intracoliques (par exemple les résidus lysines) déclenchent une réaction d'hypersensibilisation retardée. Les lésions engendrées sont proches de celles observées dans la MC.

Les souris immunodéprimées SCID ou Nude permettent le transfert de cellules T CD4+ CD45RBhi humaines qui gagnent le tube digestif et subissent une différenciation en Th1 et Th17. Il en résulte une inflammation intestinale chronique contrôlée par des cellules T régulatrices dont les caractéristiques histologiques sont proches de celles observées lors de la MC (Nancey et al, 2008).

4.2. L'évolution de la notion de maladie de Crohn

Avant le 19^e siècle, la maladie était principalement rattachée à des phénomènes de sorcellerie ou de magie. Les débuts de la médecine scientifique n'ont apporté que des observations de symptômes qui ont été *a posteriori* considérés comme compatibles avec une MC. Par contre, à la suite de la description par Crohn de l'« iléite terminale », les descriptions de cas similaires se sont multipliées sans qu'aucune cause ne soit identifiée.

La relation avec des agents infectieux, parmi lesquels *Mycobacterium avium paratuberculosis*, remonte au début du 20^{ème} siècle. Mais cette hypothèse étiologique, comme celles mettant en cause d'autres microorganismes, a été abandonnée.

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

Par la suite, les progrès dans la connaissance du système immunitaire ont amené à définir successivement la MC comme maladie auto-immune puis comme maladie de l'immunité non spécifique. Une prédisposition génétique a également été identifiée, mais elle ne peut à elle seule expliquer la survenue de la maladie. Actuellement, les hypothèses s'orientent plutôt vers le microbiote intestinal comme agent déclenchant, et peut-être d'entretien de la maladie. Aussi,

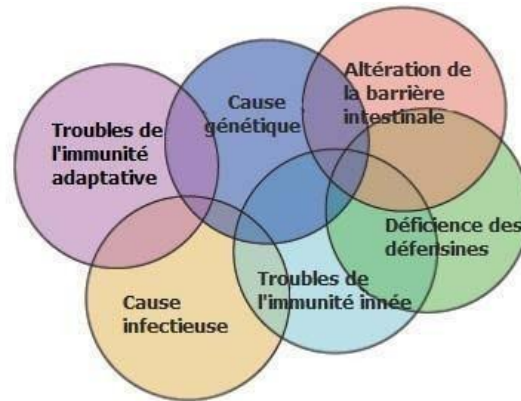


Figure 7: Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires MICI (Rogler, 2013)

plusieurs hypothèses étiologiques sont à ce jour proposées, présentant entre elles des recouvrements (Figure 7). En fait l'évolution des concepts sur l'étiologie de la MC suit les progrès des connaissances et il apparaît qu'une théorie unifiée de sa physiopathologie ne sera sans doute pas acceptée dans un avenir proche, si elle l'est un jour (Rogler, 2013)

4.3. Facteurs impliqués dans l'apparition de la MC

4.3.1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défenses

La barrière intestinale dispose de multiples structures qui préviennent la pénétration de microorganisme ou de composés toxiques parmi elles :

- Les cellules de Paneth sécrètent les défenses, peptides antibactériens qui dégradent les membranes bactériennes tout en préservant les cellules intestinales, ainsi que du lysozyme qui lyse le peptidoglycane et les phospholipases.
- Les jonctions serrées, qui contrôlent le flux de molécules dans l'espace intracellulaire, sont des complexes protéiques dont les « claudins » sont un des composants principaux.

- Les cellules caliciformes produisent le mucus qui agit comme une barrière physique contre les bactéries commensales et qui empêche l'apparition de réactions inflammatoires contre ces agents.

Une altération de l'épithélium intestinal et de ces différentes structures favorise la pénétration de bactéries et entraîne une inflammation locale.

4.3.2. Implication de la réponse immunitaire dans la maladie de Crohn

4.3.2.1. Réponse immunitaire innée

Elle est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène grâce à des récepteurs de reconnaissance comme les récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des cellules et les récepteurs NOD-like cytoplasmiques (NLR). Les comportements des cellules participant à la réponse immunitaire innée et l'expression et les fonctions des récepteurs TLR et NLR sont modifiées chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin. Les études d'associations pangénomiques ont permis de montrer que la mutation du gène NOD2 la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC était associée à une réponse immunitaire diminuée après présentation du LPS dans l'intestin. Cette réponse inadéquate pourrait conduire à une diminution de la production d'agents antibactériens et à une colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes. Une telle colonisation provoque une stimulation antigénique persistante, et donc une activation du système immunitaire en permanence. Les nombres de macrophages et de cellules dendritiques sont significativement augmentés dans la lamina propria chez les patients atteints de MC (figure 7). La production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines est également augmentée de même que l'expression des molécules d'adhérence. Les lymphocytes Th1 et les cytokines Th17 impliquées dans l'immunité innée par exemple l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-27 sont particulièrement activés dans la MC. Les molécules telles que la molécule ICAM-1 (« Intercellular cell adhesion molecule 1 ») sont nécessaires à l'attachement des lymphocytes circulants à l'endothélium activé. Cet attachement constitue la première étape de l'extravasation des cellules mononuclées et des polynucléaires dans un contexte inflammatoire. La concentration des ICAM-1 circulante est augmentée chez les patients atteints de MC.

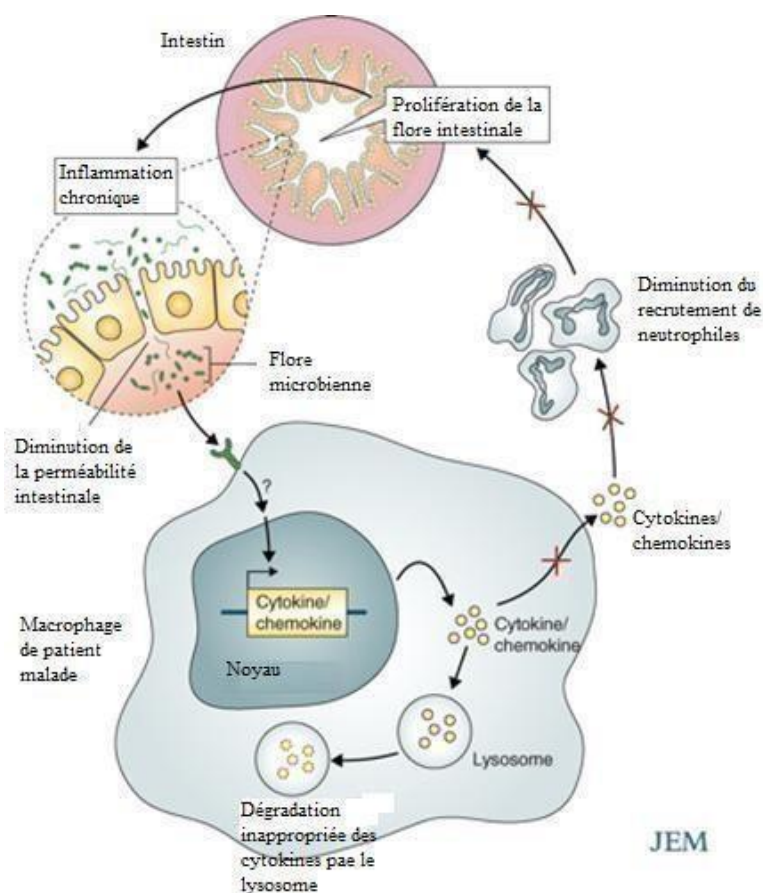


Figure 8 : Modèle d'inflammation chronique provoquée par un trouble inné du macrophage chez les patients atteints de maladie de Crohn (Casanova et Abel, 2009)

4.3.2.2. Réponse immunitaire acquise :

La réponse immunitaire acquise met en jeu les lymphocytes T et B qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effecteurs : cytokines et anticorps. A l'inverse de la réponse innée, cette réponse est hautement spécifique et confère une immunité de longue durée. Il est admis que cette réponse est la plus impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin. Des études ont également montré une augmentation massive du nombre de lymphocytes B et par conséquent de la quantité d'immunoglobulines libérées dans les liquides corporels, de 2 fois pour les IgA, 5 fois pour les IgM et de 30 fois pour les IgG. Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1, Th2 ou encore en lymphocytes Th17. La réponse Th1 semble être impliquée dans la MC tandis que la réponse Th2 entrainerait la rectocolite hémorragique. Les lymphocytes Th1 sont induits par l'IL-12 et l'IL-2 et provoquent la sécrétion de grandes quantités d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12.

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

Ces cellules seraient impliquées dans le développement de la maladie de Crohn ; ceci a été prouvé par des taux augmentés d'interféron γ et d'interleukine 12 dans le sang des patients atteints de MC. Ces deux cytokines sont produites par les lymphocytes Th1 de la lamina propria.

En plus des lymphocytes Th1, les lymphocytes Th17 auraient également un rôle dans la pathogénèse de la maladie de Crohn. Les études d'associations pangénomiques, qui ont été mentionnées précédemment, ont permis l'identification de plusieurs gènes (IL-23R, IL-12B, JAK2, CCR6...) impliqués dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes Th17 sont des gènes de susceptibilité à la MC. La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (figure 8). La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée tandis que les lymphocytes T régulateurs sont inhibés et produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC.

L'IL-17A et l'IL-17F, produites par les lymphocytes Th17, ont des effets pro-inflammatoires par l'activation de diverses cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles. Par ailleurs, les cellules endothéliales sont activées dans la MC et participent activement au développement de la maladie en permettant le recrutement des plaquettes et des leucocytes. Le recrutement des leucocytes a un rôle central dans le déclenchement et la progression de la maladie. Des nombreuses familles de molécules d'adhérence majoritairement exprimées sur la surface de l'endothélium cellulaire et aux niveaux des espaces intracellulaires sont impliquées dans ce phénomène.

Les effecteurs cellulaires et les cellules régulatrices passent du courant sanguin dans l'intestin par un mécanisme très sélectif et régulé impliquant des interactions avec l'endothélium vasculaire et la diapédèse à travers la paroi vasculaire et la lamina propria. Ce mécanisme fait intervenir des molécules d'adhérence, les sélectines et les intégrines notamment. Les sélectines sont des glycoprotéines possédant un seul domaine transmembranaire. Elles appartiennent à la famille des lectines et sont exprimées à la surface des cellules endothéliales, des leucocytes et des plaquettes. Elles sont impliquées dans le phénomène de roulement des leucocytes sur la surface de l'endothélium par l'interaction avec leur ligand respectif. Les sélectines E et P sont exprimées sur l'endothélium. La sélectine E est exprimée par des cellules endothéliales non activées dans les conditions physiologiques. Elle permet l'adhérence des leucocytes lors de l'étape de déclenchement de la diapédèse et est régulée de façon positive par

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

les cytokines pro-inflammatoires. Chez les patients atteints de MC, la sélectine E est exprimée environ 5,5 fois plus que chez les sujets sains. La sélectine P est faiblement exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes. Elle est transloquée rapidement vers la membrane extracytoplasmique lors de l'activation des cellules par le LPS, le TNF- α ou la thrombine. Elle intervient dans la fixation des polynucléaires neutrophiles au thrombus. Elle est fortement surexprimée au niveau des lésions de la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie de Crohn et participe au recrutement des cellules de l'inflammation vers ces zones.

Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta. Les intégrines appartenant aux sous-familles $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$, sont connues pour être des acteurs essentiels de l'adhérence leucocytes-cellules endothéliales. Celles de la sous-famille $\beta 2$ sont exprimées uniquement sur les leucocytes. Dans la famille des intégrines $\beta 1$, l'hétérodimère $\alpha 4\beta 1$ est exprimé sur certains lymphocytes qui résident dans les intestins et dans les tissus lymphoïdes intestinaux. Il permet de les diriger vers les plaques de Peyer. Il reconnaît la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) et leur interaction est capitale pour l'adhérence des lymphocytes au niveau des sites d'inflammation. Enfin, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ reconnaît le ligand MAdCAM-1 présent sur la muqueuse endothéliale ainsi que VCAM-1. L'interaction avec les VCAM-1 permet l'adhérence des leucocytes à l'endothélium activé, tandis que l'interaction avec MAdCAM-1 provoque la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par des leucocytes. Les lymphocytes T circulants qui expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ se fixent sur l'endothélium des veinules post-capillaires de l'intestin grêle et du côlon qui expriment sélectivement MAdCAM-1 (« Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 »). L'expression de MAdCAM-1 est augmentée dans la lamina propria et la surface des veinules sous-muqueuses chez les patients atteints de MC, ce qui provoque un afflux augmenté des lymphocytes T spécifiques de l'intestin. L'expression sélective des molécules d'adhérence permet le recrutement sélectif de certaines sous-populations de lymphocytes T dans le petit intestin plutôt que dans le côlon. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 augmentent l'expression locale de certaines molécules d'adhérence ce qui conduit à la liaison des polynucléaires neutrophiles circulants et des monocytes à l'endothélium inflammatoire.

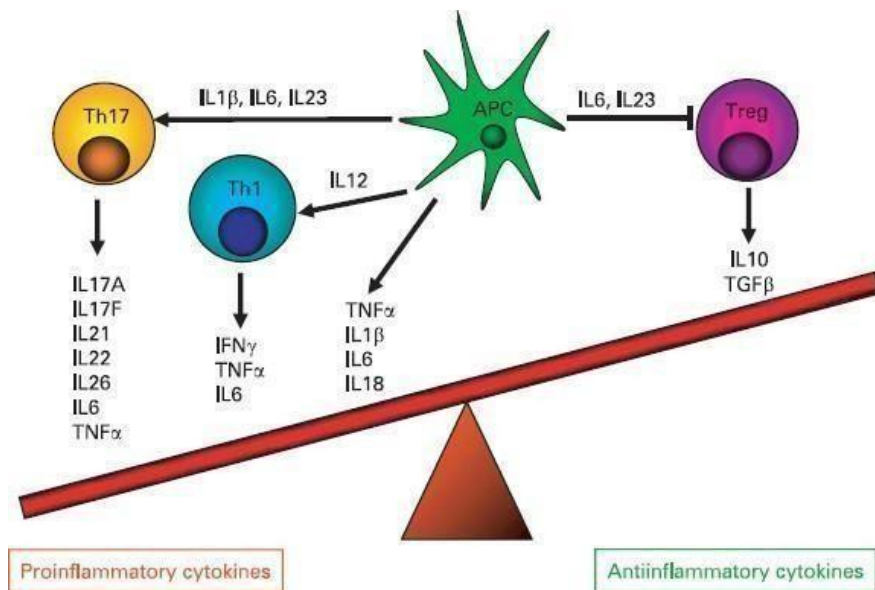


Figure 9 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC .

4.3.3. Rupture de la tolérance immunitaire au sein du tubedigestif

La présence dans l'intestin de la très grande variété antigénique des bactéries du microbiote, ainsi que des produits ingérés (en particulier par l'alimentation), soumet l'individu à une pression continue. Chez le sujet en bonne santé, une tolérance immunitaire de ces antigènes est nécessaire afin, en particulier, d'assurer une homéostasie du microbiote. Cette tolérance immunitaire est possible du fait de plusieurs éléments qui restent, cependant, imparfaitement connus:

- Absence de contact direct entre le microbiote et la surface de l'épithélium intestinal par effet mécanique du mucus
- Absence de récepteurs TLR à la surface apicale des entérocytes.
- NOD2 n'est exprimé qu'à la surface des cellules de Paneth au fond des cryptes. Il est présent sur les entérocytes (uniquement au niveau des parois latérales) et il n'est activé qu'en cas de rupture de l'intégrité de l'épithélium
- Excrétion par les bactéries de métabolites qui contribuent à l'homéostasie en agissant sur les cellules épithéliales (butyrate)
- Production de défensines (peptides antibactériens) par les cellules de Paneth
- Présence de cellules régulatrices

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

- Sécrétion de lymphokines à activité anti-inflammatoire (IL-10 et TGF- β) par les cellules dendritiques quiescentes qui assurent la différenciation des cellules T naïves en Treg .
- Sécrétions locales d'IgA qui opsonisent les bactéries commensales au sein du mucus ainsi que les microorganismes pathogènes et en limitent la prolifération.

Une rupture de cet équilibre entre les différents composants, quelle qu'en soit la cause, se traduit par une altération du microbiote et favorise la survenue de phénomènes inflammatoires. Il est vraisemblable qu'une altération de l'immunité mucoale, ainsi que des mécanismes de régulation immunitaire, sont des facteurs principaux de la maladie et pour le moment, la thérapie immunodépressive reste la clef de voûte du traitement.

Une signalisation déficiente des TLR et de NOD à la surface des cellules de Paneth conduit à une réduction de la détection des produits bactériens et une production diminuée de peptides antibactériens. Le déséquilibre du microbiote qui s'ensuit (qui peut être influencé également par la diète ou les antibiotiques) stimule la réaction inflammatoire qui est « orchestrée » surtout par les cellules dendritiques (DC) résidentes. Leur activation par les produits des bactéries pathogènes induit la sécrétion d'IL-23 qui à son tour induit la sécrétion de IL-22 et IL-17 par les cellules lymphoïdes innées (ILC). L'inflammation se traduit également par le recrutement de DC inflammatoires qui sécrètent de l'IL-12 et du TNF et une augmentation des cellules Th1/Th17, productrices d'IFN γ , de TNF et d'IL-17. Les cytokines sécrétées par les ILC et les cellules Th1/Th17 induisent le recrutement de neutrophiles qui produisent des espèces réactives de l'oxygène (ERO ; ROS, « reactive oxygen species ») et la survie des cellules épithéliales intestinales (IEC) pouvant conduire à une transformation maligne. La suppression de l'activité des cellules régulatrices (Treg) par les macrophages M1 pro-inflammatoires qui sécrètent fortement du TNF et de l'IL-1 mais très peu d'IL-10 active l'inflammation et permet aux macrophages de produire des composés oxydants et des agents mutagènes que l'on pense contribuer à la carcinogénèse. La formation réduite de mucus par les cellules caliciformes retentit sur la composition de la flore microbienne et la fonction de la barrière intestinale (figure 9).

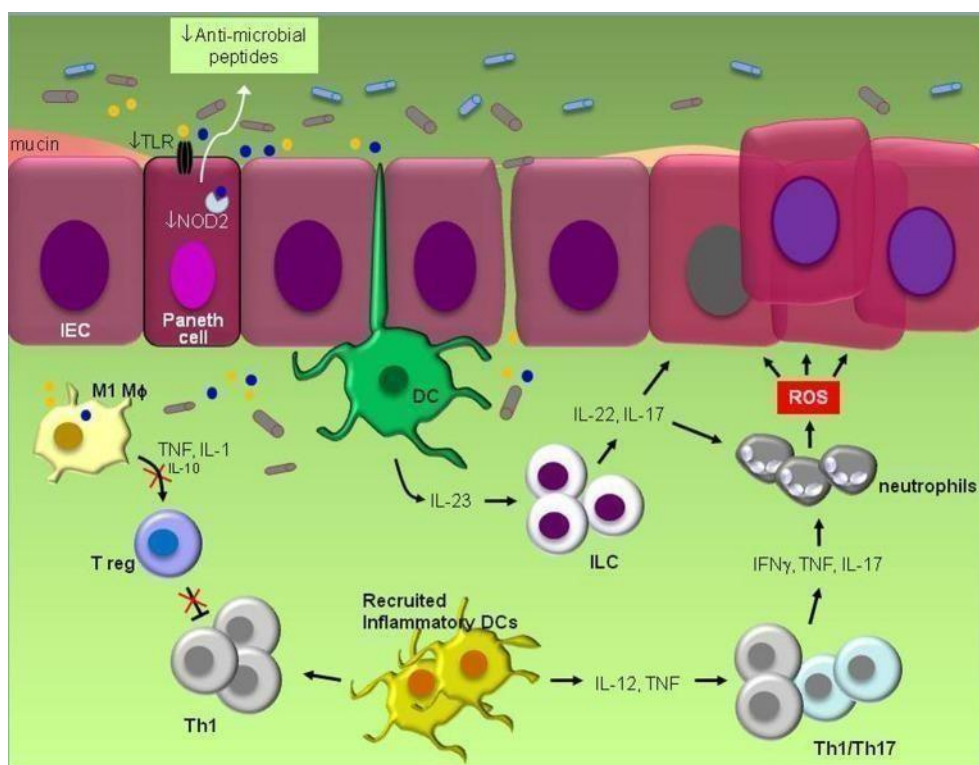


Figure 10 : Représentation schématique des événements physiopathologiques actuellement identifiés dans les maladies inflammatoires chroniques expérimentales (Gkouskouetal,2014).

4.3.4. Le rôle de la génétique

La preuve d'une contribution génétique dans les maladies inflammatoires intestinales est clairement établie, en particulier pour la MC. Il a été montré que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteint augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie. Une méta-analyse de Franke et al, datant de 2010, reposant sur les résultats des études d'associations pangénomiques, ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC et 47 dans la RCH. Les loci communs aux deux pathologies sont au nombre de 28. La composante génétique de la MC est donc particulièrement complexe et implique de très nombreux gènes, dont le gène CARD15 (« Caspase recruitment domain-containing protein15 ») ou NOD2. Ce dernier est le premier gène à avoir été associé à la MC (Zhang et al, 2013). Il joue un rôle important dans la défense de l'organisme en stimulant la réponse immunitaire par la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens. Un variant du gène est présent chez un malade sur deux, mais également chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni suffisant ni nécessaire pour induire l'expression de la MC. La protéine CARD15 est impliquée dans l'immunité innée : elle est capable d'activer NF- κ B qui lui-même induit l'expression de nombreuses molécules pro-inflammatoires. Les

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

mutations principales associées à la MC entraînent une inhibition de la production de NF- κ B (8). Un gène CARD 15 mutant ne parvient pas à provoquer l'élimination des *Salmonella* présentes au niveau des cellules épithéliales car l'élimination des bactéries invasives nécessite l'activation de NF- κ B. Il est également possible qu'un gène CARD 15 défectueux conduise à une augmentation de la colonisation par des bactéries de la lumière intestinale et plus particulièrement au niveau des cryptes intestinales (**Hughes et al, 2011**). Le gène CARD est exprimé constitutivement dans les cellules de Paneth qui sont les principales cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens telles que les α -défensines. Les mutations du gène CARD15 sont associées en particulier au phénotype iléal distal de la MC. Une mutation hétérozygote augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une MC, tandis qu'une mutation homozygote augmente de ce risque de 40 fois. Depuis 2002, le projet génome humain et d'autres collaborations internationales ont permis d'établir le séquençage complet de l'ADN de génome humain (**Franchimont et al, 2012**). A ce jour, 14 études d'association pangénomiques chez des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin ont été réalisées, permettant la mise en évidence de 71 loci potentiellement impliqués dans le développement de la MC. Bien que le rôle des loci identifiés nécessite encore des décennies de recherche, ils pourraient ne représenter que 25% de la variabilité génétique présente dans la MC. Un séquençage profond et des études fonctionnelles supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de ces loci sur une prédisposition à la MC (**Hughes et al, 2011**). Cet aperçu global, rendu possible grâce aux études d'associations pangénomiques, a permis la découverte de gènes candidats impliqués dans des voies qui intègrent le contrôle de la fonction de la barrière intestinale, de la réponse des muqueuses aux bactéries de la lumière intestinale et de la réponse immunitaire secondaire en aval. Outre NOD2/CARD15, les deux voies qui suscitent actuellement le plus d'intérêt sont l'autophagie (la dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes et l'élimination de micro-organismes pathogènes) et la voie IL12-IL23 (cytokines impliquées dans la différenciation des cellules Th1 et Th17).

L'analyse des gènes impliqués dans la MC a révélé plusieurs mécanismes biologiques qui semblent être cruciaux dans l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin. Parmi ces mécanismes, l'autophagie implique plusieurs gènes dont les polymorphismes sont associés à la MC. Il s'agit notamment des gènes qui codent les protéines de la signalisation au cours du processus d'autophagie, (ULK1, ATG4 et ATG16L1), des protéines de régulation comme IRGM (Immune-related GTPase family M) (14, 15) et LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase

2), des récepteurs de reconnaissance (PRR Pattern Recognition Receptors) impliqués dans l'induction de l'autophagie tels que NOD2 et Toll-like Receptor 4 (TLR4). Ces polymorphismes sont associés à des mutations codantes dans les séquences de protéines matures. En plus des études génétiques, des études fonctionnelles devront être réalisées pour déterminer la relation de causalité entre ces polymorphismes et le risque de MC. Le réseau de régulation de l'autophagie intègre divers stress impliqués dans la MC : activation du NF-κB, hypoxie, production d'espèces réactives de l'oxygène, stress du réticulum endoplasmique et persistance de bactéries intracellulaires. Cependant, l'autophagie est un processus homéostatique retrouvé dans toutes les cellules et la fréquence des allèles à risque dans la MC est relativement élevée dans la population générale. Aussi l'impact des polymorphismes à risque dans les gènes reliés à l'autophagie pourrait nécessiter un déclencheur supplémentaire pour révéler un phénotype délétère et conduire à une inflammation symptomatique chronique (Zhangetal,2013).

4.3.5. Le Rôle de la flore intestinale

4.3.5.1. Composition et rôle physiologique

Le microbiote intestinal est défini comme l'ensemble des populations microbiennes peuplant l'intestin d'un individu. La densité de cette flore montre un gradient de l'estomac et l'intestin supérieur, très peu colonisés, jusqu'à la partie distale de l'intestin grêle et le côlon où la densité bactérienne atteint 10^{12} à 10^{14} bactéries par ml de contenu intestinal. Cette flore, composée principalement de bactéries, Eubacteria et Archae, comprend plus de 500 espèces. Des champignons, des levures et des parasites (amibes commensales) sont également présents. Le tout vit en un équilibre unique et propre à chaque individu. Le microbiote n'est pas indispensable à la vie puisque les animaux axéniques sont élevés en environnement stérile. Chez l'homme les « enfants-bulle », souffrant d'un déficit immunitaire sévère, attendent en enceinte stérile une greffe pour la restauration de leur immunité.

Ses principaux rôles physiologiques sont la stimulation du système immunitaire, la dégradation de composés carcinogènes, la fermentation de nutriments avec libération de nombreux métabolites dont des éléments essentiels (vitamines, co-enzymes....) et il contribue au développement du tube digestif et de ses formations lymphoïdes (Corthier et Doré,2010).

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

Au moment de la naissance, l'être humain est axénique. Les revêtements cutanés et muqueux sont très rapidement colonisés et l'intestin se peuple de bactéries d'origine maternelle (fécales, cutanées, vaginales) et environnementales. Tant que le bébé est nourri exclusivement au lait maternel, la flore est composée principalement de lactobacilles et de bifidobacterium. Cette flore se diversifie en même temps que l'alimentation, mais aussi au contact de l'environnement ou après une prise d'antibiotiques jusqu'à l'âge de deux ans, âge auquel l'alimentation se rapproche de celle de l'adulte. Quand la flore a atteint un équilibre à peu près stable, on parle d'homéostasie. Pour un individu donné, les espèces dominantes de la flore intestinale restent sensiblement les mêmes dans le temps et sont très résistantes aux modifications. Par exemple, les antibiotiques ou les probiotiques ne conduisent qu'à des altérations transitoires du microbiote intestinal. Cette capacité de l'intestin à faire face à un stress et à récupérer sa composition initiale est appelée résilience (**Doré et Corthier, 2010**).

Si les espèces constituant la flore intestinale sont spécifiques de chaque individu, les principaux genres et groupes phylogénétiques auxquels appartiennent ces bactéries sont les mêmes et présentent des proportions voisines chez tous les sujets en bonne santé (**Doré et Corthier, 2010**).

La majorité des bactéries appartient à 3 phylums. On distingue par ordre d'importance :

- Les Firmicutes (30 à 53% des bactéries totales) avec en majorité des *Clostridia* et des *Bacilli*,
- Les Bacteroidetes (9 à 42%), principalement des *Bacteroides*,
- Les Actinobacteria (1 à 13%).
- Des bactéries aérobies-anaérobies facultatives comme les Enterobacteria (par exemple *Escherichia coli*) sont également présentes mais la flore intestinale est composée principalement de bactéries anaérobies strictes.

La normobiose est définie comme l'état normal du microbiote intestinal chez un individu sain et à l'inverse, la dysbiose, correspond à un écart par rapport à la normobiose. Par exemple, la MC a été associée à une diminution de présence de *Clostridium leptum* (**Doré et Corthier, 2010**). Une dysbiose, qu'elle soit due à une altération de la composition du microbiote ou la conséquence d'une susceptibilité génétique de l'hôte, peut induire une réponse immune induite.

Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont protégées par une couche de mucus de 100 à 700 µm dont le composant principal est la mucine, glycoprotéine excrétée par les cellules

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

caliciformes. Dans les MICI, la flore bactérienne est altérée et présente dans les cryptes ce qui favorise le contact avec l'épithélium sans que l'on connaisse, pour le moment, la signification de ce phénomène.

Le rôle physiologique de la flore intestinale est important et comprend :

- Un effet de barrière en empêchant le développement d'une flore pathogène
- Une stimulation de récepteurs, comme les TLR, prévenant l'invasion par des agents pathogènes
- Une Participation à la digestion (hydrolyse des polysaccharides non digestibles par l'homme).
- Une Fermentation des glucides source d'acides gras à courte chaîne qui servent de nutriment aux entérocytes et qui peuvent avoir des propriétés particulières comme le butyrate à activité immunomodulatrice.
- Une Production de vitamines (B12, B6, B9, K).
- Une Transformation de la bilirubine en stercobilinogène et déconjugaison des acides biliaires.

4.3.5.2. Rôle du microbiote dans la survenue d'une maladie de Crohn

43521. Arguments épidémiologiques

Bien que relativement stable dans le temps, le microbiote intestinal est très sensible aux perturbations environnementales, notamment dans les premières années de la vie. De nombreux facteurs extérieurs modifient la flore intestinale parmi eux :

- Le tabac, responsable d'une dysbiose.
- L'alimentation et les boissons, par l'apport de microorganismes, d'une part, mais aussi d'éléments nutritifs pour la flore et d'antigènes
- La prise de médicaments et notamment d'antibiotiques, qui ont une action directe sur la composition du microbiote.
- Les agents infectieux (helminthes, bactéries, virus, champignons) pathogènes ou non qui peuvent s'implanter au sein de la flore intestinale
- Le stress et les facteurs psychosomatiques
- L'hygiène de vie.

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

Tous ces éléments ont été associés à la MC (de manière plus ou moins pertinente) et sont directement liés à la modernisation du mode de vie (augmentation de la consommation de tabac, amélioration de l'hygiène personnelle et publique, diversification de l'alimentation...). Le rôle de l'environnement dans l'apparition et le développement de la MC est bien établi. En effet, la génétique ne peut, à elle seule, expliquer l'évolution rapide de l'incidence de cette pathologie dans le monde. Cependant, tous les facteurs environnementaux incriminés dans la MC n'ont, à ce jour, probablement pas été répertoriés et certains ont été surement avancés à tort.

Le microbiote semble donc bien jouer un rôle dans le développement de la MC. Même si son apport dans la maladie n'est pas formellement démontré, de nombreuses observations viennent étayer cette hypothèse et les mécanismes physiopathologiques évoqués demeurent plausibles.

43522 Agents infectieux mis en cause dans la maladie de Crohn

De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans la genèse de la MC. Mais à ce jour, aucune preuve suffisante n'a cependant été apportée de l'implication d'un ou plusieurs micro-organismes dans la MC et il est plus probable que c'est l'ensemble de la flore qu'il faut considérer. Aussi, si quelques espèces bactériennes ou virales ont été mises en cause du fait d'une plus forte prévalence chez les patients souffrant de MC, il s'agit sans doute plus d'une conséquence des perturbations locales que de leur cause. Par exemple une altération des fonctions des macrophages pourrait favoriser le développement de bactéries intracellulaires (*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium paratuberculosis* ...), contre lesquelles ils ne pourraient plus lutter efficacement. La persistance de macrophages infectés entraînerait une stimulation continue de l'immunité cellulaire favorisant une inflammation locale. Mais la présence de ces bactéries ne ferait que refléter un dysfonctionnement cellulaire, se traduisant par un déficit de l'immunité innée.

43523 Rôle de la dysbiose dans la maladie de Crohn

L'étude du microbiote intestinal s'avère délicate puisqu'il y a encore peu, elle reposait uniquement sur la culture bactérienne. Or, 70% des espèces du microbiote ne sont pas cultivables avec les techniques usuelles aérobies et anaérobies, ce qui ne permet pas son exploration. Les données microbiologiques disponibles ne concernent principalement que les études bactériologiques classiques, qui étudiaient la flore fécale et ne mettaient en évidence que

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

des bactéries considérées comme pathogènes (*Salmonella*, *Yersinia* ; *Escherichia coli* pathogènes...), ne tenant pas compte des autres espèces. L'intérêt porté aux dérèglements de la flore fécale, la découverte d'agents pathogènes opportunistes et le développement des techniques de biologie moléculaire ont abouti à une meilleure caractérisation du microbiote. Parmi les dérèglements de la composition du microbiote au cours de la MC ont été décrits une diminution des espèces du groupe *C. leptum* et des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* (Seksik P., 2010) ou encore une sous-représentation du phylum Firmicutes et des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Kostic et al, 2014).

Malgré ces observations, on ne sait toujours pas si la dysbiose est une cause ou une conséquence de la pathologie. Cependant son dérèglement à la suite de perturbations immunitaires locales pourrait contribuer à l'altération de l'épithélium intestinal, entraînant la pénétration de bactéries dans la muqueuse qui se traduirait par une mise en jeu de l'immunité non spécifique, aboutissant à un processus inflammatoire chronique. Dans cette hypothèse, certaines classes de bactéries à propriétés pro-inflammatoires pourraient entrer en jeu. C'est par exemple le cas de certaines espèces de *Bacteroides* ou de *Clostridia*, capables de produire des entérotoxines ou possédant des propriétés protéolytiques, favorisant une baisse de perméabilité intestinale et l'accumulation de bactéries (Tamboli et al, 2004). A l'inverse, d'autres bactéries pouvant préserver la muqueuse intestinale de l'hôte d'une inflammation, comme les *Bifidobacterium* ou les *Lactobacillus* (capables de stimuler la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoires) sont en proportions réduites chez la plupart des individus malades (Kostic et al, 2014).

Le dérèglement de la composition du microbiote pourrait être favorisé par des facteurs environnementaux ou individuels intermittents (stress, alimentation, prise de médicaments...), favorisant la survenue de poussées. Le microbiote pourrait également contribuer à aggraver la symptomatologie des poussées survenant du fait de causes autres.

4.4.6. Le gradient Nord-Sud

Les études portant sur des personnes migrantes de pays à faible prévalence de MC vers des régions à forte prévalence ont montré un risque accru de MC chez les migrants, ce qui confirme le rôle des facteurs environnementaux (Louis E et al., 2010).

4.4.7. L'hygiène

Une meilleure hygiène dans les régions développées peut conduire à une exposition microbienne réduite dans l'enfance. Cela affecte donc le développement du système immunitaire de l'intestin et la tolérance immunitaire. Il existe une association positive entre l'eau potable et la maladie de Crohn (**Dutta AK et al,2016**).

4.4.8. Les facteurs psycho-sociaux :

Le stress peut altérer l'évolution de la MC en accélérant les rechutes ou en aggravant le ressenti des malades par rapport à leur maladie. En effet, le stress lié à la maladie (par exemple : l'accès aux toilettes, les symptômes et les inquiétudes) et les relations avec les autres (diverses réactions et certaines situations sociales) sont des facteurs de risques importants pour les patients atteints d'une MC. Il existe également un risque accru de développer une maladie de Crohn chez les patients atteints d'une dépression (**Dutta AK et al,2016**).

4.4.9. Les facteurs alimentaires :

Le régime alimentaire occidental est riche en sucre raffiné, en acide gras insaturé (omega-6) et également caractérisé par une alimentation rapide. Dans les pays occidentaux, l'alimentation est souvent pauvre en fruits et légumes et donc en fibres. La consommation croissante de ce régime alimentaire occidentale est considérée comme une raison de l'augmentation de l'incidence de la MC en Asie. De plus, une alimentation riche en protéine augmente le risque de développer la MC (**Haskey N et al,2019**).

Chez les patients atteints de la MC, une carence en vitamine D est de plus en plus constatée. Bien que cela puisse être une conséquence de la maladie, la vitamine D peut également jouer un rôle dans la modulation de la fonction immunitaire de l'intestin et avoir donc un effet sur l'apparition de la MC (**Hou JK et al,2011**).

L'allaitement, les infections néonatales et, pendant l'enfance, les vaccinations peuvent contribuer à l'apparition d'une MC. En effet, une étude française a montré que l'allaitement au sein peut augmenter le risque de MC (**Ananthakrishnan AN et al,2012**).

5. Evolution de la MC

En règle générale, l'atteinte du colon s'accompagne de manifestations extra-intestinales, tandis qu'une pathologie iléale peut rester latente de nombreuses années. La résolution

spontanée de la maladie est exceptionnelle. Le taux de rechute dans les dix ans qui suivent le diagnostic est de 90% et la probabilité de recourir à la chirurgie au cours de ces dix années est de 38%. Cependant, 80% des patients ayant eu une rémission d'au moins un an, présentent par la suite des rémissions prolongées. A l'inverse, si la maladie est restée active pendant plus d'un an le risque de rechute précoce est de 70%. La progression de la maladie est totalement imprévisible et propre à chaque individu, mais quelques facteurs, comme un jeune âge au moment du diagnostic ou une atteinte périnatale sont de mauvais pronostic (**Rowe et Lichtenstein, 2012**).

6. Complications

6.1. Complications intestinales

Les sténoses (rétrécissement d'une partie du tube digestif) sont fréquentes. Elles peuvent entraîner une occlusion intestinale. Quand elles sont inflammatoires, elles rétrocedent sous traitement médical. Si la lésion est cicatricielle, l'obstacle peut être levé sous endoscopie ou par la chirurgie. Les fistules (communication anormale entre diverses cavités de l'organisme à travers les muqueuses) peuvent être entérovésicales, entéroentériques, entéromésentériques, entérocutanées, rectovaginales et péri-anales. Ces dernières sont observées chez 90% des patients. La présence d'une masse inflammatoire de l'hypochondre droit peut entraîner une compression urétérale avec hydronéphrose. Les colites infectieuses sont une complication fréquente avec, au premier rang, celles à *Clostridium difficile*. Les fistules entéromésentériques sont sources de péritonites. Le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est considéré comme plus élevé chez les patients atteints de MC avec un risque relatif (RR) de 31,2 comparé à la population générale. Cependant, le risque réel reste faible, du fait de la rareté de ces cancers qui représentent moins de 5% des cancers gastro-intestinaux. Par ailleurs, aucun moyen de surveillance n'est disponible (**Boirivant et Cossu, 2012**). Chez un patient atteint d'une MC touchant l'intégralité du côlon, le risque de cancer du côlon est le même que celui d'un patient avec une RCH et il augmente avec la durée de la maladie (**Rowe et Lichtenstein, 2012**). Sa prévention nécessite au minimum une coloscopie tous les deux ans, à partir des 8 ans suivant le diagnostic.

6.2. Les complications extra-intestinales

Elles peuvent être directement liées à la maladie : atteintes articulaires (spondylarthropathies, arthrites périphériques...), oculaires (épisclérite, iridocyclite), cutanées

Chapitre IV: La Maladie de Crohn

(érythème noueux, *Pyoderma gangrenosum* ...), aphtes, cholangite sclérosante primitive, lithiase biliaire, anémie. Les traitements corticoïdes prolongés sont responsables d'ostéoporose et favorisent les infections.

7. Les facteurs aggravant

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

8. Mortalité

La mortalité est plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale avec un OR (Odds Ratio) entre 1,52 et 5. Du fait des progrès dans la prise en charge des patients, cette mortalité a nettement diminué ces 30 dernières années (**Cosnes et al, 2011**). La majorité des décès sont directement imputables aux complications de la MC (malnutrition, complications postopératoires, cancers intestinaux). La consommation de tabac entraîne des risques de décès plus élevés par complication respiratoire ou cancer des voies aériennes mais ils ne sont pas directement liés à la maladie (**Jess et al, 2002**).

**Chapitre V : Etude clinique de la maladie de
Crohn**

1. Manifestations cliniques de la maladie de Crohn

Les manifestations cliniques varient dépendant du site de la maladie. Il s'agit d'une maladie caractérisée par des périodes de rémission et d'exacerbation (Axford J et all,2004).

1.1. Symptômes généraux

Lorsque la maladie est active, la majorité des patients ont une atteinte de leur état général. On observe souvent une perte pondérale secondaire à la diminution de l'appétit, à la malabsorption et à l'état inflammatoire (tableau 2) (Souhami RL et all,1997).

1.2. Symptômes gastro-intestinaux

Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales, les diarrhées avec ou sans rectorragie, le retard staturo-pondéral, ainsi que le retard pubertaire. Une atteinte périanale (fistule, fissure, abcès) peut se retrouver jusqu'à 25% des cas. Des manifestations extra-intestinales peuvent également être observées : les arthralgies et arthrite étant les plus fréquentes (jusqu'à 25% des manifestations extra-intestinales), des atteintes cutanées (pyoderma angrenosum, érythème noueux), des atteintes oculaires (uvéite, épisclérite), de la fièvre d'origine indéterminée et rarement des maladies thrombotiques (Axford J et all,2004).

Chapitre V : Etude clinique de la maladie de Crohn

Tableau 2 : Résumé des manifestations cliniques de la maladie de Crohn (adapté de Souhami, 1997).

Général	Fièvre Malaise Perte de poids Aménorrhée Stérilité Retard de croissance Retard de la puberté
Maladie au niveau de l'iléon terminal	Douleurs abdominales Diarrhées avec ou sansrectorragie Sensibilité au niveau de la fosse iliaque droite Masse Possibilité de signe d'obstruction du petit intestin
Maladie au niveau du colon	Douleurs abdominales Diarrhées Sang et mucus au niveau du rectum Sensibilité au niveau de l'abdomen
Maladie au niveau de l'anus	Fissures et abcès Incontinence Istiles entres canal anal et peau

2. Etude clinique des formes compliquées

2.1. Sténoses digestives symptomatiques

La sténose est la complication la plus courante de la maladie de Crohn. Elle est causée par des cicatrices inflammatoires ou des lésions fibreuses. Son siège électif est le grêle, en particulier l'iléon terminal. Cependant, tout le tube digestif peut être le siège d'une sténose avec manifestation clinique variée. La symptomatologie clinique la plus remarquable est le syndrome de Koenig. Dans notre étude, le syndrome de Koenig est présent chez 30% de nos patients, chez des patients présentant une sténose symptomatique du tube digestif. Parfois, la douleur abdominale est atypique, le syndrome de Koenig peut être retrouvé à un stade ultérieur, et la sténose gastro-intestinale n'est détectée qu'après le début de l'occlusion typique (**Saussure P.DE, et al,2007**).

2.2. Fistules digestives :

Les fistules digestives dans la maladie de Crohn constituent la complication la plus grave est la plus redoutable, elle représente 30% des cas(**Y.BOUHNIK,2003**). Le point de départ de la fistule est souvent grêlique ou colique, dit « coupable » avec un organe nommé « victime » qui reçoit la fistule, réalisant plusieurs aspects cliniques. Pour les fistules externes entéro-cutanées, le diagnostic clinique est évident le plus souvent avec un orifice externe abouché à la peau, constituant une complication précoce d'une intervention chirurgicale. Cependant, elles peuvent survenir tardivement et être dirigées anarchiquement ou par une ancienne voie de drainage (**H.BEDIOUI et al,2009**).

2.3. Abscesses profonds

Lors d'une poussée évolutive de la maladie de Crohn et plus précisément dans les formes perforantes Les abscesses rétro- péritonéaux peuvent siéger dans la fosse iliaque interne ou dans le

muscle psoas. Les abcès profonds se manifestent cliniquement par des douleurs fixes, lancinantes, associées ou non à une masse abdominale avec des signes généraux : fièvre, amaigrissement et altération profonde de l'état général (**R. ENNEIFER et all,2009**).

2.3. Complications aiguës

2.3.1. Occlusions intestinales aiguës

Fréquentes, sont observées le plus souvent dans les localisations grêliques de la maladie. C'est le stade ultime de la sténose, d'apparition brutale ou progressive, et peuvent parfois être inaugurales de la maladie de Crohn (**MEDARHRI J et all,2001**).

2.3.2. Péritonites

C'est une complication grave et rare de la maladie de Crohn (1 à 2%). C'est le résultat de la perforation intestinale dans le péritoine libre. La perforation est plus fréquente au niveau de l'iléon terminal en amont, associée le plus souvent à une sténose en amont (**Y.PANIS et all,2002**).

2.5.3. Les hémorragies digestives graves :

Constituent la complication des formes recto-sigmoïdiennes de la maladie de Crohn. Sa fréquence varie entre 0 % à 6 % selon les séries. Elles sont définies par une urgence de transfusion de 4 à 5 culots globulaires par 24 heures ou par la survenue d'un collapsus (**T.ROTH et all,2000**).

2.5.4. La colite aigue grave

Il s'agit d'une complication rare de la maladie de Crohn (5% à 10%), qui constitue une infection grave. Sa définition est clinico-biologique selon les critères de Truelove, avec plus ou moins les signes de gravité endoscopiques (**MEDARHRI J et all,2001**).

3. Les examens disponibles

3.1. Les examens biologiques

Il n'y a aucun signe biologique spécifique de la maladie de Crohn mais s'évalue biologiquement par :

- Une évaluation de l'inflammation et de la sévérité de la maladie (vitesse de sédimentation, protéine c-réactive, formule sanguine) ;
- Une évaluation des conséquences métaboliques et nutritionnelles causé par la maladie (Ionogramme sanguin, albuminémie, protidémie et le taux du cholestérol) ;
- Une élimination du diagnostic différentiel. En effet, l'examen corpo-parasitologique permet d'exclure le diagnostic d'une amibiase, une shigellose et une salmonellose

(BENOMAR

S,2000).

3.2. Les examens morphologiques

3.2.1. Radiographie de l'abdomen sans préparation(ASP)

Dans les formes sévères, il est particulièrement utile pour détecter le pneumopéritoine ou une colectasie. En cas d'occlusion, le diagnostic peut être confirmé en affichant les niveaux hydro-aériques (G.SHUTZ,2003).

3.2.2. L'échographie abdominale

L'échographie abdominale a une importance majeure dans le diagnostic des complications relativement courantes de la maladie de Crohn (comme les abcès, les fistules et les phlegmons). Les abcès se manifestent par des bandes hypoéchogènes liquidiennes de formes variées, les parois sont souvent floues et la graisse adjacente est inflammatoire. Les parois intestinales sont explorées actuellement grâce au Doppler couleur ou énergie, montrant ; un épaissement circonférentiel de l'iléon. Par contre les lésions restent sous estimées en échographie d'environ 30 % par rapport à l'endoscopie et la radiologie barytée (M.BOUDIAF et all,2004).

3.2.3. Tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie abdominale est la méthode d'imagerie en coupe de référence actuellement utilisée pour détecter les complications abdominales associées à la maladie de Crohn. Son rôle est la mise en évidence d'une suppuration abdominale profonde qui n'est pas visible à l'échographie, des lésions hépatobiliaires, des lésions urinaires, des complications vasculaires (thrombose vasculaire) et des complications intestinales mécaniques (A.JAZIRI et all,2004).

3.2.4. L'entéro-scanner

Il permet l'exploration du grêle, de la paroi intestinale et des autres organes. Cependant, il n'est pas aussi précis que le transit de la grêle et est difficile à tolérer par les patients parce qu'il nécessite un remplissage intestinal par une sonde naso-jéjunale.

3.2.5. L'entéro-IRM

Permet de mieux visualiser les ulcères et les fistules avec une sensibilité de détecter et de localiser les segments atteints de la maladie de Crohn, proche de 100%. Elle peut également préciser le caractère fibreux ou inflammatoire de la sténose intestinale, et peut détecter la récurrence postopératoire de la sténose (P.DE SAUSSURE, et al,2007).

3.2.6. Opacifications digestives

3.2.6.1. Transit du grêle (TG) :

Il s'agit d'un examen radiologique de première intention dans l'exploration de l'intestin grêle, car la zone intestinale échappe à l'exploration endoscopique habituelle. Il permet la mise en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules et des masses inflammatoires, réalisant ainsi un bilan lésionnel détaillé, en cas de maladie de Crohn. Ces lésions sont généralement discontinues, polymorphes et asymétriques multi-segmentales (D.MENNECIER et al,1998).

3.2.6.2. Lavement baryté (LB)

La LB est réservée à la forme colorectale de la maladie de Crohn et est actuellement remplacée par la coloscopie. Par conséquent, ses indications sont limitées aux situations d'échec de l'endoscopie, il permet de visualiser les sténoses, les fistules, les ulcères et les nodules (M.BOUDIAF et al,2004).

3.3. Les examens endoscopiques :

La Maladie de Crohn peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus. Par conséquent, les modalités endoscopiques pour l'évaluation de la MC comprennent l'iléocolonoscopie, endoscopie œsogastroduodénale, l'endoscopie par capsule et l'entéroscopie assistée par ballonnet (BAE).Les applications endoscopiques en maladie de crohn comprennent (Al-Bawardy B et al,2017) :

- Le diagnostic initial ;

- L'évaluation de l'étendue de la maladie et sa gravité ;
- La réponse au traitement ;
- L'évaluation de la récurrence postopératoire
- La surveillance des néoplasies colorectale
- Les interventions thérapeutiques telles que: la dilatation des sténoses.

Pour établir le diagnostique initial de la maladie de Crohn ; l'iléo-colonoscopie est l'examen clé démontrant souvent un érythème des muqueuses, un œdème-friabilité des muqueuses, des ulcérations aphteuses-ulcérations serpiginieuses, les rétrécissements et les sauts de lésions entre deux segment du tube digestif

3.4. L'étude histologique

L'examen histologique reste crucial pour le diagnostic de la maladie de Crohn. Cependant, en raison de l'absence fréquente de signes histologiques pathognomoniques, de signes cliniques supplémentaires, les informations et les résultats endoscopiques sont parfois essentiels pour confirmer le diagnostic final. La maladie de Crohn se caractérise par une inflammation transmurale de l'intestin, qui provoque des sténoses avec un épaississement de la paroi intestinale, en particulier dans l'iléon terminal, mais peut apparaître n'importe où le long du tractus Gastro-intestinal. La maladie de Crohn peut se présenter comme un pavé muqueux, îlots de muqueuse survivants soulevés par un œdème et entourés de muqueuse ulcéreuse. Elle peut former des fissures, de longs ulcères serpiginoux ou linéaires qui impliquent largement et profondément la paroi intestinale conduisant à la formation sinus, fistules ou abcès. Les fistules peuvent se produire entre différents intestins les segments, les organes adjacents ou la peau abdominale. Dans l'intestin grêle réséqué, il y a souvent un emballage de graisse. L'enrobage de graisse apparaît en raison de l'extension du processus d'inflammation à la graisse sous-séreuse et mésentérique qui devient hyperplastique et s'étend vers la surface anti-mésentérique de l'intestin (Magroet al. 2013).

Les caractéristiques microscopiques typiques de la Maladie de Crohn comprennent la chronique inflammation transmurale avec agrégats lymphoïdes sous séreux, ulcération de la muqueuse profonde focale, anomalies architecturales de la crypte focale et présence de granulomes

épithélioïdes giganto-céllulaire sans nécrose caséuse. la Métaplasie du pylore, représentant des zones de régénération épithéliale après une ulcération de la muqueuse, apparaissent généralement dans les cas de MC. Des biopsies iléales sont utiles pour le diagnostic différentiel de la RCH. Les biopsies des segments inflammés et non inflammés sont tous les deux importants pour révéler la nature segmentaire de la maladie. La caractéristique transmurale de la MC. L'inflammation n'est généralement reconnue que dans les spécimens chirurgicaux (Al-Bawardy B et al,2017).

4. Traitements disponibles

4.1. Les corticostéroïdes

Les TS sont normalement indiqués chez les patients à faible risque d'un mauvais pronostic. Certaines lignes directrices recommandent de débiter un traitement sous corticostéroïdes (Bressler B et al,2015) . Au Canada, le budésouide est indiqué pour l'induction de la rémission clinique des patients atteints de la CU. De plus, il est recommandé pour l'induction de la rémission clinique des patients atteints de la MC. Cependant, il n'est pas recommandé pour le maintien de la rémission clinique, que ce soit pour la MC ou la CU. Les patients qui ne répondent pas au budésouide pourraient bénéficier d'un traitement sous prednisone. Par contre, les effets secondaires systémiques (ex. œdème, éruptions cutanées, etc.) sont plus fréquents chez les patients traités sous prednisone, que ceux traités sous budésouide. La prednisone est un traitement qui permet d'inhiber le processus inflammatoire physiologique et de diminuer la production de médiateurs de la réponse immunitaire (Panaccione R et al,2019).

Il est indiqué chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique, telle que la MC (à faible risque d'un mauvais pronostic). Pour la CU, la prednisone est recommandée chez les patients non répondants aux 5-ASA (Ferring Inc,2016).

4.2. Les immunosuppresseurs

L'azathioprine (AZA) est un immunosuppresseur qui permet de modifier la formation d'anticorps et d'inhiber la réponse immunitaire. Il est recommandé pour le maintien de la rémission clinique ainsi que la diminution du risque de récidence chez les patients atteints de la MC. Tout comme l'AZA, le 6-MP est un traitement qui permet de maintenir la rémission clinique ou de diminuer le risque de récidence chez les patients atteints de la MC (Chande N et

all,2013). Cet antimétabolite cytotoxique a un effet bénéfique chez les patients qui sont cortico-dépendants, qui rechutent ou qui présentent des effets indésirables sous corticothérapie. D'après les lignes directrices cliniques publiées en 2015, les thiopurines sont des traitements recommandés pour le maintien de la rémission clinique des patients atteints de la CU au Canada. Le méthotrexate (MTX), quant à lui, est un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur qui inhibe la multiplication de lymphocytes. Comparativement aux autres immunosuppresseurs, le MTX à administration parentérale est uniquement recommandé pour l'induction de la rémission clinique chez les patients atteints de la MC de modéré à sévère et cortico-dépendants (Pearson DC et al.,1995).

4.3. Les 5-aminosalicylates (5-ASA)

Les 5-ASA sont uniquement recommandés chez les patients avec une atteinte de la MC qui se limite au colon. Cependant, le mesalazine (MZ) est reconnu pour son effet anti-inflammatoire local au niveau des tissus intestinaux, et peut être prescrit pour le traitement des patients atteints de la MC de légère à modéré. Quant à la CU, les 5-ASA sont recommandés comme traitements de première ligne pour l'induction et le maintien de la rémission clinique. (Le traitement le plus fréquemment utilisé est le MZ (APOTEX Inc,2018).

4.4. Les antibiotiques

La flore intestinale des patients atteints de la MC et de la CU contient plusieurs bactéries. Les deux antibiotiques les plus utilisés pour traiter une infection bactérienne sont : le métronidazole et le ciprofloxacine. Le métronidazole est un antibiotique indiqué pour le traitement des infections anaérobiques et est l'antibiotique le plus utilisé pour les infections gastro-intestinales. Il peut également être administré en combinaison avec le ciprofloxacine pour les diarrhées infectieuses ou infections intestinales (Auro Pharma Inc,2018).

4.5. Les traitements biologiques

IFX est un anticorps monoclonal qui se lie de façon spécifique au facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) humain pour contrôler son activité biologique. Le TNF α augmente la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, stimule la migration leucocytaire, ainsi que l'activation des neutrophiles et des éosinophiles. Présentement, Remicade® et ses biosimilaires, InflectraMC, RenflexisMC et RemsimaMC, sont tous indiqués pour le traitement de la MC et de la CU au Canada. D'ailleurs, IFX a été démontré efficace pour l'induction de la rémission clinique dans les études de Targan et al. et de Rutgeerts et al., pour le traitement de la MC et de

la CU, respectivement. La poursuite d'un traitement sous IFX n'est pas recommandée chez un patient qui ne présente pas une réponse clinique à la semaine 14 (Cope AP et al,1994). Tout comme IFX, adalimumab (ADA) se lie de façon spécifique au TNF α , afin de neutraliser son activité biologique. Bien qu'il soit indiqué chez les patients atteints de la MC et de la CU n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel (ex. corticostéroïdes), il est également indiqué chez les patients non répondants ou intolérants à un traitement sous IFX. La poursuite d'un traitement sous ADA n'est pas suggérée chez un patient qui ne présente pas une réponse clinique à la semaine 12. (Vedolizumab (VDZ) est un traitement biologique connu pour son effet sélectif au niveau de l'intestin. Selon les lignes directrices cliniques propres à la MC et la CU, VDZ est recommandé pour l'induction et le maintien de la rémission clinique chez les patients cortico-dépendants, réfractaires aux thiopurines ou bien réfractaires à au moins un anti-TNF α . Lorsqu'un patient ne présente pas une réponse à VDZ à la semaine 10, il est recommandé de cesser le traitement. Finalement, Ustekinumab (USK) est un anticorps monoclonal humain indiqué et recommandé chez les patients atteints de la MC de modérée à sévère, qui sont cortico-dépendants ou qui ne présentent pas une réponse adéquate à un traitement sous immunosuppresseurs ou anti-TNF α . En janvier 2020, Santé Canada a également approuvé USK pour le traitement de la CU active de modérée à sévère chez les patients adultes. Étant le premier de sa classe, il permet d'inhiber les voies Th1 et Th17 impliquées dans le processus physiopathologique des maladies inflammatoires chroniques. Tout comme IFX et ADA, il est recommandé de cesser le traitement chez un patient qui ne présente pas une réponse à USK à la semaine 12 (Janssen Inc,2020).

4.6. La thérapie combinée

Les thérapies biologiques peuvent être administrées en combinaison à d'autres traitements. Par exemple, les anti-TNF α peuvent être administrés conjointement aux TS, tels que les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, ou les 5-ASA. Les professionnels de la santé recommandent généralement de combiner un anti-TNF α avec un immunosuppresseur (AZA ou MTX) afin d'augmenter les chances de rémission (Colombel JF et al,2010).

4.7. La chirurgie

Les interventions chirurgicales font également partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de la MC ou de la CU. En cas d'exacerbations, de complications ou de non

réponses aux traitements pharmacologiques, ces interventions se voient essentielles. Selon Crohn et Colite Canada, environ 70-80% des patients atteints de la MC et 40% des patients atteints de la CU nécessiteront au moins une intervention chirurgicale au courant de leur vie (Crohn et Colite Canada,2017).

5. Conséquences nutritionnelles des maladies intestinales inflammatoires

5.1. Malnutrition protéino-calorique

La MPE est une complication importante et fréquente dans les MII et particulièrement dans la MC. Elle est présente chez 20 à 85% des patients avec MII, aussi bien chez les patients hospitalisés avec une maladie active que chez les patients en externe. De multiples facteurs sont responsables de cette MPE et chez la plupart des individus, plusieurs seront mis en cause (Tableau 3)(Heuschkel R et all,2003). Le manque d'apport alimentaire reste toutefois le principal facteur incriminé, amenant une perte de poids et une émaciation retrouvées chez plus de 85% des patients pédiatriques avec MC au moment du diagnostic. Une perturbation de la croissance linéaire, de même qu'un délai dans le développement pubertaire, compliquera également la maladie en pédiatrie. Elle précédera même les symptômes digestifs dans certains cas (Netter F.H,1979). La MPE est le résultat de la réponse inflammatoire systémique. Cette dernière produit une grande variété d'effets physiologiques, métaboliques et immunologiques en réponse à divers agents causant les dommages tissulaires (endotoxine, complexe antigène-anticorps, dipeptide muramyl, etc.) ou aggravant la maladie elle-même (Geerling B.J et all,1999).

L'évaluation nutritionnelle des patients avec MC peut se diviser en deux parties: l'une portant sur les problèmes concernant les macronutriments (protéines, énergie) et l'autre relative aux micronutriments (vitamines, minéraux et électrolytes). L'évaluation subjective globale est une façon utile et facile pour évaluer l'état nutritionnel des patients. Cette évaluation qualitative de la sévérité de la malnutrition chez un patient est basée sur l'histoire des symptômes gastro-intestinaux, l'activité de la maladie, l'estimation d'apports alimentaires inadéquats prolongés, la perte de poids et un piètre état fonctionnel. De même, un examen physique permettra d'apprécier la perte musculaire, l'ampleur de la perte du tissu adipeux et l'œdème. En pédiatrie, l'évaluation de la croissance linéaire, du développement pubertaire et de l'âge osseux complètent le tableau. À partir de tous ces renseignements, le patient sera identifié comme: bien

Chapitre V : Etude clinique de la maladie de Crohn

nourri, modérément mal nourri, ou sévèrement mal nourri, ce qui permettra de mieux cibler le traitement approprié et de le débiter dans les délais requis (Jeejeebhoy K.N,2002).

L'hypoalbuminémie, signe clinique couramment rencontré dans la MC, n'indique pas nécessairement un manque d'apport protéique. Plusieurs facteurs entrent aussi en jeu synthèse hépatique protéique diminuée, malabsorption et anorexie. L'albumine est un marqueur de l'activité de la maladie plutôt que de l'état nutritionnel (Krok K.L et al,2003).

Tableau 3 : Facteurs impliqués dans le développement de la malnutrition dans la MC (Geerling B.J et al,1999).

Facteurs	Raisons
Apport alimentaire inadéquat	Anorexie par peur d'augmenter les symptômes digestifs
Malabsorption	Diminution de la surface d'absorption (résection et/ou étendue de la maladie) Pullulation bactérienne Interaction avec traitement médical Corticostéroïdes (calcium) Sulfasalazine (acide folique) Cholestyramine (lipides et vitamines liposolubles) Fistule (anse intestinale non utilisée)

Chapitre V : Etude clinique de la maladie de Crohn

Pertes intestinales accrues	Perte sanguine Entéropathie exsudative Protéines, sels biliaires Electrolytes, minéraux, éléments trace
Besoins énergétiques accrues	Inflammation Fièvre Augmentation du renouvellement des cellules intestinales Croissance

5.2. Déficit en vitamines et minéraux

L'évaluation des micronutriments requiert quant à elle des prélèvements sanguins pour des évaluations hématologiques et biochimiques. Les déficiences en micronutriments sont courantes dans la MC, spécialement chez les patients dénutris. Plusieurs déficiences plasmatiques en divers minéraux et vitamines sont rapportées chez les patients avec MC; elles reflètent plus l'activité de la maladie qu'un déficit nutritionnel spécifique. Mentionnons les déficiences en vitamines : A, C, D, E, K, B12, acide folique, de même que les déficiences en minéraux ou éléments trace tels que le fer, le cuivre, le sélénium, le zinc, le calcium, le magnésium et le phosphore (Geerling B.J et al,1999).

Ces multiples déficiences nutritionnelles et fonctionnelles, plus particulièrement au niveau des antioxydants, sont même retrouvées chez des patients avec MC en rémission. Notons également qu'au moment du diagnostic, l'état nutritionnel des patients avec MII est déjà affecté négativement (Griffiths A.M,1999).

L'anémie se rencontre chez plus du tiers des patients avec MII et a un impact majeur sur leur qualité de vie. La cause est souvent multifactorielle, les déficiences en fer, en folate et en vitamine B12 étant communes. Les données de laboratoire permettront aussi de distinguer l'anémie par déficience en fer versus l'anémie de la maladie chronique. La fatigue, symptôme fréquemment rencontré dans ce groupe de patients, est souvent causée par l'anémie. Cette

fatigue peut affecter la qualité de vie des patients comme le font les douleurs abdominales et la diarrhée. Le traitement avec des suppléments de fer par voie orale est limité en raison de la pauvre absorption, de l'intolérance et de l'induction du stress oxydant au site d'inflammation intestinale. Le traitement intraveineux avec une combinaison de fer/sucrose et d'érythropoïétine a toutefois donné des résultats positifs (**Griffiths A.M,1998**).

La plupart des études sur la malnutrition et les MII ont été faites chez des patients hospitalisés et/ou des patients dont la maladie était active. Dans ce cas, il est toutefois difficile de séparer les perturbations métaboliques associées à la malnutrition elle-même et/ou à l'inflammation. La prévalence et le degré de malnutrition sont grandement influencés par l'activité et l'étendue de la maladie (**Kastin D.A,2002**).

5.3. Ostéopénie et ostéoporose

La présence d'ostéopénie et d'ostéoporose est de plus en plus reconnue chez ce groupe de patients. Les taux rapportés en pédiatrie sont élevés, allant jusqu'à 30% des enfants pouvant avoir une densité osseuse réduite. Les causes sont multifactorielles malnutrition, indice de masse corporelle abaissé, déficiences en calcium et vitamine D, activité de la maladie, facteurs hormonaux et génétiques, utilisation de corticostéroïdes (**Kleinrnan R.E,2004**).

5.4. Dépense énergétique

La malnutrition et la perte de poids chez les patients avec MC soulèvent l'interrogation sur leur dépense énergétique au repos (DER). Plusieurs auteurs ont obtenu des résultats contradictoires. Toutefois, les groupes étaient souvent hétérogènes tant au niveau de la variation de l'activité de la maladie que des traitements reçus par les patients. La prednisone peut en effet influencer le métabolisme des différents substrats. Généralement, la DER des patients bien nourris avec MC non active diffère peu de celle des témoins et l'augmentation apparente est plutôt un résultat de leur masse sans graisse plus faible. La DER peut, cependant, excéder la valeur prédite en présence de fièvre et d'infection. De plus, en comparaison avec un groupe de patientes mal nourries avec anorexie nerveuse, les patients avec MC n'adaptent pas leur DER en réponse à leur perte de poids (**Mingrone G et al,1999**). La réduction de la DER est en effet une

réaction biologique normale pour conserver son énergie dans une période de stress (Azcue M et al,1997). La raison de ce manque d'adaptation n'est pas bien comprise, mais la production de cytokines inflammatoires pourrait contribuer à ce phénomène et ainsi augmenter l'état de malnutrition. Au niveau de l'évaluation corporelle, les patients avec MC ont en général une masse adipeuse plus faible que celle des témoins. En ce qui concerne le métabolisme des substrats, il semble clair que l'oxydation des lipides est plus élevée chez les patients avec MC (maladie active ou en rémission) comparativement à celle des sujets contrôles. Ceci pourrait également expliquer pourquoi les patients avec MC ont de la difficulté à maintenir un état nutritionnel adéquat. Capistro et coll, (1992) ont évalué les effets de l'atteinte de la maladie sur les mesures anthropométriques et les caractéristiques métaboliques de patients avec MC en rémission. En dépit de la région atteinte, les patients avec MC avaient une masse adipeuse plus faible et une oxydation des lipides plus élevée comparativement aux sujets contrôles. Les patients avec une atteinte iléale ou iléo-colique avaient une perte de poids plus importante comparativement aux sujets témoins suggérant un risque accru de malnutrition, probablement une conséquence de la malabsorption et des apports moindres (Al-Jaouni R et al,2000).

5.5. Retard de croissance en pédiatrie

La malnutrition chronique se traduit par une détérioration de la croissance linéaire et du développement pubertaire chez les patients pédiatriques, particulièrement chez ceux avec la MC. La maladie inflammatoire survenant tôt à l'adolescence a probablement un impact majeur sur l'état nutritionnel et sur la croissance, car à cette période arrive normalement une accumulation rapide de la masse maigre (Griffiths A.M,204). Le pourcentage d'enfants avec la MC, chez qui la croissance est affectée, varie selon la définition donnée du retard de croissance et selon les populations qui sont étudiées (étude dans un centre de référence tertiaire versus étude basée sur une population plus large). Des pourcentages de l'ordre de 36 à 88% sont rapportés selon les études. Il est néanmoins systématique d'observer que cette détérioration de la croissance se retrouve aussi bien avant que le diagnostic ne soit posé que dans les années subséquentes, et que la taille à l'âge adulte est également souvent compromise. Une taille finale sous le cinquième percentile est rapportée chez 7 à 30% des patients. Wine et coll, (2004) ont montré que la sévérité de la maladie était corrélée avec l'arrêt de croissance, autant pour la taille que pour le poids. (Ballinger A.B et al,2003). Le site de la maladie est toutefois un faible indice prédictible de la perturbation de la croissance. Il est corrélé au retard mais non à l'arrêt de la croissance. Le génotype NOD2 n'est corrélé, quant à lui, ni au retard et ni à l'arrêt de la croissance. Bien que la malnutrition chronique soit un facteur important dans l'établissement

Chapitre V : Etude clinique de la maladie de Crohn

du retard de croissance, l'hypothèse nutritionnelle ne peut tout expliquer. Plus récemment, on a identifié des médiateurs inflammatoires sécrétés par l'intestin enflammé et ayant des effets directs néfastes sur la croissance qui sont indépendants de la malnutrition. En effet des taux élevés de TNF- α auparavant appelé cachectine, produits par les macrophages, expliqueraient en partie l'anorexie rencontrée chez les patients avec MC même asymptomatique. Des niveaux plasmatiques élevés de TNF- α ont été relevés chez des patients avec MII active, particulièrement avec MC colique et Cu. Des niveaux augmentés de cellules sécrétant le TNF- α sont retrouvés dans les muqueuses intestinales enflammées de patients notamment avec MC (**Ballinger A.B et al,2000**). Des études chez l'animal ont également montré que des souris transgéniques avec retard de croissance sur-expriment l'interleukine (IL)-6, amenant une production diminuée des niveaux plasmatiques d'« insulin growth factor-I» (IGF-I) réduisant ainsi la croissance. L'association entre la détérioration de la croissance dans la MC et des niveaux abaissés d'IGF-I est bien reconnue. Plusieurs facteurs en interrelation peuvent influencer les niveaux d'IGF-I la malnutrition, l'effet direct des cytokines, de même que la suppression s'il y a prise chronique de corticostéroïdes. Ballinger et al, utilisant un modèle de rat avec colite induite chimiquement (acide trinitrobenzène sulfonique), ont montré que le niveau plasmatique d'IGF-I était réduit de 35% comparativement à celui des rats témoins (rats en santé et mangeant à volonté). La comparaison avec des rats en santé, cette fois mal nourris, indiquait que la malnutrition comptait pour 53% de la réduction d'IGF-I plasmatique chez les rats avec colite, et que le 47% restant était attribuable à l'inflammation. Dans les MII, la croissance optimale peut donc être atteinte uniquement avec une intervention adéquate touchant la nutrition d'une part et la diminution de l'inflammation de l'autre (**Breese E.J et al,1994**).

Conclusion

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dont l'incidence ne cesse aujourd'hui d'augmenter dans le monde. L'étiologie de cette pathologie est encore mal connue mais semblerait être multifactorielle. La MC résulterait ainsi de plusieurs facteurs comme une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux (le tabac, alimentation, médicaments...) qui est liée à une altération des défenses immunitaires et pour le moment, un mécanisme unique, s'il existe, reste à découvrir permettant d'unifier toutes les hypothèses physiopathologiques, parfois contradictoires, qui ont été proposées. Elle reste une maladie liée à l'industrialisation de la société et qui voit augmenter son incidence depuis plusieurs décennies.

Malgré les nombreuses recherches effectuées dans le domaine, à l'heure actuelle, on ne connaît pas les causes exactes de la MC et il est donc impossible d'assurer aux malades une guérison complète. En effet l'objectif final de la prise en charge est donc d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux malades.

Ces dernières années, aucun traitement aboutissant à une éradication complète de la maladie de Crohn n'est disponible sur le marché. L'avancée des recherches permet aux patients de bénéficier de traitements de plus en plus performants et efficaces mais ces traitements possèdent de nombreux effets indésirables, contre-indications et interactions, c'est notamment le cas des glucocorticoïdes fréquemment utilisés dans le traitement des poussées. Pour cette raison la prise en charge de la MC nécessite une collaboration étroite entre gastro-entérologues et chirurgiens, et doit également inclure d'autres experts (réanimateurs, pathologistes, psychiatres, nutritionnistes, etc.).

Références bibliographique

- 1- **Jaziri A., Elkharras A., Benkada S., et al.**,2004, La maladie de crohn :interet de la TDM, Journal deradiologie,85,9p.
- 2- **Al-Jaouni R., Hébuterne X., Pouget I., Rampal P.**, (2000) Energy metabolism and substrate oxidation in patients with Crohn's disease. Nutrition; 1,6, 173-178p.
- 3- **Ananthkrishnan AN., Khalili H., Higuchi LM., Bao Y., Korzenik JR., Giovannucci EL.**, et al,2012, Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease Gastroenterology,142(3),482–9p.
- 4- **Apotex Inc**, 2018 Monographie de produit: Apo-Méthotrexate.
- 5- **Axford J., Callaghan C.**,2004, Blackwell Science Ltd, Medicine 2nd edition,740-745p.
- 6- **AYmeric J L., et Lefranc G.**, (2009) Immunologie humaine. De Boeck superieur. Bruxelles,Belgique.
- 7- **Azcue M., Rashid M., Griffiths A., Pencharz PB.**,1997, Energy expenditure and body composition in children with Crohn's disease: effect of enteral nutrition and treatment with prednisolone, 41, 203-208p.
- 8- **Backhed, F.**, et al.,(2005, Host-bacterial mutualism in the human intestine, Science, 307(5717), 20p.
- 9- **Baumgart D C., Sandborn W J**,2012,Crohn's disease. *The Lancet*,380, 1590–1605p.
- 10- **Baron JH.**, 2000,Inflammatory bowel disease up to 1932, Mt Sinai J Med,67, 174-189p.
- 11- **Baumgart DC ., Bernstein CN., Abbas Z., Colombel JF.,Day AS., D'Haens G.**, et al., 2011,IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day,Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting, 17(2), 639p.
- 12- **Ballinger AB., Savage MO., Sanderson IR.**, 2003,Delayed puberty associated with inflarnmatory bowel disease, 53 (2), 205p.
- 13- **Ballinger AB., Azooz O., El-Haj T., Poole S., farthing MJG.**,2000, Growth failure occursthrough a decrease in insulin-like factor 1 which is independent of undernutrition in a rat mode of colitis, 46, 694-700p.
- 14- **Bar F.**, et al.,2009,Cell-free supernatants of Escherichia coli Nissle 1917 modulate

Références bibliographique

human colonic motility: evidence from an in vitro organ bath study, *Neurogastroenterol Motil*, 21(5), 7-16-559p.

15- Beaugerie L., Sokol H., 2014, *Fondamentaux de la pathologie digestive*, Elsevier-Masson France, 288p.

16- Bedioui H., Moueilhi L., 2009, *Maladie de Crohn colique compliquée d'une fistule cologastrique et sigmoïdovésicale : diagnostic et prise en charge thérapeutique*. *Presse Med*, 38, 11-14 p.

17- Benedini V., Caporaso N., Corazza GR., et al., 2012, *Burden of Crohn's disease, Economics and quality of life aspects in Italy*, 4, 18-209p.

18- BENOMAR S., 2000, *La maladie de Crohn chez l'enfant*. *Maroc Médical*, 22, 7175p.

19- Beyak, MJ., Vanner S., 2005, *Inflammation-induced hyperexcitability of nociceptive gastrointestinal DRG neurons*, *Neurogastroenterol Motil*, 17(2), 175-186p.

20- Blanchard JF., Bernstein CN., Wajda A., Rawsthorne P., 2002, *Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis*, *Aliment Pharmacol Ther*; 16(1), 51-60 p.

21- Boirivant M., Cossu A., 2012, *Inflammatory Bowel Diseases*. *Oral Dis*, 18, 1-15p.

22- Bharucha AE., 2008, *Lower gastrointestinal functions*, *Neurogastroenterol Motil*, 20, 13-103p.

23- Bressler B., Marshall JK., Bernstein CN., Bitton A., Jones J., Leontiadis GI., et al., 2015, *Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus*, *Gastroenterology*, 148(5), 58p.

24- Breese EJ., et al., 1994, *Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease*, *Gastroenterology*, 106(6), 1455-1466p.

25- Brooker C., 2001, *Le corps humain : Etude, structure et fonction*. Editions Broché, 132p.

26- Bueno L., 2008, *Protease activated receptor a new target for IBS treatment*, *Eur Rev Med Pharmacol*, 12(1), 95-102p.

27- Calkins BM., 1989, *A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease*, *Dig Dis Sci*, 34(12), 54p.

28- Chande N., Tsoulis DJ., MacDonald JK., 2013, *Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease*, *Cochrane database of systematic reviews*.

Références bibliographique

- 29- CHATENOUD L.**,2012, Immunité innée et immunité adaptative ; in Immunologie , 6ème éd, Lavoisier, Paris, 17-54p.
- 30- Colombel JF., Sandborn WJ., Reinisch W., Mantzaris GJ., Kornbluth A., Rachmilewitz D.**,et al.,2010,Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease,New England Journal of Medicine,362(15) ,1383-95p.
- 31- Cope AP., Londei M., Chu NR ., Cohen S ., Elliott MJ., Brennan FM.**, et al., 1994, Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptor/CD3 complex; reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis, The Journal of clinical investigation.,94(2), 60-749p.
- 32- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A.**,2011,Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology,140(6), 1785-1794 p.
- 33- Cosnes J.**, 2004, Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice,Best Pract Res Clin Gastroenterol,18(3),96-481p.
- 34- Date Y.** et al., 2000, A novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans, Endocrinology, 141(11), 4255-61p.
- 35- Delneste Y., Beauvillain C., Jeannin P.**, 2007, Immunité naturelle : structure et fonction des Toll-Like Receptors, Medecine sciences ,23(1) ,67-74p.
- 36- Kappelman D., Moore K., Allen Jeffery K.**, et al., 2013, Recent trends in the prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured US population. Dig DisSci, 58(2) ,519p.
- 37- Mennecier D., Girodeau A., Nizou C.**, et all., 1998, Maladie de crohn:importance du transit du grele, La presse médicale ,24 ,27p.
- 38- Dominguez-Bello MG.**, et al., 2011, Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing, Gastroenterology, 140(6), 1713p.
- 39- Dore J., Corthier G.**, 2010, Le microbiote intestinal humain, *Gastroen Clin Biol*, 34, 7- 16p.
- 40- Dunlop SP., Jenkins D., Spiller RC.**, 2003, Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome, Am J Gastroenterol, 98(7) , 1578-83p.
- 41- Dupre J.**, et al., 1973, Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man, JClin Endocrinol Metab, 37(5), 826p.

Références bibliographique

- 42- Dutta AK., Chacko A.,** 2016, Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol*, 22(3) , 1088p.
- 43- Ferring Inc.,** 2016, Monographie de produit : Budésonide (Cortiment MMX),
- 44- Furness JB.,** 2008, the enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies, *Neurogastroenterol Motil*, 20(1), 32-8p.
- 45- Elazzaoui Z.,** 2012, Les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine, expérience d'un service d'hépatogastro-entérologie du CHU IBN-SINA de Rabat "Cliniquemédicale B". (à propos de 300 cas), Thèse de doctorat d'université, Fès : université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 123p.
- 46- Elkihal L., Benelbarhdadi I., Ajana FZ., et al,** 2006, Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, *Médecine du Maghreb*, Edition électronique, 140, 21-28p.
- 47- Fabre AJ.,** 2014, Les chirurgiens de Padoue, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 13, 50-60p.
- 48- Franchimont D., Vermeir S., et al.,** 2004, Deficient host-bacteria interactions, inflammatory bowel disease. The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis, *Gastroenterology*, 126, 987-992p.
- 49- Geary RB, Richardson A, Frampton CM et al.,** 2006, High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study, *Inflamm Bowel Dis*, 12(10), 936-43p.
- 50- Geerling BJ., Stockbrügger RW., Brummer M.,** 1999, Nutrition and inflammatory bowel disease: an update, *Scand J Gastroenterol*, 34, 95-105p.
- 51- Geboes K., Collins S.,** 1998, Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis, *Neurogastroenterol Motil*; 10(3), 189-202p.
- 52- Gismera CS., Aladren BS.,** 2008, Inflammatory bowel diseases: a disease(s) of modern times. Is incidence still increasing, *World J Gastroenterol*, 14(36), 5491p.
- 53- Gkouskou K., Deligianni C., Tsatsanis C., Eliopoulos AG.,** 2014, The gut microbiota in mouse models of inflammatory bowel disease, *Front Cell Infect Microbiol*, 4:28p.
- 54- Griffiths AM.,** 2004, Specificities of inflammatory bowel disease in childhood, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18 (3), 509-523p.
- 55- Godeau P., Herson S., Piette JC., et al.** 2004, *Traité de Médecine*, Quatrième édition Paris : Médecine-science Flammarion, 1415-1422p.
- 56- Goebes K.,** 1999, Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies

Références bibliographique

inflammatoirescoliques chroniques idiopathiques (MICI), *Acta Endoscopica*, 29(3).

57- Shutz G., 2003, Imagerie de sténoses chroniques de l'intestin grêle, *EMC*, 10, 33-330p.

58- Gutniak M., et al., 1992, Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 326(20), 1316-22p.

59- Guyton AC., 2006, *Textbook of Medical Physiology*. Eleventh Edition Ed.

60- Harper PH., et al., 1985, Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis, 26(3), 279p.

61- Haskey N., Gibson D., 2017, An Examination of Diet for the Maintenance of Remission in Inflammatory Bowel Disease, *Nutrients*, 9(3), 259p.

62- Heuschkel R., Walker-Smith JA., 2003, Inflammatory bowel diseases In *Nutrition in Pediatrics. Basic Science and Clinical Applications*. Kaminon Ontario, BC Decker Inc, 635-652p.

63- Hooper LV., Gordon JI., 2001, Commensal host-bacterial relationships in the gut, *Science*, 292, 1115p.

63- Hisamatsu T., Kanai T., Mikami Y., Yoneno K., Matsuoka K., 2013, Hibi T Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Pharmacol Ther*, 137, 283-287p.

64- Hughes KR., Sablitzky F., Mahida YR., 2011, Expression profiling of Wnt family of genes in normal and inflammatory bowel disease primary human intestinal myofibroblasts and normal human colonic crypt epithelial cells, *Inflamm Bow Dis*, 17, 213- 220p.

65- Hugot JP., 2002, Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn, *Gastroenterol Clin et Bio*, 26, 13-15p.

66- Hou JK., Abraham B., El Serag H., 2011, Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature, *Am J Gastroenterol*, 106(4), 563p.

67- Janssen Inc., 2020, Health Canada Approves New Indication for STELARA® (ustekinumab) for the Treatment of Adults with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis.

68- Jeejeebhoy KN., 2002, Clinical nutrition: 6 Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease, *CMAJ*, 166 (7).

69- JESS T., WINTHER KV., MUNKHOLM P., 2002, Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County,

Références bibliographique

Denmark,

Gastroenterology, 122, 1808-1814p.

70- BILIARD JS., 2003, L'échographie dans la maladie de crohn, EMC ,43p.

71- Krok KL., Lichtenstein GR., 200, Nutrition in Crohn disease, CUIT Opin Gastroenterol , 19, 48-153p.

72- Kastin DA., Buchman AL., 2002, Malnutrition and gastrointestinal disease, Curr OpinClin Nutr Metab Carev, 5, 699-706p.

73- Kaistha A., Levine J., 2014, Inflammatory Bowel Disease: The Classic GastrointestinalAutoimmune Disease, Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care, 44, 328-334p.

74- Kleinrnan RE., et all., 2004, utrition support for pediatric patients with inflammatorybowel disease: a clinical report of the north arnerican society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 39(1), 15-27p.

75- Khor B., Gardet A., Xavier RJ., 2011, Genetics and pathogenesis of inflammatory boweldisease, Nature, 474(7351), 307-317p.

76- Kostic AD., Ramnik JX., Gevers D., 2014, The microbiome in inflammatory bowel disease:current status and the future ahead, *Gastroenterol*, 146, 1489-1499p.

77- Louis E ., Marteau P., 2010, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, RueilMalmaison: Doin éditeursa, 304p.

78- Manichanh C., Rigottier- Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., et all, 2006, Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach, 55(2), 205p.

79- Marcon R., Claudino RF., Dutra RC., Bento AF., Schmidt EC., Bouzon ZL.,et all., 2013, Exacerbation of DSS- induced colitis in mice lacking kinin B (1) receptors through compensatory up- regulation of kinin B (2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis, British journal of pharmacology, 168(2), 389- 40p.

80- Marteau P ., Allez M., Jian R., 2013, Maladie de Crohn, EMC V Traité Médecine AKOS, 8(2), 1-8p.

81- Boudiaf M.,Soyer P.,Rymer R., 2004 Examens morphologiques aucours des MICI *Gastroenterol Clin Biol*, 28p.

82- Medarhri J., Elounani M., Echarrab M., et all., 2001, Maladie de crohn : Chirurgie en urgence, Médecine du Maghreb, 90p.

83- Médart J., 2005, Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et

Références bibliographique

curative, Bruxelles: De Boeck, 278p.

84- Mingrone G., et al., 1999, Elevated diet-induced thermogenesis and lipid oxidation rate in Crohn disease, *Am J Clin Nutr* ,69, 325-330p.

85- Molodecky NA., Soon IS., Rabi DM., et al., 2012, Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, based on a systematic review, *Gastroenterology*, 142(1),46-54p.

86- Mowat AM., 2003, Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens, *Nature Reviews of Immunology*, 3(4), 331-341p.

87- Raynal M., Aziz L., Lewin M., 2008, Imagerie postopératoire de la maladie de Crohn, *Journal de radiologie* ,98,1551p.

88- Nagaya N., et al., 2001, Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in Healthy volunteers, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* , 280(5), 1483-7p.

89- Nagao-Kitamoto H., Kamada N., 2017, Host-microbial Crosstalk in Inflammatory Bowel Disease, *Immune Netw*, 17(1), 1–12p.

90- Nancey S., Hacini F., Durand PY., Milhau N., Kalserlian D., Flourie B., 2008, Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, *Hépatogastro*, 15, 33-41p.

91- Netter FH., 1979, Digestive System Part II Lower digestive Tract, In the Ciba Collection of Medical Illustrations, New-York, N.Y. Ciba Pharmaceutical Company, 143p.

92- Neurath MF., 2012, Animal models of inflammatory bowel diseases : Illuminating the pathogenesis of colitis, ileitis and cancer, *Dig dis*, 30(1), 91-94p.

93- Panaccione R., Steinhart AH., Bressler B., Khanna R., Marshall JK., Targownik L., et al., 2019, Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease, *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2(3), 1-34p.

94- Pearson DC., May GR., Fick GH., Sutherland LR., 1995, Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease: a meta-analysis, *Annals of internal medicine*, 123(2), 132-42p.

95- Enneifer R., Ouka A., Kchaou A., Belhadj N., et al., 2009, Abcès de psoas révélant une maladie de Crohn, *La Tunisie Médicale*, 87-5p.

96- Revillard J P., 200, Immunologie, De book supérieur, Bruxelles ,227p.

97- Rouabeh S., Chirouf KH., Coulibaly B., 1945, Effet des polysaccharides extraits d'*Anacyclus pyrethrum* sur l'inflammation intestinale, *Immunologie appliquée*,

Références bibliographique

Université.

- 98- Rogler G.**, 2013, The History and Philosophy of Inflammatory Bowel Disease, *Dig dis*, 31, 270-277p.
- 99- Rowe WA., Lichtenstein GR.**, 2012, Inflammatory bowel diseases.
- 100- Sanders KM., Koh SD., Ward SM.**, 2006, Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract, *Annu Rev Physiol*, 68, 307p.
- 101- SEKSIK P.**, 2010, Microbiote intestinale et MICI, *Gastroen Clin Biol*, 34, 48-55p.
- 102- Stevens A., Lowe J., Young B.** 2004 Anatomie pathologique atlas the wheater, Bruxelles-Belgique, De Boeck Supérieur, 10-25p.
- Ⓕ Souhami RL., Moxham J.**, 1997, Textbook of medicine, London:Churchill livingstone , 600- 604p.
- Ⓖ Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M.**, et al., 2002, Mucosal flora in inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, 122(1), 44–54p.
- Ⓗ Tazoe, H.**, et al., 2008, Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions, *J Physiol Pharmacol*, 251p.
- Ⓙ Tamboli CP., Neut C., Desreumaux P., Colombel JF.**, 2004, Dysbiosis in inflammatory bowel disease, 53, 1-4p.
- Ⓜ Theivanthiran B., Batra S., Balamayooran G., Cai S., Kobayashi K., Flavell RA.**, et al., 2012, NOD2 signaling contributes to host defense in the lungs against *Escherichia coli* infection, *Infect Immun*, 80(7), 2558–69p.
- Ⓝ Tomasello G., Mazzola M., Leone A., Sinagra E., Zummo G.**, et al., 2016, Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases, *Biomed Pap*, 160(4), 461–6p.
- Ⓞ Roth T., Zimmer G., Tschantz P.**, 2000, Maladie de Crohn appendiculaire, *Ann Chir*, 125, 665-7p.
- Ⓟ Viazis N.**, 2006, Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases, *ANNALS OF GASTROENTEROLOGY*, 19, 155-157p.
- Ⓠ Victoria CR., Sasaki LY.**, 2009, Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil *Arq Gastroenterol*, 46(1), 5-20p.
- 112- Vicari F.**, 2000, De Barrett à Zollinger-Ellison: Quelques cas historiques en gastroentérologie, Édition ALN ,58p.
- 113- Volante M.**, et al., 2002, Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors, *J Clin Endocrinol Metab*,

Références bibliographique

87(3), 1300-8p.

114- Weill B., Battaux F., 2003, Immunopathologie et réactions inflammatoires, BruxellesBelgique : De Boeck Supérieur, 12-23-71p.

115- Wallace LK, Zheng BL, Kanasawa Y, Shih DQ., 2014, Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 20(1), 6-21p.

116- Wheater PR., 2000, Wheater's Functional Histology, A Text and colour Atlas, DeBoeckUniversité.

117- Wood JD., 2006, Integrative functions of the enteric nervous system,

119- Teton X., Alves A., 2007, Sténose iléale *Gastroenterol Clin Biol*, 31, 387-392p.

120- Panis Y., 2002, Traitement chirurgical de la maladie de crohn *Ann Chir*, 127, 9-18p.

121- Zhang W., Hui KY., et al., 2013, Extended haplotype association study in Crohn's disease identifies a novel, Ashkenazi Jewish-specific missense mutation in the NF- κ B pathway gene, HEATR3, *Genes Immun*, 14, 310-316p.

122- Zhou Y, Zhi F., 2016, Lower Level of Bacteroides in the Gut Microbiota Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis, *BioMed Res Int*.

Références bibliographiques

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires chroniques de la paroi du tube digestif. Elles regroupent essentiellement trois entités à savoir la Maladie de Crohn (MC), la Recto-Colite Hémorragique (RCH) et les Colites indéterminées (CI). De par leur similitude clinique, biologique et épidémiologique, voire même évolutive, les MICI sont mises sous un même cadre nosologique. Cependant, les avancées physiopathologiques et diagnostiques nous permettent de les différencier sans grand mal.

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique, cette pathologie inflammatoire transmurale auto-immune idiopathique peut toucher n'importe quel segment du tube digestif et ce, de la bouche à l'anus. Les symptômes classiques rencontrés et ce dans tous les groupes d'âge, sont principalement les douleurs abdominales, la diarrhée, une perte d'appétit et de poids. Ainsi une malnutrition chronique et le retard de croissance se rencontrent chez plus de la moitié des patients au moment du diagnostic. La cause de la maladie de Crohn reste inconnue, mais les progrès de la médecine permettent de s'orienter vers l'existence de facteurs environnementaux (tabac, alimentation) et favorisants (infections, flores) qui, sur un terrain génétiquement prédisposé, vont entraîner une cascade de réactions immunitaires qui va aboutir à l'apparition de la maladie.

Le traitement de la maladie de Crohn se fait à l'aide de médicaments destinés à diminuer l'activité du système immunitaire : anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. La prise d'un traitement d'entretien en dehors des poussées permet de mieux contrôler la maladie et d'éviter d'éventuelles complications. Le traitement de la maladie de Crohn peut également mettre en œuvre des mesures chirurgicales qui consistent à enlever la partie de l'intestin à l'origine des complications, de traiter les abcès ou de supprimer les fistules.

Abstract

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disease of the digestive tract wall. They mainly comprise three entities: Crohn's Disease (CD), Ulcerative Colitis (RCH) and Undetermined Colitis (CI). Due to their clinical, biological and epidemiological similarity, even evolutionary, IBD are placed under the same nosological framework. However, the pathophysiological and diagnostic advances allow us to differentiate them without great harm.

Crohn's disease (CD) is a chronic, and incurable, disease. It is an idiopathic autoimmune transmural inflammatory pathology that can affect any segment of the digestive tract from the mouth to the anus. The classic symptoms encountered in all age groups are mainly abdominal pain, diarrhea, loss of appetite and weight loss. For this, chronic malnutrition and stunting occur in more than half of patients at the time of diagnosis. The cause of Crohn's disease remains unknown, but advances in medicine are making it possible to move towards the existence of environmental factors (tobacco, food) and favouring factors (infections, flores) which, on a genetically predisposed ground, will lead to a cascade of immune reactions that will lead to the onset of the disease.

Crohn's disease is treated with drugs designed to reduce the activity of the immune system: anti-inflammatory drugs and immunosuppressants. Taking maintenance treatment outside of flare-ups helps to better control the disease and avoid possible complications. Treatment for Crohn's disease may also include surgical measures that involve removing the part of the intestine that causes complications, treating abscesses, or removing fistulas.