

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université « Dr. Moulay Tahar » de Saïda**  
**FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

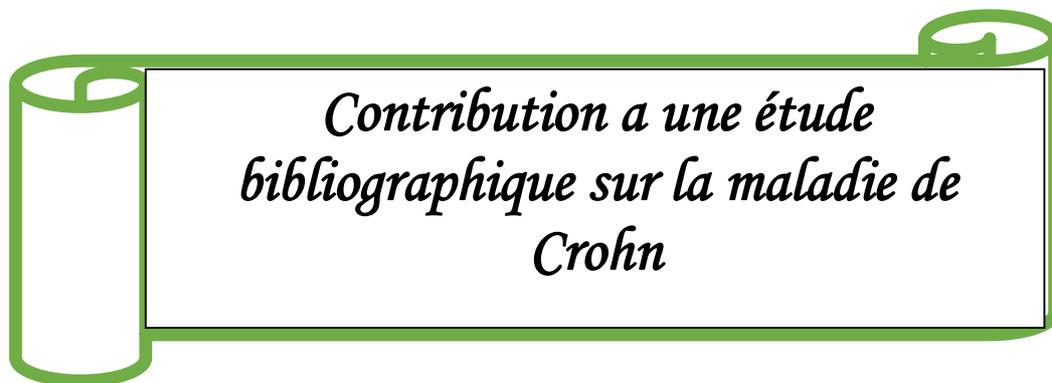


**Mémoire de fin d'étude**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie**  
**Spécialité: Biochimie**

**Présenté par:**

*Mlle: BOUCENNA Somia et Mlle AISSAOUI Ilham*

**Thème:**



**Soutenu le /07/2021 Devant la commission du jury, composée par**

<b>Président</b>	Mr. TERESS. M	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda
<b>Promotrice</b>	Mr. AMMAM. A	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda
<b>Examineur</b>	Mme CHALANE. F	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda

**Année Universitaire: 2020/2021**

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université « Dr. Moulay Tahar » de Saïda**  
**FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

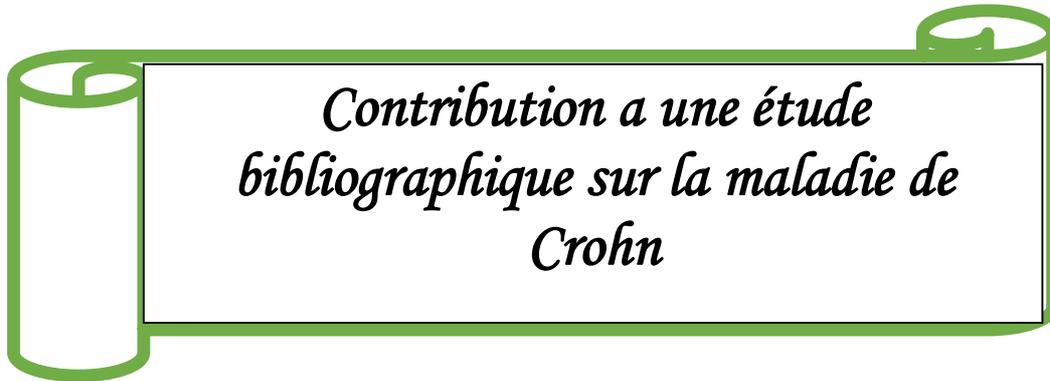


**Mémoire de fin d'étude**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie**  
**Spécialité: Biochimie**

**Présenté par:**

*Mlle: BOUCENNA Somia et Mlle AISSAOUI Ilham*

**Thème:**



**Soutenu le /07/2021 Devant la commission du jury, composée par**

<b>Président</b>	Mr. TERESS. M	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda
<b>Promotrice</b>	Mr. AMMAM. A	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda
<b>Examineur</b>	Mme CHALANE. F	M.C.A Université Dr. Tahar Moulay de Saïda

**Année Universitaire: 2020/2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# *Remerciement*

*Nous remercions le DIEU, le tout puissant de nous avoir accordé la santé et le courage pour accomplir ce modeste travail.*

*Au terme de ce travail, Nous sommes reconnaissantes à notre encadreur Monsieur «Ammam Abdelkader » et nous lui offrons un grand respect et l'appréciation, et nous tenons à le remercier pour son aide, sa disponibilité de tout les instants pour ses orientations et ses précieux conseils qu'il nous a prodigués tout ou long de notre travail de recherche.*

*Nos remerciements anticipés vont également aux membres du jury :*

*Monsieur le président Mr :Baroukch abd el karim et Mme qui nous a fait l'honneur de présider notre jury*

*A la fin, on présente nos remerciements à toutes les personnes qui ont rendu possible la présente étude qui ont contribué à son élaboration sous quelque forme que ce soit.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail d'abord*

*A mes **parents** à qui exprimer mon amour*

*A mes sœurs **WARDA, Ikram, RACHIDA, KHADIJA** et mes  
frères **Khaled, Mohamed***

*A toutes les personnes que j'aimées*

*Aux familles **BOUCENNA** et **HADJI***

*A tous mes amies*

*A toute la promotion de biologie Master II 2021*

***SOUMIA***

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail d'abord*

*A mes **parents** à qui exprimer mon amour*

*A mes sœurs **Rania et Halima, noucha**, mes frères, **Nasser al***

***Dinne, Mohamed***

*A toutes les personnes que j'aimées*

*Aux familles **AISSAOUI et OUELD KADA ,AHTABI***

*A tous mes amies.*

*A toute la promotion de biologie Master II 2021*

**ILHAM**

# TABLE DES MATIERES

Dédicace	
Remerciements	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Table des abréviations	
Introduction générale.....	2
<b><i>Chapitre I : épidémiologie et évolution de la maladie</i></b>	
1.1 L’historique de la maladie de crhon .....	5
1.2 Epidémiologie descriptive.....	6
1.2.1 Sexe.....	9
1.2.2 Âge.....	9
1-3 L’évolution de la maladie de crhon .....	10
<b><i>Chapitre II : physiopathologie de la maladie de Crohn</i></b>	
2-1 rappels sur l’anatomie de tube digestive.....	12
2-2 les causes distales .....	13
2-2-1 Les facteurs environnementaux.....	13
2-2-1-1 L’alimentations et l’hygiène domestique.....	13
2-2-1-2 Facteur de tabac.....	14
2-2-1-3 L’appendicectomie.....	14
2-2-2 Les Facteurs génétiques .....	15
2-2-2-1 Gène NOD2/CARD15.....	15
2-3 les Causes proximales.....	17
2-3-1 Microbiote intestinale.....	17
2-3-2 Barrières épithéliales.....	19
2-3-3 Immunité innée.....	20
2-3-4 Immunités adaptatives.....	22
2-3-4-1 Voie des TCRs.....	24

2-3-4-2 Voie des BCRs.....	25
----------------------------	----

### **Chapitre III : les symptômes de la maladie**

3-1 Les manifestations générales.....	29
3-2 les manifestations digestives .....	29
3-4 les manifestations extra-digestives.....	29
3-4-1 Les manifestations oculaires.....	29
3-4-2 Les manifestations cutané-muqueuses .....	30
3-4-3 Les manifestations respiratoires.....	30
3-4-4 Les manifestations thromboemboliques.....	31
3-4-5 Les manifestations rénales et gynécologiques .....	31
3-4-6 Les manifestations hépato-biliaires et pancréatiques.....	31

### **Chapitre IV : le diagnostique de la maladie de crhon**

4-1 cliniques.....	33
4-2 Endoscopies .....	33
4-2-1 La gastroscopie.....	35
4-2-2 L'entéroscopie par vidéocapsule.....	35
4-2-3 L'entéroscopie par double-ballonnet.....	35
4-3 Examens biologiques.....	35
4-3-1 Bilan biologique standard.....	35
4-3-2 Bilans complémentaires.....	36
4-3-3- Examens bactériologiques et parasitologiques.....	36
4-3-4-Recherche de marqueurs sérologiques.....	36
4-4 IRM.....	37
4-5 Scanner.....	38
4-6 Vidéo-capsule.....	39
4-7 Échographie .....	40

### **Chapitre V : traitement de maladie de crhon**

5-1 Traitement médical.....	42
5-1-1-1 Les anti-inflammatoires .....	43
5-1-1-1 Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) .....	43
5-1-1-2 Les corticoïdes .....	45
5-1-1-3 Molécules actives d'origine végétales à effets anti inflammatoire intestinale	46

5-1-2 Les immunosuppresseurs .....	46
5-1-3 Les immunomodulateurs .....	48
5-1-4 Les antibiotiques .....	49
5-1-5 Autres médicaments .....	49
5-2 Traitement chirurgical.....	50

## ***Chapitre VI : les complications de la maladie et suivi médical***

6-1 les complications de la maladie de crhon .....	52
6-1-1 Lésions ano-périnéales.....	52
6-1-2 Cancers .....	56
6-1-3 La dénutrition .....	57
6-2 Suivi médical.....	57

## ***Chapitre VII: la vie quotidienne et prévention de la maladie***

7-1 La maladie de crhon et vie quotidienne .....	60
7-1-1 L'arrêt du tabac est capital .....	60
7-1-2 L'alimentation en cas de maladie de Crohn.....	60
7-2 Prévention de la maladie de crhon .....	60
7-2-2 Conseils à administrer.....	62
Conclusion général.....	66
Référence bibliographique.....	68
Résumé	

## La liste des figures

**Figure 1 :** incidence mondiale de MC.

**Figure 2 :** Prévalence des MICI dans le monde.

**Figure 3 :** Représentation schématique de la physiopathologie de la MC.

**Figure 4 :** le système digestif simplifié.

**Figure 5 :** NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn.

**Figure 6 :** Représentation schématique de la protéine Card15/Nod2.

**Figure 7 :** Principales fonctions du microbiote intestinal

**Figure 8 :** Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale d'après Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Médecine/sciences

**Figure 9 :** La voie biologique NFκB.

**Figure 10 :** Système immunitaire intestinal dans la maladie de Crohn.

**Figure 11 :** Photographie du segment antérieur d'un patient de notre série montrant une conjonctivite granulomateuse.

**Figure 12:** pyoderma gangrenosum.

**Figure 13:** Ulcérations coliques au cours d'une maladie de Crohn.

**Figure 14:** Algorithme d'utilisation de biomarqueurs pour aider au diagnostic différentiel d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique.

**Figure 15 :** aspect radiologique (IRM) d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal.

**Figure 16 :** Scanner représentant un phlegmon au niveau de la fosse iliaque droite (entouré par un cercle) compliquant une poussée inflammatoire de la maladie.

**Figure 17 :** Hypervascularisation digestive d'un sujet atteint de MC observée à l'échographie Doppler

**Figure 18:** Mécanisme d'action de 5-ASA sur le récepteur gamma des proliférateurs du peroxydome (PPAR-γ).

**Figure 19 :** Mécanisme d'action de l'Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP).

**Figure 20:** Les complications de la MC.

**Figure 21:** Lésions ano-périnéales.

**Figure 22:** Ulcération anale.

**Figure 23:** Marisque sentinelle de fissure mécanique.

**Figure 24:** Marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC.

**Figure 25 :** Abscès de la MC.

**Figure 26 :** Sténose anorectale de la MC.

**Figure 27 :** Fistule anale retrouvée chez un sujet atteint de MC.

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Tableau 1: Liste des aliments autorisés et à éviter au cours d'un régime sans résidu

# Liste Des ABREVIATION

ADN: Acide Désoxyribonucléique  
AFA : Association François Aupetit  
AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens  
ANCA : les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles  
5-ASA : l'acide 5-aminosalicylique  
ASCA : Des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae  
AZA : Azathioprine  
BCRs : récepteur des cellules B (*B-cell receptor*)  
BCL-10: B-cell lymphoma/leukemia 10  
CARD 15: caspase recruitment domain-containing protein 15  
CARMA1: *Caspase recruitment domain-containing protein 11*  
CD: cluster of différenciation  
CRP: C - reactive protein  
DRIP: D3-receptor interacting protéine  
EPIMAD : étude prospective d'incidence des MICI dans le Nord-Ouest de la France  
HAS : Haute Autorité de Santé  
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale  
InVS : Institut de Veille Sanitaire  
IBD1 : inflammatory bowel disease  
I $\kappa$ B : I $\kappa$ B, inhibiteur de NF $\kappa$ B  
IKK : I $\kappa$ B kinase  
IL : Interleukine  
Ig : immunoglobuline.  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
LPS: Les lipopolysaccharides  
LAP: lésions anopérinéales  
MALT1 : Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1  
MC: Maladie de Crohn  
MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

MDP: muramyl dipeptide

MICI : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales

MKK : protéine kinase activée par un mitogène

6-MP : 6-mercaptopurine

MTX : le méthotrexate

MUC2 : mucines sont des macromolécules recouvrant les cellules en contact avec le milieu extérieur et protégeant les épithéliums contre toutes sortes d'agressions d'origine endogène ou exogène (sucs digestifs, micro-organismes, polluants, toxines...).

NAT-1 : la N-acidol transferase-1

NFKB: Nuclear factor-kappa B

NKT : population de LT spécialises exprimant un récepteur T-TCR- a répertoire restreint, reconnaissant des antigènes lipidiques présentes par le récepteur CD1d et exprimant des récepteurs NK)

NKGD2: Natural Killer Group 2

NOD: Nucleotide-binding oligomerization domain containing

ONU : L'Organisation des Nations Unies

PRR: Pattern Recognition Receptor

PKC : protéine kinase C

PLC : phospholipase C

PGE : prostaglandines

PPAR- $\gamma$ : le récepteur gamma des proliférateurs du peroxyosome

PPRE: peroxisome proliferator activated receptor gamma response element

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

TCRs : TCR, récepteur des cellules T (*T-cell receptor*)

TGF $\beta$ : Transforming growth factor

TGN: 6-thioguanine nucléotides

TH1: T helper 1 (lymphocyte T auxiliaire).

TLR: Toll like Receptors

TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ .

TRAF: tumor necrosis factor associated protein

Treg = lymphocytes T naturellement régulateurs

VS : Vitesse de sédimentation

---

# *Introduction générale*

---

# Introduction générale

---

## **Introduction**

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif. 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 douleur abdominale. Ce phénomène aigu est compensé par des périodes de rémission de durées variables lors desquelles l'état clinique du patient est amélioré. (ALICE M 2014)

Depuis plusieurs décennies, l'incidence de la MC est en constante augmentation dans les pays développés. A l'heure actuelle, en France, on considère qu'il y a environ 60 000 personnes atteintes par cette pathologie. Malgré cela, son étiologie est mal connue à ce jour, même si certains facteurs de risque ont pu être mis en évidence. (ALICE M 2014)

L'évolution imprévisible de la MC et ses répercussions, physiques et psychologiques, en font une maladie particulièrement difficile à gérer pour les malades, d'autant plus qu'elle touche le plus souvent des jeunes adultes.

Dans ce contexte, le diagnostic et la prise en charge de la MC doivent faire intervenir une équipe pluridisciplinaire composée de différents professionnels de santé (médecins généralistes, gastro-entérologues, autres spécialistes, infirmiers, pharmaciens...). (Pierre-Lucas D. 2012)

Cette maladie est souvent diagnostiquée vers l'âge de 20 ans. Cependant la population pédiatrique et les personnes plus âgées sont également atteintes par cette maladie. Cette maladie est présente principalement dans les pays industrialisés. Plus de 200 millions de personnes sont atteintes de MC en Amérique du Nord et en Europe. Les pays émergents d'Amérique latine notamment commencent à voir augmenter leurs valeurs épidémiologiques, du fait de leur industrialisation.

De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel de la maladie de Crohn repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps

anti-TNF $\alpha$  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

## *Introduction générale*

---

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.

(Pierre-Lucas D. 2012)

---

# *CHAPITRE I*

## *Epidémiologie et évolution de la maladie*

---

## *Chapitre 1 : Épidémiologie et évolution de la maladie*

### **1-1 L'historique de la maladie de Crohn**

Les syndromes de la maladie de Crohn furent décrits pour la première fois par Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) à partir de l'étude d'un sujet de 20 ans présentant des diarrhées chroniques parfois sanglantes et des douleurs abdominales qui finit par mourir d'une perforation de l'iléon terminal.

La maladie a été réellement décrite pour la première fois en 1932 à New York par le gastro-entérologue Burrill Bernard Crohn avec Leon Ginzburg et Gordon D. Oppenheimer qui publièrent un article de quatorze cas d'iléite terminale.

Le nom de Crohn est attribué à cette pathologie, car les noms des trois auteurs ont été classés par ordre alphabétique et non pas parce que Docteur Crohn a plus participé que les deux derniers dans la description de cette maladie.

Au départ, ils pensaient que la MC ne touchait que l'iléon (organe correspondant à la troisième et dernière partie de l'intestin grêle). De plus, elle était confondue avec la tuberculose intestinale dans la mesure où les signes cliniques (fièvre diarrhée, amaigrissement) et l'examen des ganglions de l'intestin opéré faisaient penser à cette maladie qui était très fréquente durant cette époque. La différence entre les deux réside en l'absence de tuberculose pulmonaire et de bacille tuberculeux. **(Nader A.2019)**

Par la suite, des chercheurs anglais tels Morson et Lockhart-Mummery ont vers les années 1960 démontré que la maladie de Crohn pouvait aussi attaquer l'oesophage, l'anus.

En effet, des granulomes giganto-cellulaires ont été trouvés dans les lésions anales de patients touchés par la maladie. C'est à partir de cette époque que la MC a été réellement considérée comme une MICI **(Nader A.2019)**

# Chapitre 1 : Épidémiologie et évolution de la maladie

## 1-2 Épidémiologie descriptive

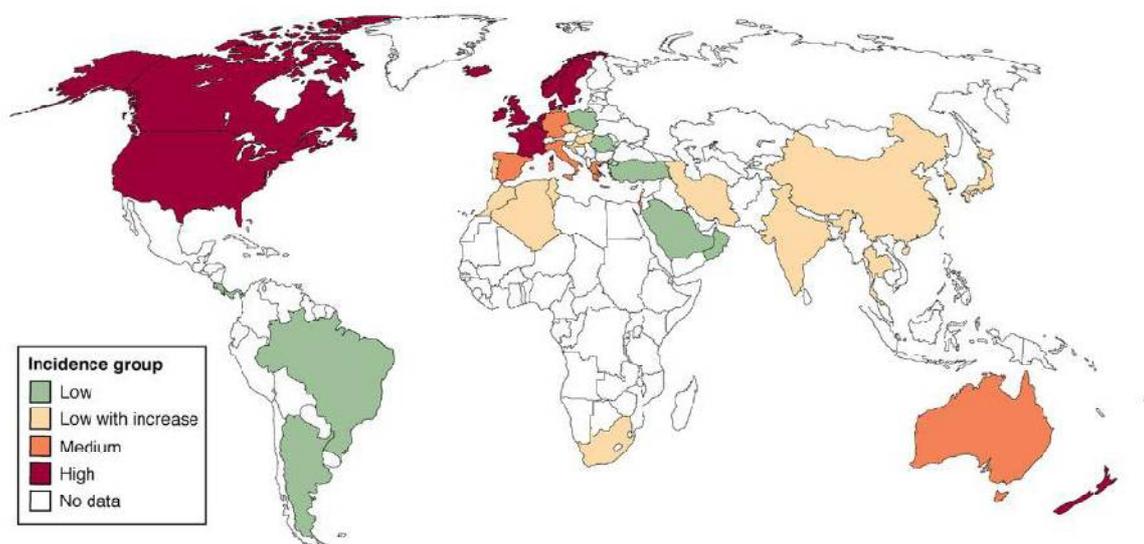
La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du système digestif qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises douleurs abdominales et de diarrhée, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Fatigue, perte de poids et même dénutrition peuvent survenir si aucun traitement n'est entrepris.

Dans certains cas, des symptômes non digestifs, qui touchent la peau, les articulations ou les yeux peuvent être associés à la maladie.

En cas de maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Mais le plus souvent, elle s'installe à la jonction de l'intestin grêle et du côlon (gros intestin) (BENLADGHEM S.2014)

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adolescent et de l'adulte jeune, mais un deuxième pic de moindre importance est décrit autour de 50 à 60 ans

La cause de la maladie de Crohn n'étant pas totalement élucidée, l'étude de l'épidémiologie permet d'obtenir des informations supplémentaires sur les étiologies possibles (Audrey, 2019)



**Figure 1: incidence mondiale de MC (Cosnes et al. 2011)**

A l'échelle du monde, la fréquence de la maladie de Crohn est supérieure dans les pays du Nord et les pays industrialisés que dans les pays du Sud. On note cependant une augmentation de la fréquence dans les pays émergent, c'est-à-dire les pays profitant de l'industrialisation et de l'occidentalisation pour changer de mode de vie et d'environnement. (Cosnes et al. 2011)

## *Chapitre 1 : Épidémiologie et évolution de la maladie*

En Amérique du Nord, après une forte augmentation la fréquence tendrait plutôt à être stable. On compte ainsi 600 000 personnes atteintes. L'incidence (nombre de nouveaux cas rapporté à la population totale) est de 3,5 à 15,6, et la prévalence (nombre de cas au sein d'une population) est de 44 à 198 pour 100 000 habitants. (Audrey, 2019)

En Asie et Océanie, on note une émergence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'incidence et la prévalence restent inférieures aux pays du Nord et de l'occident mais l'augmentation des cas est plus rapide d'un facteur 2,7. L'occidentalisation du style de vie comme la modification du régime alimentaire, la consommation de tabac et l'industrialisation, la pollution seraient autant de facteurs qui permettraient d'expliquer l'augmentation du nombre de cas au niveau mondial. (Louis et Marteau, 2010). C'est notamment le cas dans le sud de l'Inde, où la maladie de Crohn n'était pas connue avant la mondialisation. Il faut cependant nuancer ces propos, cela peut s'expliquer aussi avec l'amélioration des conditions sanitaires et du système de santé, en effet le nombre de cas découvert a augmenté car la population a davantage accès à un système de soins efficace et de qualité, on peut donc aussi penser qu'avant la maladie de Crohn était sous-diagnostiquée. Au Japon et en Corée, le système de santé est plus ou moins similaire à celui retrouvé en Europe et en Amérique du Nord, le nombre de cas a été multiplié par 3 depuis 1990.

L'incidence de la maladie de Crohn reste faible en Australie et en Nouvelle-Zélande.

En Afrique, devant le nombre de pathologies intestinales (colites, tuberculoses intestinales...) et un système de soins médiocre, les données ne sont pas exploitables.

En Amérique du Sud, les chiffres du Panama et de l'Argentine montrent que la maladie de Crohn est presque inexistante.

On note donc une incidence hétérogène à travers le monde qui semble surtout augmenter dans les pays émergents, ouvert à l'occidentalisation et la mondialisation, ceci en parallèle de l'amélioration des conditions de vie de la population et d'un meilleur accès aux soins. Dans les pays du Nord, après une longue période d'augmentation de l'incidence, on note une stabilisation du nombre de nouveaux cas par an. (Audrey, 2019)

En Europe, le nombre de nouveaux cas par an est compris entre 2800 et 42 800. On compte environ 850 000 personnes atteintes. (Louis et Marteau, 2010).

En Europe aussi un gradient Nord / Sud a été observé, en effet d'après une étude de 1996, les incidences les plus fortes ont été retrouvées en France et aux Pays-Bas et la plus basse incidence a été retrouvée en Grèce. Il existe 80% de cas de maladie de Crohn en Europe du Nord qu'en Europe du Sud. (Louis et Marteau, 2010).

## *Chapitre 1 : Epidémiologie et évolution de la maladie*

L'évolution a été très spectaculaire passant d'un facteur 1 à un facteur 10 entre les années 1950 et 1980, cependant, aujourd'hui on note plutôt une stabilisation des chiffres, en corrélation avec les facteurs de l'environnement. (Louis et Marteau, 2010).

En France les premières données collectées remontent à 1980, par une étude menée par l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) dans le Nord Ouest de la France, a permis l'enregistrement de 20 ans de données montrant alors une incidence plus élevée en France que dans les autres pays d'Europe.( Louis et Marteau, 2010).

Il est à noter l'existence sur le territoire français d'un gradient Nord Sud, l'incidence est plus importante dans le Nord que dans le Sud de la France. (Audrey, 2019)

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, 49.105/an et une prévalence de 22,35.105 dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles (BENLADGHEM S. 2014)

Une des hypothèses émises pour expliquer la différence d'incidence entre les pays développés et en voie de développement est « l'hypothèse de l'hygiène ».

Selon cette hypothèse les personnes qui ont été moins exposées à des infections dans l'enfance ou à des conditions sanitaires insalubres ont tendance à perdre les organismes potentiellement « bienveillants » ou qui favorisent le développement des cellules T régulatrices ; ou bien leur système immunitaire ne développe pas une réponse immune suffisamment étendue faute d'avoir été exposés à des Organismes nocifs. De telles personnes ont une incidence plus élevée de maladies immunitaires chroniques, y compris les MICI. (BENLADGHEM S. 2014)

## Chapitre 1 : Épidémiologie et évolution de la maladie

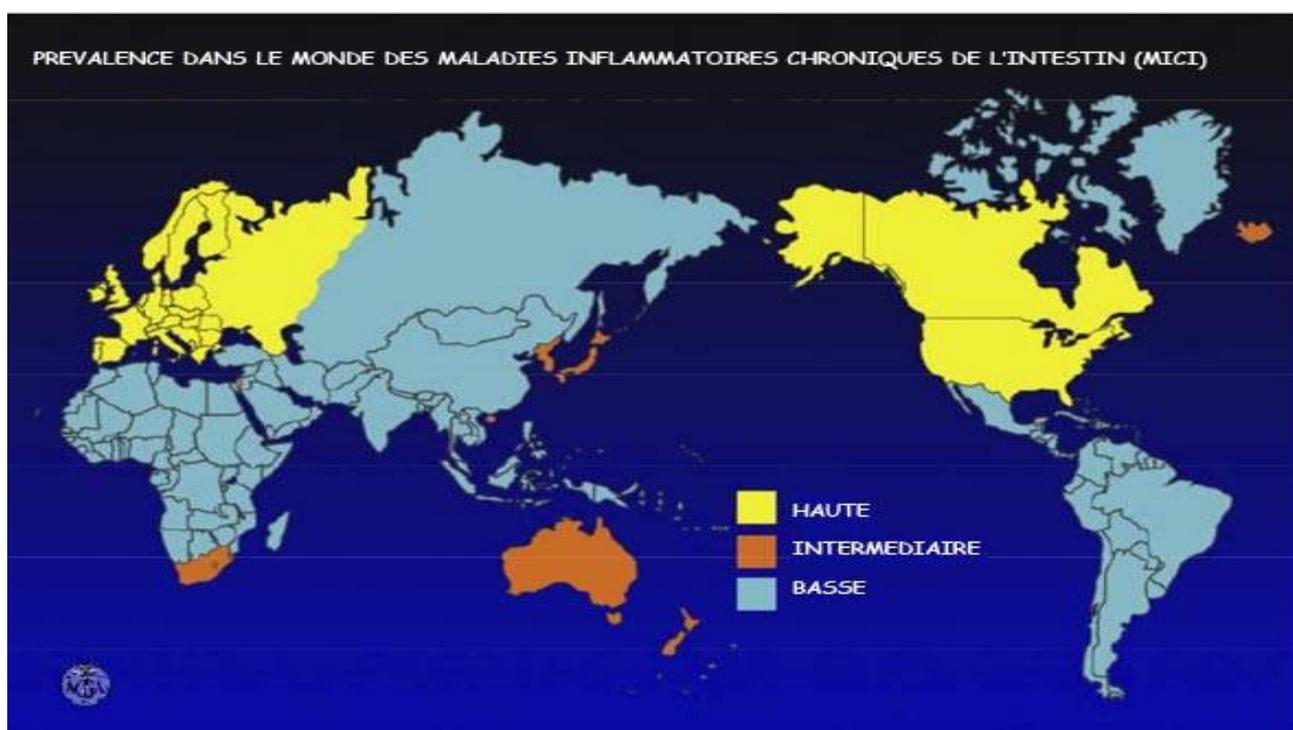
### 1-2-1 Sexe

Au sein de la population adulte, la femme est plus touchée que l'homme tandis que chez la population pédiatrique c'est l'inverse que l'on observe. En effet, de nombreuses études ont démontré que les jeunes garçons étaient généralement plus touchés que les jeunes filles comme l'a démontré une étude sur les données épidémiologiques de la MC entre 2003 et 2007 au Royaume-Uni avec un ratio garçon fille de 1.6 dans la population pédiatrique. (Nader A 2019)

La prédominance de la MC chez les hommes a cependant été rapportée dans les zones à faible incidence alors que la prédominance chez les femmes se retrouve dans les zones à moyenne ou haute incidence. (AOUN Nader 2019)

### 1-2-2 Âge

Généralement, la maladie de Crohn touche principalement des sujets jeunes dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans comme le démontre par exemple une étude faite par le service de gastro-entérologie Mohamed VI de Marrakech entre janvier 2004 et décembre 2006. Cette dernière a démontré sur 31 cas âgés de 13 à 54 ans que 77 % des patients atteints avaient entre 21 et 40 ans et que la moyenne d'âge des patients de l'étude est de 30 ans (Zouita, 2007)



**Figure 2** : Prévalence de MC dans le monde (Source ONU)

## *Chapitre 1 : Épidémiologie et évolution de la maladie*

### **1-3 L'évolution de la maladie de Crohn**

Selon des données démographiques obtenues sur une base des données 1935 à 2008, la maladie de Crohn change de comportement au fil du temps. Les complications classiques que sont les sténoses, les fistules et les abcès sont présentes chez un cinquième des patients au diagnostic. L'incidence annuelle des admissions hospitalières est d'environ 20%, et dans les 10 ans suivant le diagnostic la moitié des patients nécessiteront une intervention chirurgicale, avec un risque de récurrence de 44 à 55% à 10 ans (Peyrin-Biroulet et al. 2010). Un tiers des patients auront des interventions chirurgicales multiples et une stomie définitive sera nécessaire pour environ 14% d'entre eux. Enfin, rarement, une atteinte de l'intestin grêle étendue nécessitant des chirurgies multiples peut aboutir à une insuffisance intestinale et un syndrome de grêle court (Torres et al. 2016). L'espérance de vie est légèrement réduite (Baumgart and Sandborn 2012).

Seulement 10% des patients présentent une rémission clinique prolongée. Le but actuel des nouvelles thérapeutiques est d'obtenir une rémission clinique et biologique associée à une cicatrisation muqueuse évaluée par l'endoscopie (rémission profonde), ce qui ralentit le cours évolutif de la maladie et retarde la récurrence (Darr and Khan 2017, Rutgeerts et al. 2012).

En effet, c'est la succession des poussées inflammatoires qui entraîne les lésions intestinales chroniques et irréversibles liées à la fibrose et aboutissant aux complications décrites ci-dessus.

Récemment a été mis en place un score de destruction digestive, le score de Léman, permettant l'évaluation de l'ensemble de la paroi intestinale par l'IRM, examen peu invasif pouvant être répété régulièrement et permettant d'apprécier l'accumulation des complications stenosantes et fistulisantes au cours de l'évolution de la maladie (Pariante et al. 2011, Pariante et al. 2015).

---

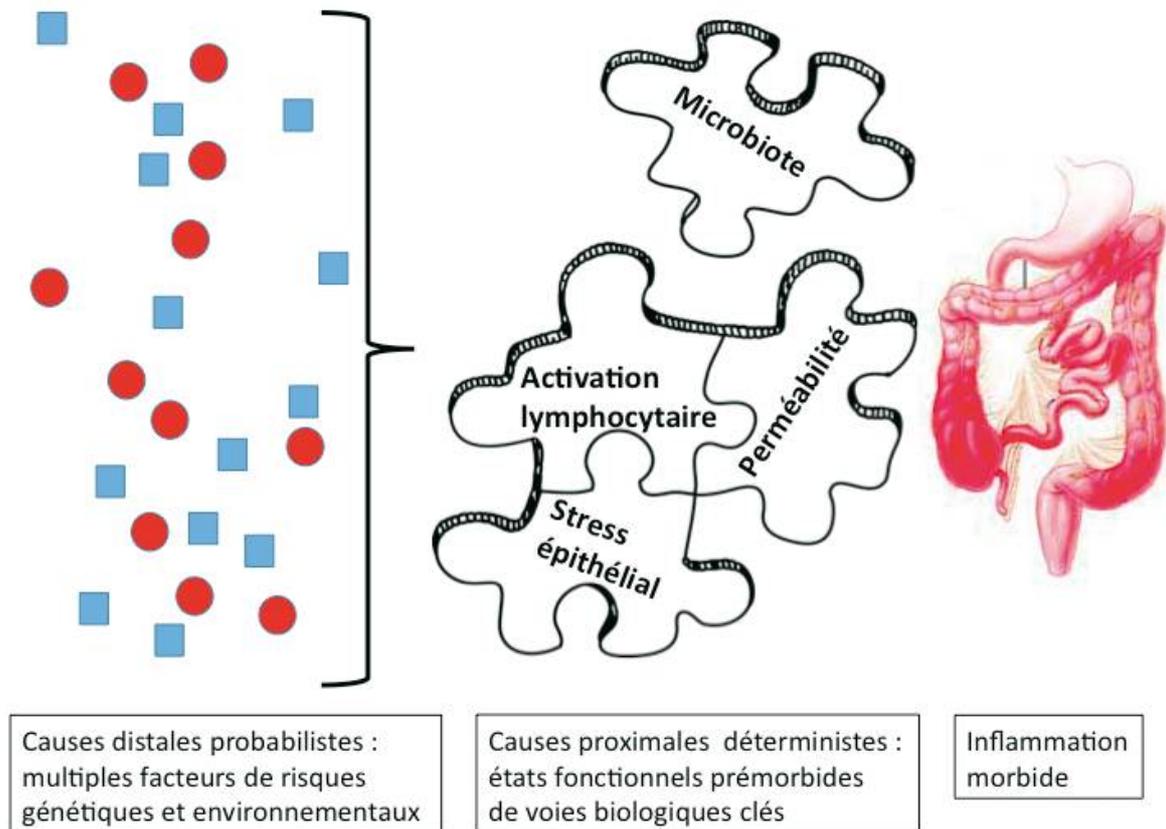
*CHAPITRE II*  
*Physiopathologie*  
*de la maladie*  
*de Crohn*

---

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn

La physiopathologie de la MC fait appel à de nombreux facteurs de risques et environnementaux représentant des causes distales de la maladie.

Ces derniers modernes, particulièrement l'alimentation et l'hygiène domestique



**Figure 3 : Représentation schématique de la physiopathologie de la MC**

(Jean-Pierre H, Jérôme V)

### **2-1 Rappel sur l'anatomie de tube digestive**

La maladie de Crohn fait partie des maladies chroniques inflammatoires du tube digestif avec les rectocolites hémorragiques (MICI) qui touchent le tube digestif, elle correspond à un dysfonctionnement chronique inflammatoire d'une partie du tube digestif modifiant le transport du bol alimentaire (Louis et Marteau, 2010). Il convient de décrire rapidement les organes qui composent le tube digestif. Cette description succincte suivra l'ordre d'avancée du bol alimentaire lors de la digestion, nous commencerons par la bouche, puis l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin, enfin pour terminer nous dirons quelques mots à propos du rectum. La digestion permet la diminution de la taille des matières nutritives pour améliorer leur absorption au niveau sanguin et lymphatique. (Audrey B 2019)

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn

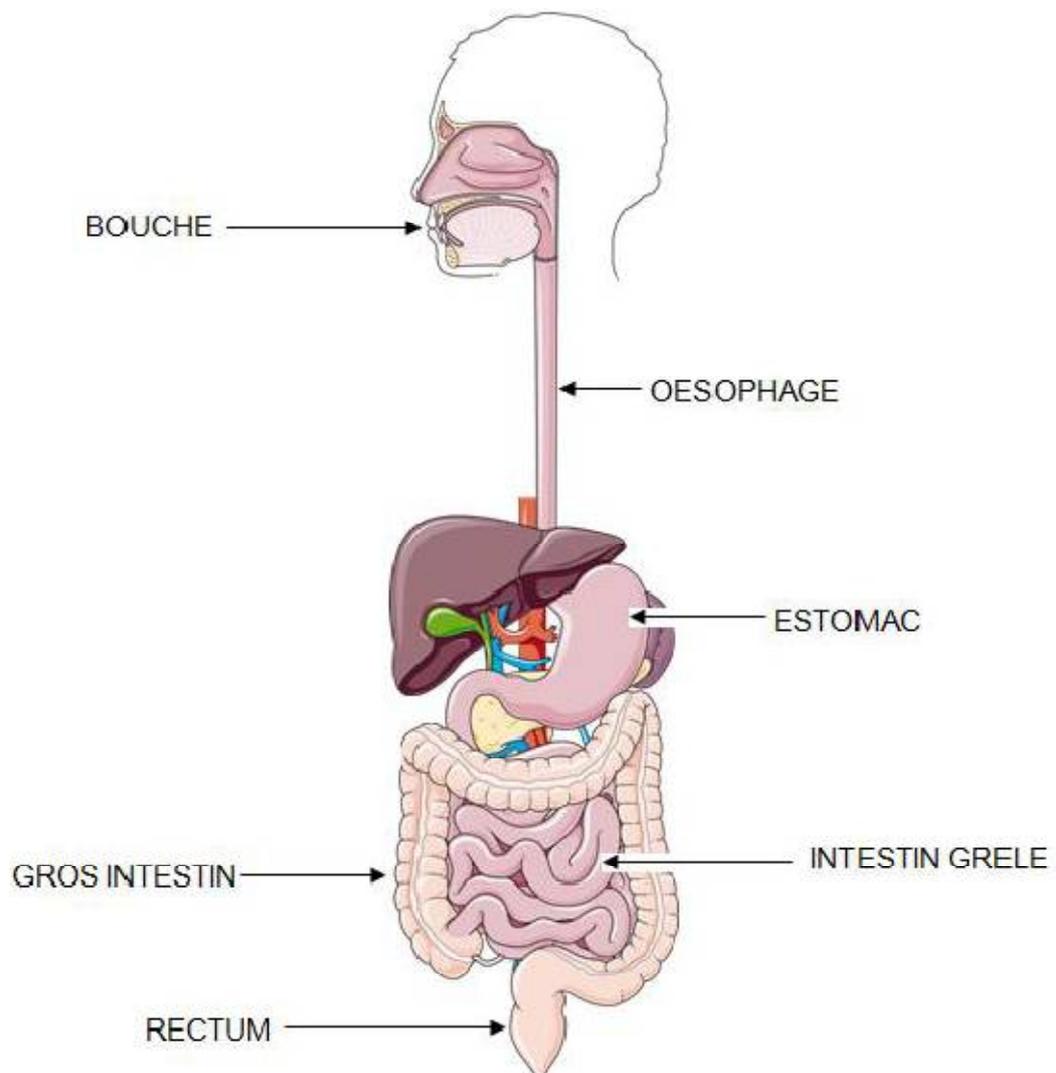


Figure 4 : le système digestif simplifié (Audrey B 2019)

### **2-2 les causes distales**

#### **2-2-1 Les facteurs environnementaux**

La MC est fréquente dans les pays développés et plus rare dans les pays en voie de développement (Molideky et al. 2012, Ng SC Brnstein et al. 2013)

##### **2-2-1-1 L'alimentations et l'hygiène domestique**

La recherche de facteurs de risque s'est dirigée vers deux grands thèmes l'alimentation et l'hygiène domestique.

La localisation intestinale de l'inflammation laisse supposer que l'alimentation peut jouer un rôle. De même que l'efficacité d'un régime alimentaire (Jantcheu et al. 2010-Spehlman et al.2012)

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

L'utilisation d'antibiotique est un facteur de risque reconnu de la MC (Hviid et al. 2011) ; Confortant l'idée que ces derniers pourraient modifier l'équilibre du microbiote intestinal et favoriser la MC

Des facteurs d'hygiène et de confort domestique ont été associés à la MC, comme l'eau chaude au robinier par exemple faisant suggérer que la MC puisse survenir suite à une exposition différée aux antigènes dans l'enfance comme pour les maladies atopiques et probablement les maladies auto-immunes (Bach, 2002)

L'hypothèse qu'une diminution de l'exposition intestinale favoriserait le développement de MC (Summers et al. 2005)

Selon l'hypothèse de la chaîne du froid, le développement de la réfrigération domestique provoquerait un contact plus fréquent avec certaines bactéries qui se multiplieraient au froid (genres *Yersinia* et *Pseudomonas*) et qui peuvent provoquer une inflammation chez les sujets prédisposés (Hugot et al. 2012)

### **2-2-1-2 Facteur de tabac**

Les fumeurs ont deux fois plus de risque de développer une MC par rapport aux non fumeurs et ce risque persiste jusqu'à 4 ans après le sevrage (Tobin et al. 1987 and al.) Ils développent des formes compliquées de la MC, particulièrement les sténoses et les fistules et son ainsi plus fréquemment opérés avec un risque élevé de récurrence postopératoire clinique et endoscopique (Picco et Bayless, 2003, Sutherland et al. 1990)

Le tabagisme passif dans l'enfance pourrait favoriser la survenue d'une MC (Cosnes, 2004)

Le tabac (à fumeur mais pas à priser) est actuellement le seul facteur de risque universellement reconnu dans la MC (Loftus, 2004) .Il exerce un effet pathogène aggravant d'où nécessité du sevrage tabagique, considéré comme objectif thérapeutique essentiel à atteindre

### **2-2-1-3 L'appendicectomie**

Certaines études ont montré que le risque de développer une MC était augmenté chez les personnes ayant subi une appendicectomie. Cependant, l'appendicectomie n'est pas considérée comme un facteur de risque à part entière mais plutôt comme la résultante des prémisses d'une MC sous-jacente. Un syndrome d'appendicite aiguë représente en réalité une forme d'entrée classique dans la maladie (Cosnes et Seksik 2006, Bardou, 2007).

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn

### **2-2-2 Facteurs génétiques**

L'étude de plusieurs données épidémiologiques a permis, dans un premier temps, aux chercheurs d'émettre l'hypothèse d'une composante génétique de la maladie (Lerebours et Michel, 1995, Louis et al. et AL, 2009)

En effet dans la MC on note :

- la présence d'un phénomène d'agrégation familiale (Cordeil et al.2011), c'est-à-dire une augmentation supérieure des cas parmi les apparentés. Le risque de développer une MC pour les apparentés du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) est de l'ordre de 1 à 3% et ce même risque est 10 fois moins important pour les apparentés du deuxième degré (oncle, tante, neveu, nièce) (Menecier, 2011)

- une concordance de la localisation et de l'évolution de la maladie entre les individus atteints à l'intérieur d'une même famille (Lerebours et Michel, 1995)

- dans le cas des jumeaux homozygotes, un risque de développer une MC chez le deuxième jumeau de 20 à 62% selon les études (Cortot et al .2009)

- une association de la MC à d'autres pathologies génétiquement déterminées telles que pelvi-spondylite rhumatismale, le syndrome de Turner ou encore le syndrome de Hermansky-Pudlack (Lerebours et Michel, 1995)

Par la suite, une meilleure connaissance de l'architecture du génome humain, par son séquençage, a permis la recherche et la mise en évidence de plusieurs gènes associés à la MC (Louis E., Libioule C., Reenaers C. et al. 2009) La réalisation d'études statistiques a abouti à la localisation chromosomique puis à l'identification de gènes de susceptibilité et à la mise en évidence de mutations.

#### **2-2-2-1 Gène NOD2/CARD15**

En 2001, le gène NOD2/CARD15 fut découvert et il reste aujourd'hui le principal gène clairement associé à la MC (Louis et al. et AL, 2009).

Ce gène est retrouvé au niveau du locus IBD1, situé sur le bras court du chromosome 16.

Sur les 60 variations de la séquence du gène rapportées, trois sont à l'origine d'un risque de développer la MC (figure 5) (Felley, 2006)

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn

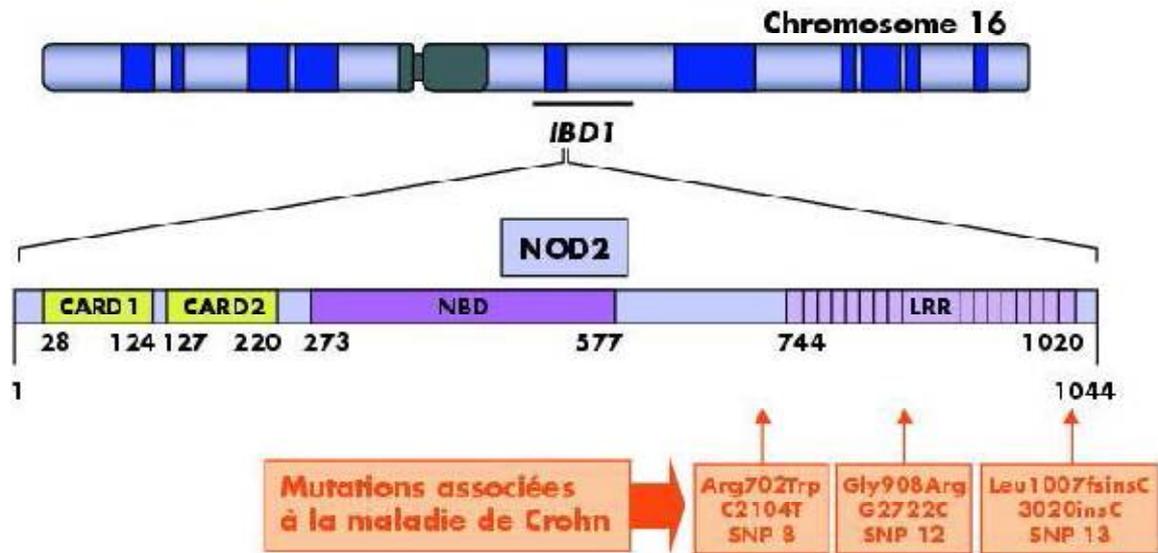


Figure 5 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn (Sartor, 2006)

### *Ibd1-Nod2-Card15*

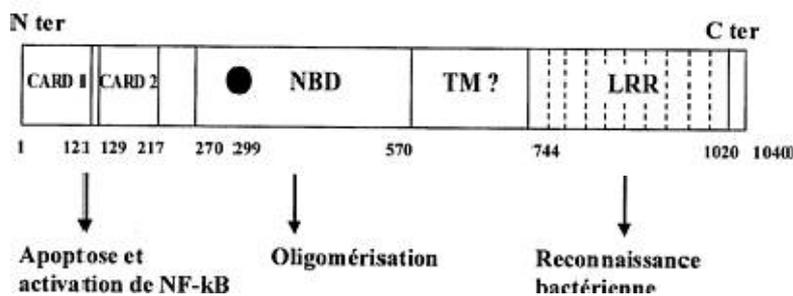


Figure 6 : Représentation schématique de la protéine Card15/Nod2. anonyme (1) : Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn [Internet]. [Cité 28 nov 2016].

[http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98901/pdf\\_36042.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98901/pdf_36042.pdf)

La protéine NOD2/CARD15 est un récepteur intracellulaire reconnaissant le muranyl peptide (élément constitutif de toute paroi bactérienne). Elle est exprimée de manière constitutive par les cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques) ainsi que par les cellules de Paneth, cellules épithéliales situées à la base des cryptes, jouant un rôle primordial dans la régulation de la densité microbienne de l'intestin grêle par la sécrétion de peptides antibactériens (Sartor. 2006, Felley. 2006).

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

Le mode d'action précis de cette protéine reste aujourd'hui controversé, mais les études semblent indiquer qu'elle permet la régulation, à la fois positive et négative, de la voie de signalisation des Toll Like Receptors (TLR), récepteurs extracellulaires aux éléments bactériens (Sartor.2006, Felley. 2006).

Une mutation du gène NOD2 /CARD15 entraîne un défaut d'activation de la voie des NFkB par le muranyl peptide, à l'origine d'une réponse inflammatoire déficiente envers les bactéries invasives aboutissant à la diminution de l'élimination de ces germes et à un déficit en production de peptides antibactériens (Sartor. 2006). Cette découverte montre ainsi le rôle possible d'agents infectieux dans la pathogénèse de la MC. (Cortot et al. 2009).

Ces mutations sont présentes chez un tiers des malades. Les analyses ont montré que la présence d'un allèle muté augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une

MC et que la présence de deux allèles mutés l'augmente de 15 à 40 fois (Chaib et al. et AL.2010.)

Donc on peut conclure que la mutation du gène NOD2 /CARD15 n'est ni nécessaire ni suffisante pour que la maladie s'exprime. Il est donc inutile de rechercher les sujets à risque par génotypage (Sartor, 2006).

### **2-3 les Causes proximales**

#### **2-3-1 Microbiote intestinale**

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, Eubactérie 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 (Grégoire B. 2014) 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).

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,

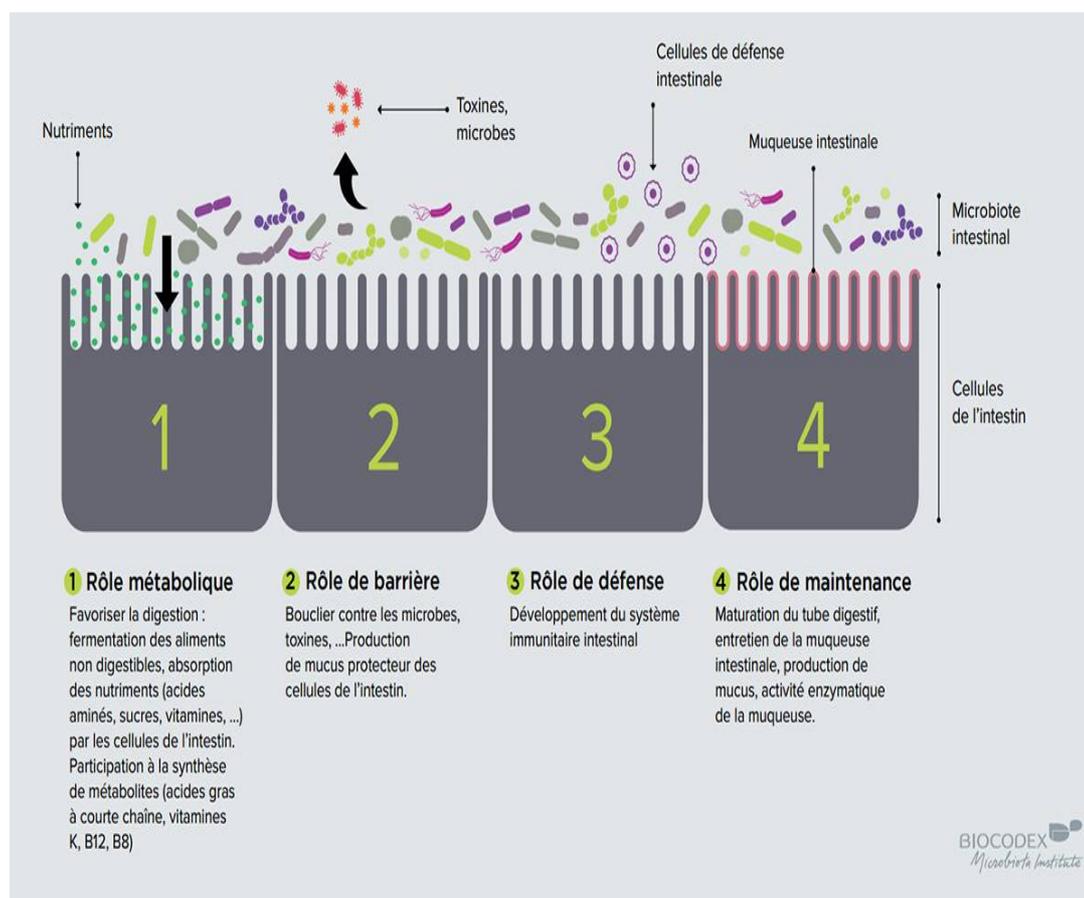
## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

cutanée, 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).

Le rôle physiologique de la flore intestinale est important :

- Effet de barrière en empêchant le développement d'une flore pathogène ;
- Stimulation de récepteurs, comme les TLR, prévenant l'invasion par des agents pathogènes
- Participation à la digestion (hydrolyse des polysaccharides non digestibles par l'homme)
- Fermentation des glucides source d'acides gras à courte chaîne qui servent de nutriment
- Production de vitamines (B12, B6, B9, K) ;

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn



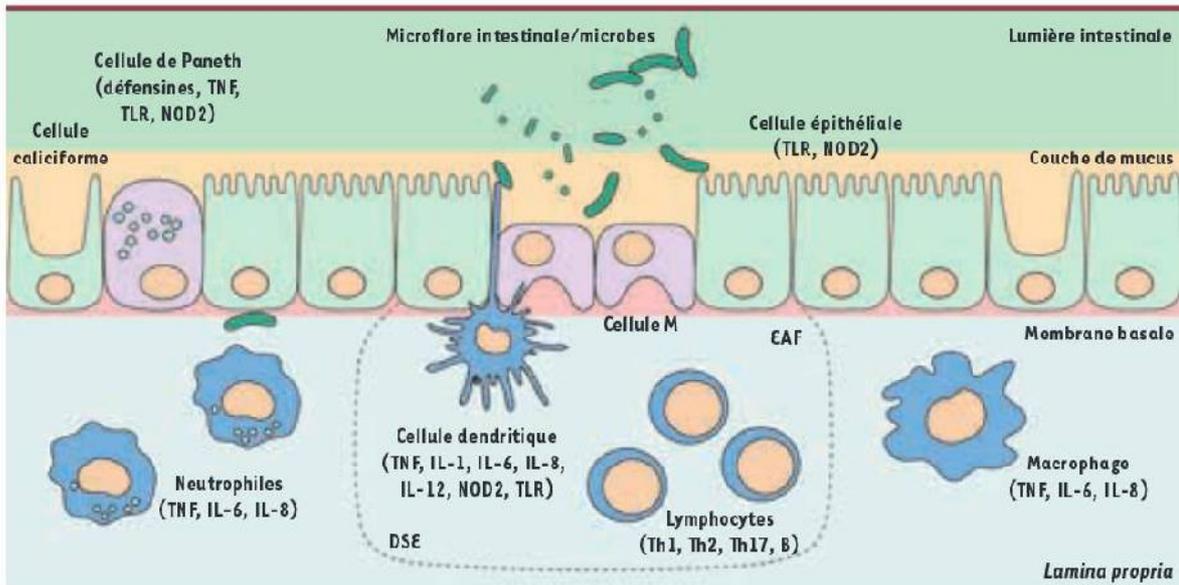
**Figure 7 :** Principales fonctions du microbiote intestinal (Biocodex. 2018).

### **2-3-2 Barrières épithéliales**

L'épithélium intestinal, première ligne de défense du système immunitaire, est constitué par une couche unique de cellules épithéliales cylindriques (entérocytes, cellules caliciformes et cellules de Paneth) qui produisent le mucus, constituant une zone tampon avec le contenu luminal, et des molécules anti microbiennes formant une barrière protectrice contre les bactéries. La perturbation de cette zone tampon, par exemple par les émulsifiants omniprésents dans l'alimentation occidentale ou par des mutations dans le gène MUC2, pourrait favoriser la translocation bactérienne et par la MC (Torres et al. 2016). Par ailleurs, la perméabilité intestinale est augmentée au cours de la MC, ce qui facilite le contact et la stimulation du système immunitaire intestinal par des molécules microbiennes ou toxiques et favorise l'inflammation chronique. Des anomalies fonctionnelles d'autres constituants de la barrière intestinale ont été observées, comme par exemple un défaut de production d' $\alpha$ -défensines par les cellules de Paneth. L'origine de ces anomalies et leur caractère secondaire ou non a

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn

l'inflammation ne sont pas connus. Elles semblent cependant fortement impliquées dans la facilitation anormale des contacts entre le contenu digestif et l'épithélium (Treton 2010).



**Figure 8 :** Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale d'après Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Médecine/sciences (Matricon. 2010)

### **2-3-3 Immunité innée**

Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense (non spécifique et immédiate) contre les agents infectieux. Elle permet d'élever des barrières physiques (muqueuses), d'identifier et d'éliminer les corps étrangers présents dans l'organisme par exemple le sang et la lymphe, de détecter les agents infectieux et d'induire le recrutement des cellules immunitaires sur le site de l'infection et enfin d'activer l'immunité adaptative à travers la présentation antigénique.

Au cours de la MC, il a été montré une hypo-réactivité des macrophages entraînant une diminution des défenses de l'épithélium vis-à-vis de la flore avec passage excessif dans la muqueuse digestive à l'origine d'une réponse inflammatoire secondaire (Treton 2010).

Les polymorphismes du gène NOD2 ont été les premiers facteurs génétiques associés à la MC (Hugot et al. 2001). NOD2 est un récepteur de type PRR (Pattern Recognition Receptor) intracellulaire présent dans les cellules immunitaires et épithéliales capable de reconnaître un fragment du peptidoglycane bactérien, le muramyl dipeptide (MDP), qui est un constituant des parois des bactéries Gram+ et Gram-.

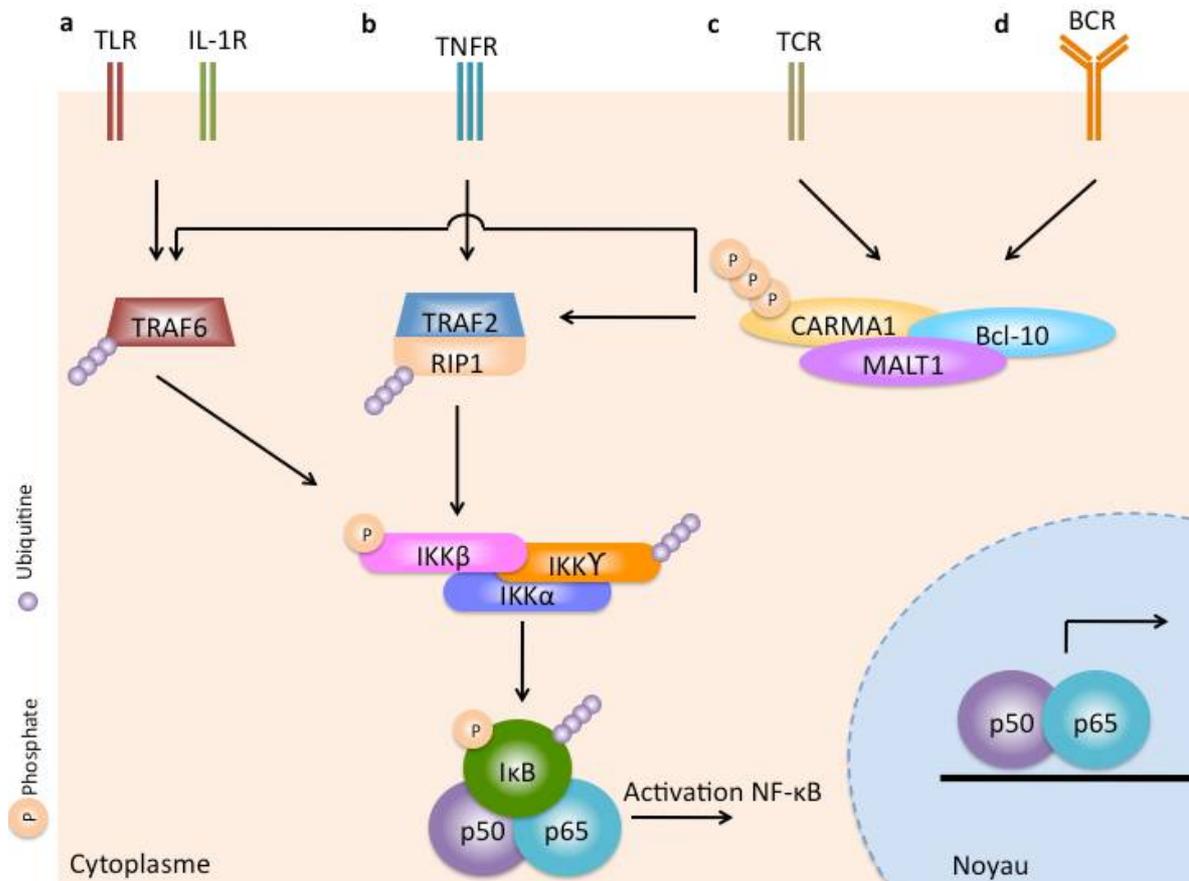
## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

La reconnaissance du MDP par NOD2 induit l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et des MAPKinases, produisant des cytokines protectrices (Torres et al. 2016). Trois polymorphismes de NOD2 sont associés à un risque élevé de MC : Arg702Trp, Gly908Arg et Leu1007fsinsC.

NF $\kappa$ B est un facteur de transcription (Daivd 2012) dimérique formé des sous-unités p50 et p65 (Hayden, 2008 and S). Dans les cellules au repos, NF $\kappa$ B est maintenu dans le cytoplasme par son association avec son inhibiteur I $\kappa$ B, qui masque le signal de localisation nucléaire (Hayden, 2008 and S). Les cellules immunitaires, comme les monocytes/macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques peuvent être stimulées par des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 et le TNF, et par des polysaccharides et peptides des micro-organismes, comme le LPS et la flagelline, qui s'associent aux divers récepteurs du système immunitaires comme les TLR et les TNFR (Wolters, Ghosh, S. and M. Karin, 2002). Les signaux d'activation transmis par des récepteurs amènent le complexe I $\kappa$ B kinase (IKK) à phosphoryler I $\kappa$ B ce qui entrainera son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome. NF $\kappa$ B pourra ainsi se transporter dans le noyau et agir sur la transcription de certains gènes (**Thome, M. et al**). Par exemple, l'activation de NF $\kappa$ B mène à l'augmentation de la transcription des gènes qui encodent pour des chimiokines, des cytokines, des molécules d'adhésion comme intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule-1 et endothelial-leukocytes adhesion molecule1 ainsi que des inhibiteurs de l'apoptose (Ghosh et al, and E.B.1998, Van Antwerpen, et al. 1996.). Certaines de ces molécules ont un pouvoir chimiotactique et sont nécessaires pour stimuler les cellules inflammatoires et phagocytaires à migrer vers le tissu où NF $\kappa$ B est activé.

Cette activation du complexe IKK, composé d'IKK, IKK (unités catalytiques) et IKK (unité régulatrice) (Ghosh, and M. Karin, 2002), est le point de convergence de plusieurs voies de signalisation menant toutes à l'activation de NF $\kappa$ B (Figure 9).

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn



**Figure 9** : La voie biologique NFκB

La capacité à se défendre contre une invasion de microorganismes dépend du système Immunitaire inné par la voie des TLR, IL1R (a) et TNFR (b), et du système Immunitaire acquis par les TCR (c) et BCR (d) (Adapté de Rawling *et al.* 2006)

### 2-3-4 Immunités adaptatives

L'immunité adaptative ou acquise confère une protection plus tardive mais plus durable que l'immunité innée. Elle permet d'amplifier la réponse immunitaire et confère à la fois une réponse spécifique à l'antigène et donc adaptée à l'agent infectieux et une réponse mémoire permettant une élimination plus efficace du même agent infectieux si l'organisme y est de nouveau confronté. Elle constitue un complément essentiel de la réponse immunitaire innée.

En situation physiologique, le système immunitaire adaptatif permet de maintenir une tolérance vis-à-vis de la flore commensale, grâce notamment aux lymphocytes Treg.

Parmi les Treg du tractus digestif on en distingue classiquement deux types : les CD4+FOXP3+Treg de la lamina propria du colon et de l'intestin grêle et les CD4+FOXP3-IL-10+ Treg localisés en position intra-épithéliale et dans la lamina propria de l'intestin grêle (IL-10 Treg ou

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

TR1) (Barnes and Powrie 2009). Des produits bactériens issus de germes commensaux (comme le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis*) sont capables d'induire ces populations de Treg (Mazmanian, Round, and Kasper 2008), qui produisent alors des cytokines régulatrices, principalement le TGF $\beta$  et l'IL-10 (Hooper and Macpherson 2015). Plusieurs études sur des modèles animaux ont souligné le rôle capital des Treg dans le contrôle des réponses immunitaires vis-à-vis de la flore commensale (Kuhn et al. 1993, Shull et al. 1992, Nedjic et al. 2008). L'homéostasie intestinale dépend donc d'une balance finement régulée entre les populations de LT CD4+ effecteurs TH1, TH2, TH17 et de Treg (Hooper and Macpherson 2015).

Ces populations sont définies par leurs facteurs de transcription qui permettent leurs différenciations respectives et par une signature moléculaire et cytokinique propre. Les cellules dendritiques intestinales ont un rôle central dans la coordination de ces voies de régulation et de l'équilibre entre ces populations lymphocytaires (profil basal de type régulateur avec la flore commensale et «Switch »vers un profil effecteur en cas de rencontre avec un agent pathogène). Celles de la lamina propria (CD103+) et des plaques de

Peyer effectuent un échantillonnage des éléments de la flore commensale. Elles sont capables d'induire des réponses lymphocytaires B et T par présentation de l'antigène bactérien aux LT et LB et/ou par leur production cytokinique. Elles produisent de façon constitutive de l'acide rétinoïque, nécessaire à la maturation des IgA sécrétoires dans les plasmocytes et également responsable de l'activation des Treg de type TCD4+FOXP3-.

Cependant, il existe une plasticité complexe entre les différents types de LTCD4+ (Lee et al. 2009). Ainsi la présence de TGF $\beta$  est nécessaire à la différenciation des TH17 et des FOXP3+Treg. C'est l'augmentation d'IL-6 dans le milieu, sécrétée par les macrophages et les cellules dendritiques activées par des motifs bactériens, qui orientera la différenciation des

LTCD4+ vers un profil TH17 (Hooper and Macpherson 2015). Réciproquement, l'IL-10 produite par les FOXP3+Treg du colon, inhibe les populations TH1 et TH17 (Hooper and

Macpherson 2015). Ainsi, la flore commensale induit-elle la présence de Treg et de TH1, alors qu'un nombre plus restreint de micro-organismes, comme les bactéries segmentées filamenteuses, semble induire préférentiellement une réponse de type TH17. En cas de détection d'un pathogène, les cellules dendritiques favorisent l'expansion de populations T effectrices (TH1 et TH17), produisant des cytokines et chimiokines permettant le recrutement et l'activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles au site de l'infection.

D'autres cellules participent à l'homéostasie intestinale, assurant une coexistence entre l'hôte et sa microflore intestinale.

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

Les lymphocytes T CD8+ présents au sein de l'épithélium intestinal (lymphocytes intra épithéliaux) ont également des potentialités d'actions variées. Ils peuvent s'activer suite à la reconnaissance de molécules de stress via leur récepteur NKGD2 (Natural Killer Group 2

(Suemizu et al. 2002). En revanche, en cas de lésions épithéliales digestives (comme par exemple dans des modèles murins de colites induites par le DSS), un rôle régulateur des

LTCD8+ a été montré, par l'activation de facteurs cytoprotecteurs et antimicrobiens (Ismail, Behrendt, and Hooper 2009).

Enfin les cellules NK (Natural Killer) intestinales, si elles ont jusqu'ici été moins étudiées que les lymphocytes, participent à cette homéostasie intestinale (Hooper and Macpherson

2015). Cependant les fonctions effectrices des NK intestinaux semblent moindres que leurs fonctions régulatrices. Ainsi, par leur sécrétion d'IL-22, ils stimulent la production de mucines et de peptides antimicrobiens par l'épithélium ainsi que la réparation et la prolifération épithéliales (Zheng et al. 2008). Il a été rapporté que d'autres types cellulaires comme les cellules NKT (population de LT spécialisés exprimant un récepteur T-TCR- à répertoire restreint, reconnaissant des antigènes lipidiques présentes par le récepteur CD1d et exprimant des récepteurs NK) représentent des fonctions diverses (suppression des cellules tumorales et autoreactives ou fonctions régulatrices). Cependant leur rôle physiologique dans l'intestin est mal connu.

### **2-3-4-1 Voie des TCRs**

Dans les cellules T, l'activation de la voie des TCR a plusieurs effets cytotoxiques et proinflammatoires dont l'activation de la voie NFκB afin d'activer la transcription de gènes cibles comme le TNF. La reconnaissance de l'antigène par le TCR engendre sa phosphorylation permettant l'activation de la phospholipase C (PLC)-1. PLC-1 catalyse l'hydrolyse des phospholipides de la membrane plasmique générant un second messager qui activera la protéine kinase C (PKC). Il y aura stimulation de PKC qui sera transloqué vers la synapse immunologique créée au foyer du contact du lymphocyte T et de la cellule présentatrice d'antigènes (Coudronniere et al, Lin, X., et al. 2000). PKC est responsable de la phosphorylation de Caspase recruitment domain-containing protein 11 (CARMA1) sur les résidus sérines (Sommer K. et al, Matsumoto R. et al, 2005). Cette phosphorylation engendre un changement conformationnel de CARMA1 qui permet sa liaison avec B-cell lymphoma/leukemia 10 (BCL-10) pour former un complexe protéique. Ce complexe de CARMA1 et de BCL-10 recrutera alors Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1 (MALT1).

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

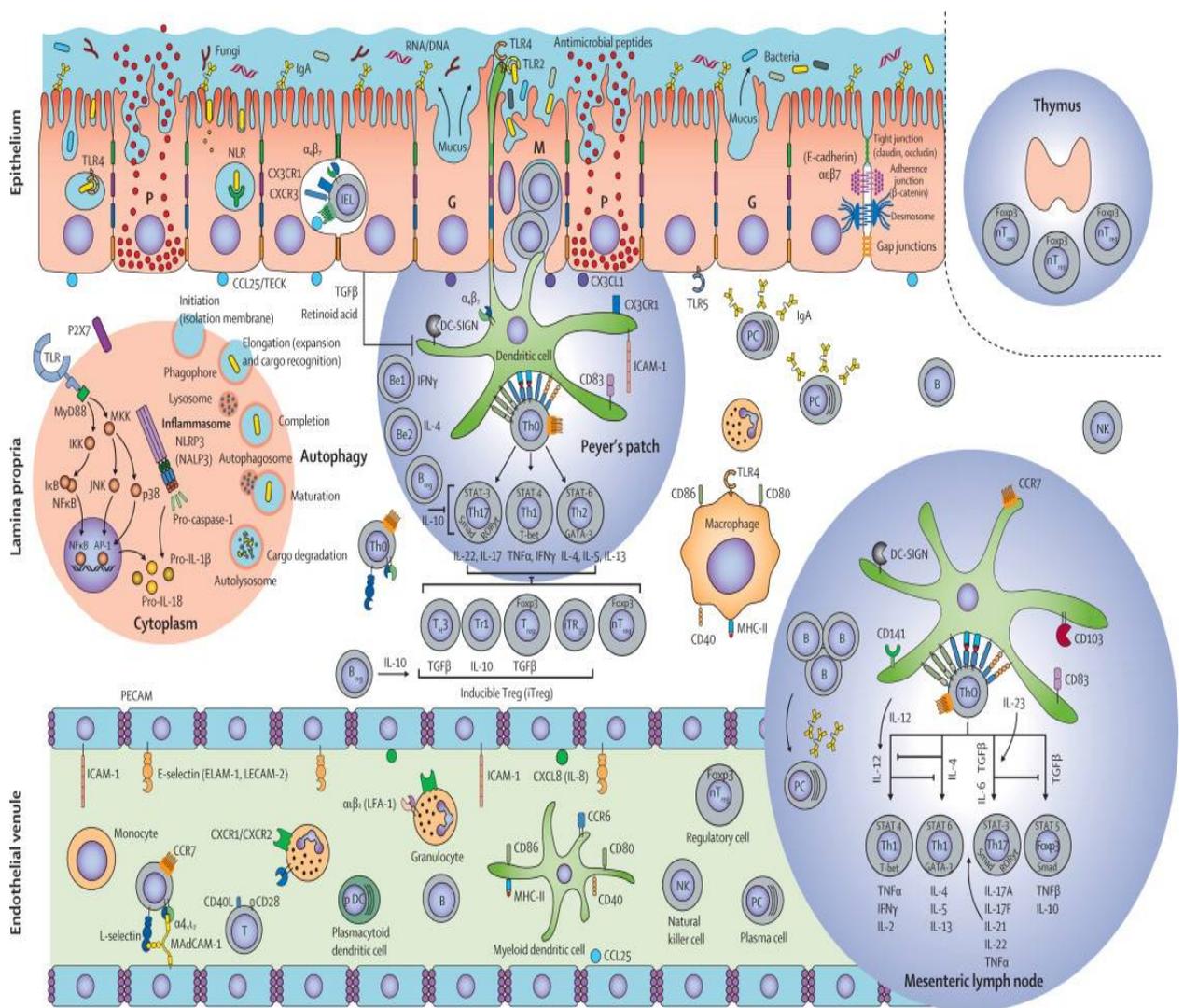
Finalement, le complexe CARMA1- BCL-10-MALT1 interagit avec TRAF2 et TRAF6 afin d'activer la cascade menant à l'activation de NFkB (Sommer K. et al. 2005, Shinohara H., et al. 2007).

### **2-3-4-2 Voie des BCRs**

Dans les cellules B, le BCR est composé d'une sous-unité Ig membranaire qui lie les antigènes et une sous-unité signalétique intracellulaire. La reconnaissance de l'antigène par le BCR induit la phosphorylation de sa sous-unité signalétique. Cette phosphorylation de BCR, tout comme pour le TCR, entrainera l'activation de NFkB. Toutefois, chez les lymphocytes B, PLC-2 et PKC $\beta$  joueront les rôles de PLC-1 et PKC respectivement (Sun Z, et al. 2000, SuT.T, et al, 2002)

On constate que dans l'intestin, l'homéostasie de la réponse immunitaire face aux antigènes du microbiome est régulée par différentes voies, comme les TLRs, TNFRs, TCR, et BCR, et par différents types cellulaires. C'est un processus biologique important dont les dérèglements entraînent une susceptibilité aux maladies inflammatoires (Cook et al and D.A. Schwartz, 2004).

## Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn



**Figure 10** : Système immunitaire intestinal dans la maladie de Crohn (Baumgart et al. Lancet 2012).

Pour les cibles thérapeutiques voir texte. AP-1 = protéine activatrice 1. B = cellule effectrice B. Be = cellule effectrice B. Breg = cellule B régulatrice. CD = cluster de différenciation. CCL = ligand de chimiokine à motif CC. CCR = récepteur de chimiokine à motif CC. CXCL = ligand chimiokine motif CXC. CXCR = récepteur de chimiokine motif CXC. DC-SIGN = non-intégrine de molécule d'adhésion intercellulaire spécifique à la cellule dendritique-3-grabbing. ELAM = molécule d'adhésion endothéliale-leucocytaire. FoxP3 = boîte de tête de fourche P3. G = cellule de gobelet. GATA = protéine de liaison GATA. ICAM = molécule d'adhésion intercellulaire. IFN = interféron. Ig = immunoglobuline. IL = interleukine. IEL = lymphocytes intraépithéliaux. JNK = kinases N-terminales c-Jun. IKK = IκB kinase. LECAM1 = molécule d'adhésion des cellules endothéliales leucocytaires. LFA

## *Chapitre 2 : physiopathologie de la maladie de Crohn*

= antigène associé à la fonction lymphocytaire. M = cellule microfold. MAdCAM = molécule d'adhésion cellulaire d'adressage vasculaire muqueux. MDP = dipeptide de muramyle. MKK = protéine kinase activée par un mitogène. MLCK = kinase de chaîne légère de myosine. MyD88 = gène de réponse primaire de différenciation myéloïde 88.  $\text{N}\kappa\text{B}$  = facteur nucléaire  $\kappa$  B. NLR = domaine de liaison nucléotidique comme récepteur. NLRP = NACHT, répétition riche en leucine et protéine contenant des domaines pyrine

- NOD = domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides. P2XR = récepteur P2X. p38 = protéine kinases p38 activée par un mitogène. P = cellule paneth. PAMP = modèles moléculaires associés aux agents pathogènes. PC = cellule à plasma. PECAM = molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires. pDC = cellule dendritique plasmacytoïde.  $\text{ROR}\gamma$  = récepteur orphelin lié à  $\text{RAR}\gamma$ . ROS = espèces réactives de l'oxygène. Smad = Famille apparentée Sma et Mad. STAT = transducteur de signal et activateur de transcription. T = cellule T. nTreg = lymphocytes T naturellement régulateurs. iTreg = cellule T régulatrice induite dépendante de l'interleukine 35. Tr = cellule de régulation T. T-bet = facteur de transcription de la boîte T spécifique à Th1. TECK = chimiokine exprimée par le thymus.  $\text{TGF}\beta$  = facteur de croissance transformant  $\beta$ . Th = cellule T auxiliaire.  $\text{TNF}\alpha$  = facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ . TLR = récepteur de type péage. VCAM = protéine d'adhésion des cellules vasculaires.

---

# *CHAPITRE III*

## *Les symptômes de la maladie*

---

## Chapitre 3 : les symptômes de la maladie

La maladie de Crohn est le plus souvent responsable de symptômes qui perdurent et finissent par alerter :

### **3-1 Les manifestations générales**

- Une altération de l'état général avec amaigrissement
- Fatigue
- Fièvre

### **3-2 les manifestations digestives**

- Maux de ventre
- Diarrhées qui traînent malgré l'absence d'infection intestinale (les coprocultures sont négatives)
- Fausses envies de déféquer
- Émissions de glaires et de sang en cas d'atteinte du rectum, et/ou, en cas de localisation ano-périnéales de la maladie
- Des douleurs anales avec saignements en allant à la selle liées à une fissure anale
- Des douleurs anales et une tuméfaction du périnée lié à un abcès du périnée ou un écoulement périnéal lié à une fistule périnéale. (Sophie, 2018)

**3-4 les manifestations extra-digestives** : Plus rarement, ce sont des manifestations extra-digestives qui attirent l'attention

#### **3-4-1 Les manifestations oculaires :**

L'atteinte oculaire au cours des MICI était soit asymptomatique découverte lors d'un examen ophtalmologique fortuitement lors de bilans de MICI soit accompagnée de signes fonctionnels à type de diminution de l'acuité visuelle, de rougeur, de larmoiement, de picotement et de douleur

Le diagnostic est confirmé par l'examen ophtalmologique avec la lampe à fente et le fond d'œil

## Chapitre 3 : les symptômes de la maladie



**Figure 11** : Photographie du segment antérieur d'un patient de notre série montrant une conjonctivite granulomateuse (Nadia et al, 2019)

### **3-4-2 Les manifestations cutané-muqueuses**

Les atteintes cutané-muqueuses retrouvées dans notre série ont été à type d'aphtes buccaux d'érythème noueux, de pyoderma gangrenosum, et de psoriasis.

Les signes fonctionnels dermatologiques étaient à type de rougeur cutanée, de picotement, de douleur, l'examen clinique a retrouvé des aphtes buccaux chez 6 patients, présence d'érythèmes chez 9 malades, des lésions élémentaires ont été retrouvées à type de nodule chez 7 malades, de pustule chez 5 malades et de bulle hémorragique chez un patient, des plaques érythémateuses squameuses chez 4 patients.

Le diagnostic était clinique dans tous les cas.



**Figure 12:** pyoderma gangrenosum. (Farhi, 2009)

### **3-4-3 Les manifestations respiratoires**

Trois patients ont présenté des bronchectasies. Le tableau clinique était fait de bronchorrhée matinale et de dyspnée. L'examen clinique trouvait une distension thoracique et des râles crépitants.

Pour les deux cas de bronchite chronique, le tableau clinique était fait de toux et d'expectoration

Dans les 3 cas de bronchectasie les radiographies de thorax montraient des dilatations des bronches.

## *Chapitre 3 : les symptômes de la maladie*

---

Le diagnostic était clinique dans les autres cas.

### **3-4-3 Les manifestations thromboemboliques**

Une thrombose veineuse superficielle dans un cas révélée par un membre gauche gros, chaud et douloureux, la patiente avait un thrombocyte et un bilan d'hémostase normal.

L'échodoppler a mis en évidence une thrombose fémoro-poplitée gauche. (KHAYA, 2020)

### **3-4-4 Les manifestations hépato-biliaires et pancréatiques**

Les manifestations hépato-biliaires son cliniquement peu parlantes et se traduisent surtout par des anomalies, des testes fonctionnels hépatiques et des anomalies histologiques non spécifiques (Bouhnik et cool 1993). L'âge et l'ancienneté de la maladie sont des facteurs d'apparition de calculs biliaires (Hutchinson et cool, 1994).

Les manifestations pancréatiques sont rares et s'observent surtout en cas d'atteint duodénale (Bouhnik et cool. 1993).

### **3-4-5 Les manifestations rénales et gynécologiques**

Elles sont le fait des complications mécaniques, métaboliques ou infectieuses de la maladie intestinale. Elles s'observent surtout au cours de la MC (Bouhnik et cool. 1993)

---

*CHAPITRE IV*  
*Diagnostic*  
*de la maladie*

---

## *Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn*

A ce jour, il n'existe pas de signes cliniques ou des testes diagnostiques spécifiques permettant de poser le diagnostic de la MC, au contraire, de l'écarter. C'est pour cela que l'approche diagnostique de la MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques rassemblant la biologie et l'imagerie médicale (HAS, Haute Autorité de Santé, 2008)

### **4-1 cliniques**

La symptomatologie fonctionnelle est peu spécifique et associe diarrhées et importantes douleurs abdominales quand la partie distale du tube digestif est touchée. Par contre, dans les atteintes hautes, ce sont surtout des nausées, des vomissements et une anorexie qui sont plutôt observées. Associés aux signes digestifs, l'existence d'une fièvre, d'une tachycardie, d'une déshydratation et d'une perte de poids sont évocateurs d'une MICI. Un teint pâle évoque une anémie. Chez le patient jeune, on peut observer un retard de croissance. (Rowe et Lichtenstein, 2012).

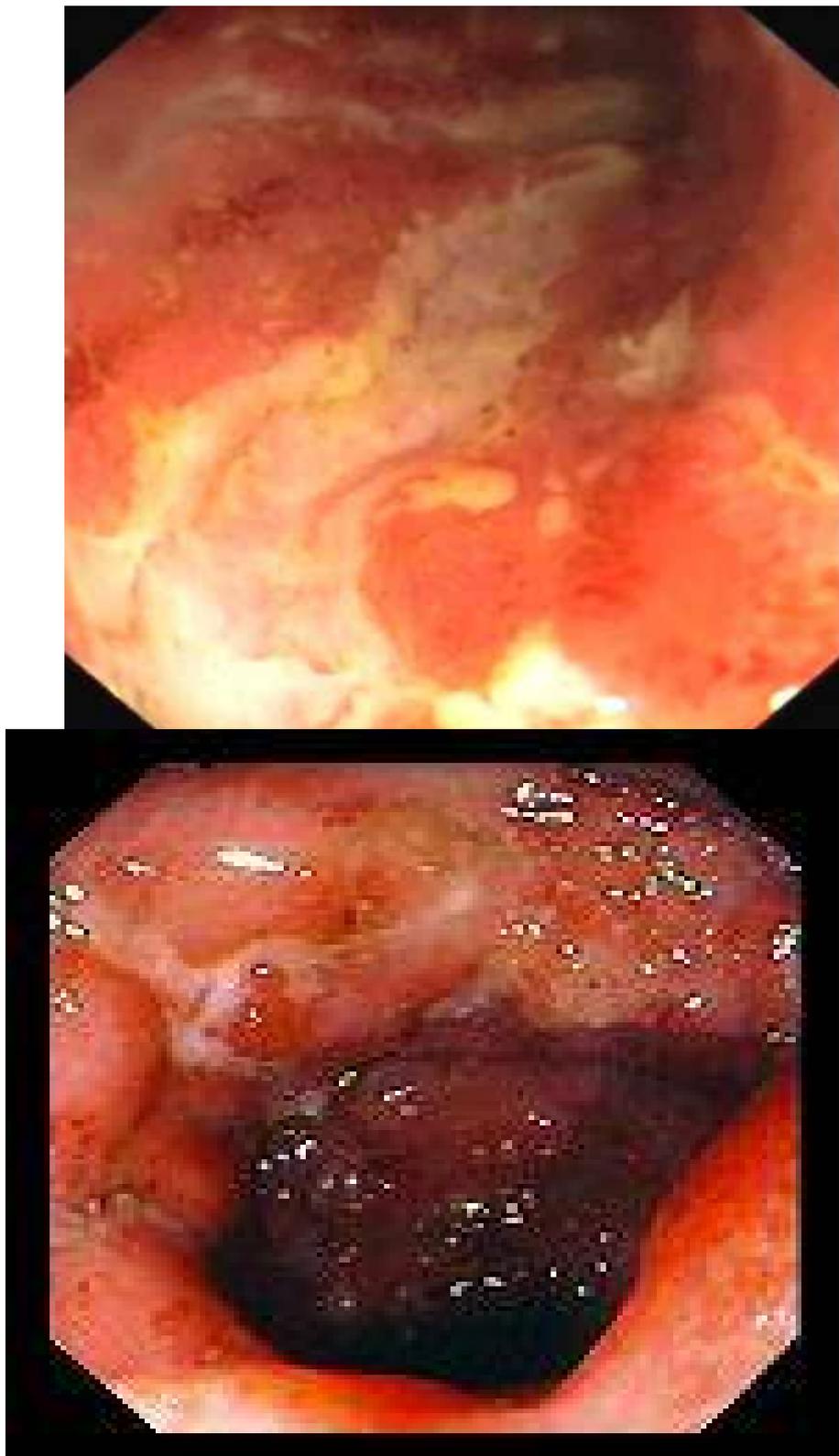
A l'examen, des atteintes anales (fissures, fistules, abcès) sont régulièrement observées. La palpation abdominale peut révéler une masse dans l'hypochondre droit.

La maladie évolue sous forme de poussées symptomatiques, entrecoupées d'intervalles asymptomatiques, les deux étant de durées variables. Cependant, chez 10 à 15% des patients, l'évolution est continue sans période de rémission (Rowe et Lichtenstein, 2012).

### **4-2 Endoscopies**

Endoscopie Elle est indispensable pour évaluer l'atteinte du tube digestif et réaliser des biopsies (anonyme hepatoweb.com, 2012). C'est un précieux outil de diagnostic. Trois techniques sont utilisées:

*Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn*



**Figure 13** : Ulcérations coliques au cours d'une maladie de Crohn (anonyme 2 :hepatoweb.com, juin 2012)

## *Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn*

### **4-2-1 La gastroscopie**

Est utilisée pour estimer l'importance des lésions hautes du tube digestif (œsophage, estomac, duodénum). Elle permet d'éliminer un ulcère gastroduodéal anonyme (3) : hepatoweb.com, juin 2012).

### **4-2-2 L'entéroscopie par vidéocapsule**

Caméra miniature qui, après ingestion, chemine dans le tube digestif fournit, grâce à des capteurs placés sur l'abdomen du patient, des images en continu tout au long du parcours de la capsule dans l'intestin. Cet examen est utilisé en cas de saignements digestifs dont l'origine n'a pu être déterminée par endoscopie. Il permet également de visualiser des lésions de petite taille du type ulcères ou fissures (Rowe et Lichtenstein, 2012)

### **4-2-3 L'entéroscopie par double-ballonnet**

Est utilisée en dernier ressort, lorsque les autres examens n'ont pas permis de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn. Elle consiste en l'utilisation d'un tube flexible, contenant l'entéroscope, encadré par un ballonnet à pression contrôlable à chaque extrémité. Les ballonnets permettent la progression de l'entéroscope de manière lente et minutieuse (fmcgastro.org, juin 2006)

## **4-3 Examens biologiques**

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique de la MC. Les examens de laboratoire permettent d'éliminer les autres causes des symptômes observés comme les colites infectieuses par la coproculture. Clostridium difficile doit être systématiquement recherché en cas de signes digestifs (Boirivant et Cossu, 2012).

### **4-3-1 Bilan biologique standard**

- Le bilan biologique standard comprend :
  - une numération et formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une anémie, (diminution du taux d'hémoglobine), d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose
  - la recherche d'un syndrome inflammatoire : le syndrome inflammatoire est caractérisé par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP),
  - l'évaluation de l'état nutritionnel et la recherche de carences en vitamines et en micronutriments : dosage des protides sanguins, cholestérolémie
  - albuminémie et bilan électrolytique (calcium, magnésium...) et dosages des oligo-éléments et des différentes vitamines (Gendre. 2006, Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. 2009)

## Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn

### **4-3-2 Bilans complémentaires**

Certains dosages peuvent être effectués en cas de suspicion d'une atteinte organique autre que digestive :

- Créatinémie pour la recherche de néphropathies,
- ALAT, ASAT, gamma GT pour l'exploration initiale de la fonction hépatique,
- Phosphatases alcalines en cas de suspicion de cholangite sclérosante (Gendre. 2006).

### **4-3-3- Examens bactériologiques et parasitologiques**

Selon la présentation clinique, le médecin peut demander une coproculture ou un examen parasitologiques des selles afin d'écartier une cause infectieuse ou bactériologique (Gendre. 2006).

### **4-3-4- Recherche de marqueurs sérologiques**

Les marqueurs sérologiques de choix des MICI sont, à ce jour, l'association ASCA (anticorps anti-Saccharomyces cerevisia) et p-ANCA (anticorps anti cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles). (Roblin. 2006)

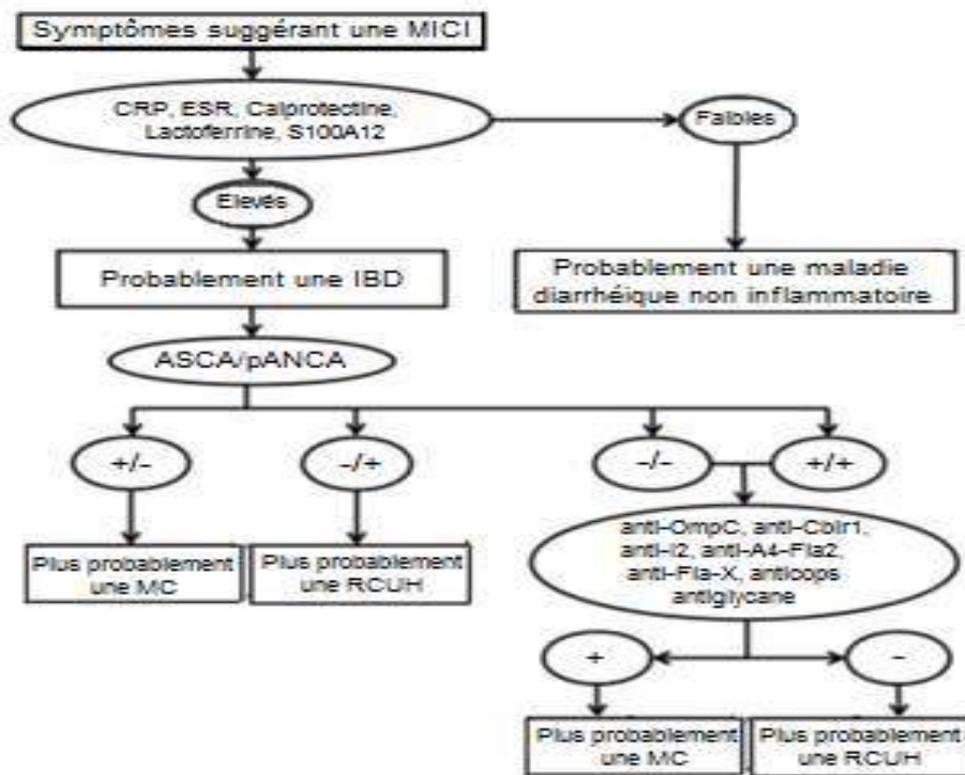
Les p-ANCA ont une spécificité supérieure à 88 % pour la RCH alors que les ASCA ont une spécificité supérieure à 90 % pour la MC. La valeur prédictive d'une MC en cas de résultat ASCA+/p-ANCA est de l'ordre de 88 %.(p2012

Ils constituent donc un marqueur de diagnostic différentiel entre MICI et non MICI ainsi qu'entre MC et RCH. Cependant, ces tests manquent de sensibilité et leur négativité ne permet pas d'exclure la présence d'une MICI.

Plus récemment, ont été découverts des anticorps dirigés contre une protéine de la membrane externe d'*E. Coli* (Ac anti-OmpC), des anticorps dirigés contre une séquence bactérienne de *Pseudomonas fluorescens* (Ac anti-I2) ou encore des anticorps anti-flagelline (CBir1) chez des patients atteints de MICI.

La poursuite de ces recherches fait espérer la découverte d'une classification sérologique fiable qui pourrait constituer un outil diagnostique solide. Cependant à 44 l'heure actuelle ils ne constituent qu'une aide supplémentaire parmi les faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques. (Roblin. 2006)

## Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn

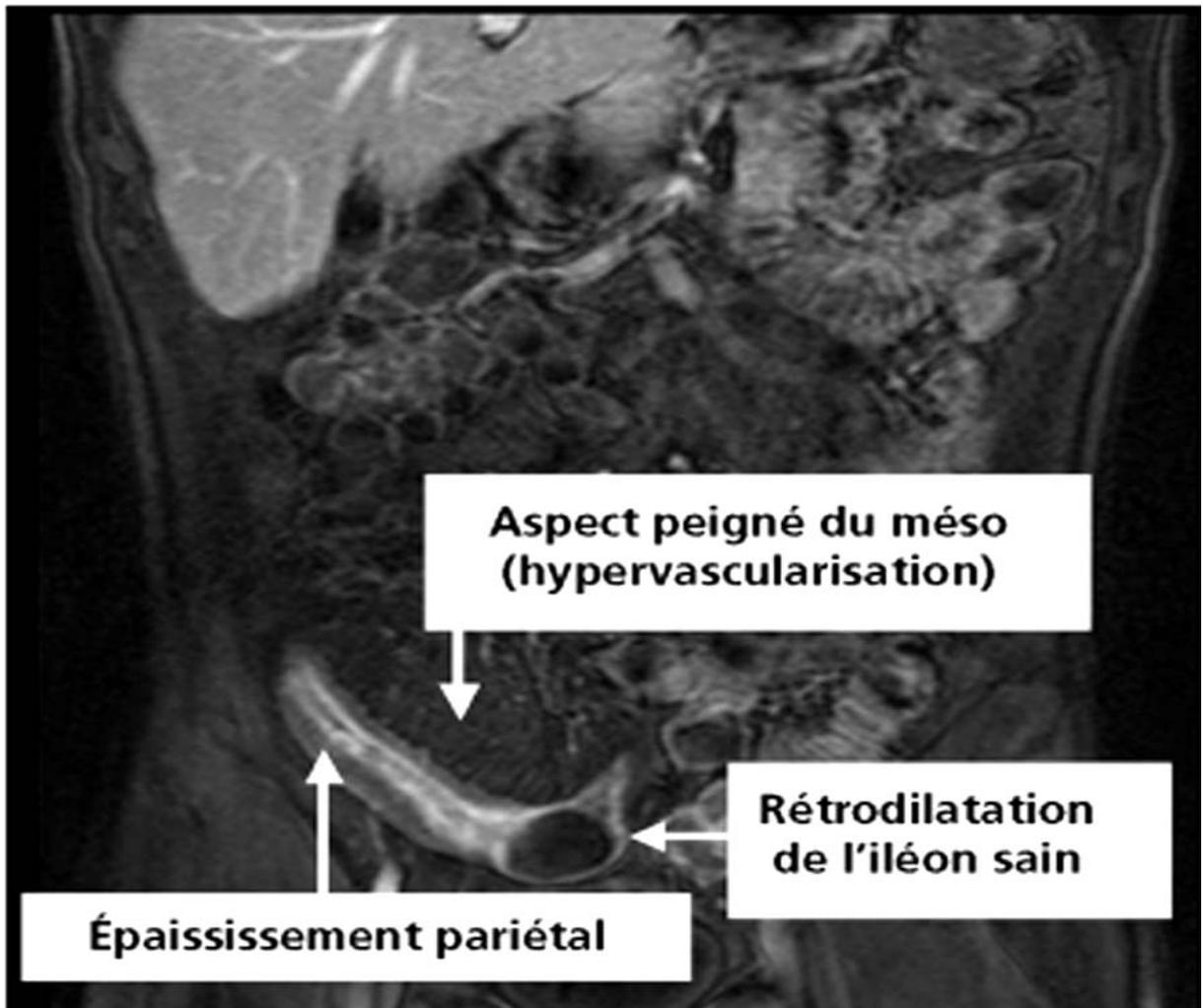


**Figure 14:** Algorithme d'utilisation de biomarqueurs pour aider au diagnostic différentiel d'une maladie de Crohn (Iskandar et Ciorba, 2012)

### 4-4 IRM

L'IRM permet d'obtenir des images numériques des différents organes. Contrairement au scanner, elle utilise des champs magnétiques à la place des rayons X. Elle est très utile dans le bilan pré-thérapeutique des fistules de la maladie de Crohn et tend à supplanter l'écho endoscopie. Comme pour le scanner l'absorption d'un produit de contraste pour obtenir une distension des anses de l'intestin grêle permet une analyse fine de la muqueuse et de la paroi intestinale

## *Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn*



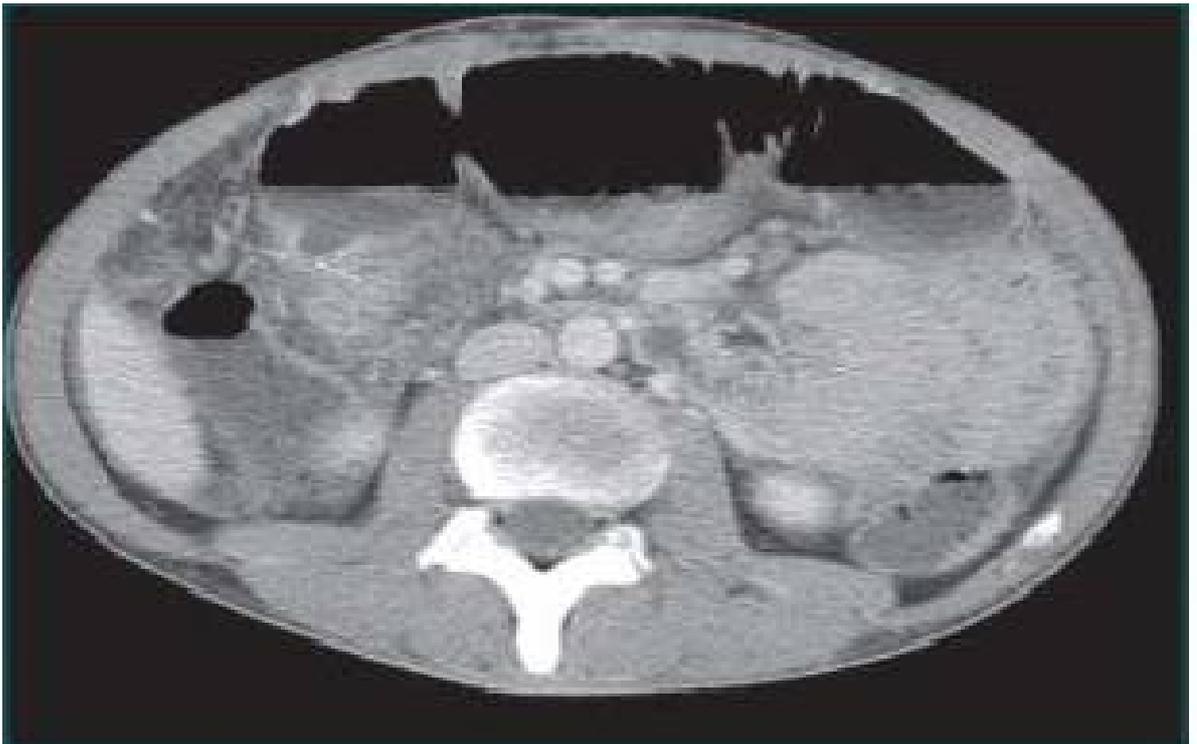
**Figure 15** : aspect radiologique (IRM) d'une maladie de Crohn de l'iléon terminal.

Anonyme 4: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item118/site/html/1\\_2.html#13](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item118/site/html/1_2.html#13)

### **4-5 Scanner**

Le scanner est un examen permettant une observation complète de la paroi de l'intestin grêle et de la cavité abdomino-pelvienne. Il sera utilisé en première intention pour mettre en avant les complications que peut entraîner la MC.

## Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn



**Figure 16** : Scanner représentant un phlegmon au niveau de la fosse iliaque droite (entouré par un cercle) compliquant une poussée inflammatoire de la maladie (Pilleul et Kamaoui. 2009)

### **4-6 Vidéo-capsule**

Elle est utilisée en dernière intention pour les situations où les autres examens utilisés n'ont pas donné d'éléments suffisamment convaincants en faveur du diagnostic de la MC. Sans anesthésie générale de manière non invasive, le patient avale une grosse gélule contenant un appareil photo, une source lumineuse, une batterie et un système permettant de transmettre les images à un boîtier porté par le sujet à la ceinture pendant l'examen. La capsule prend et envoie deux à six images par seconde et son autonomie est de huit heures. Elle progresse après avoir été avalée dans le tube digestif grâce au mouvement naturel des intestins.

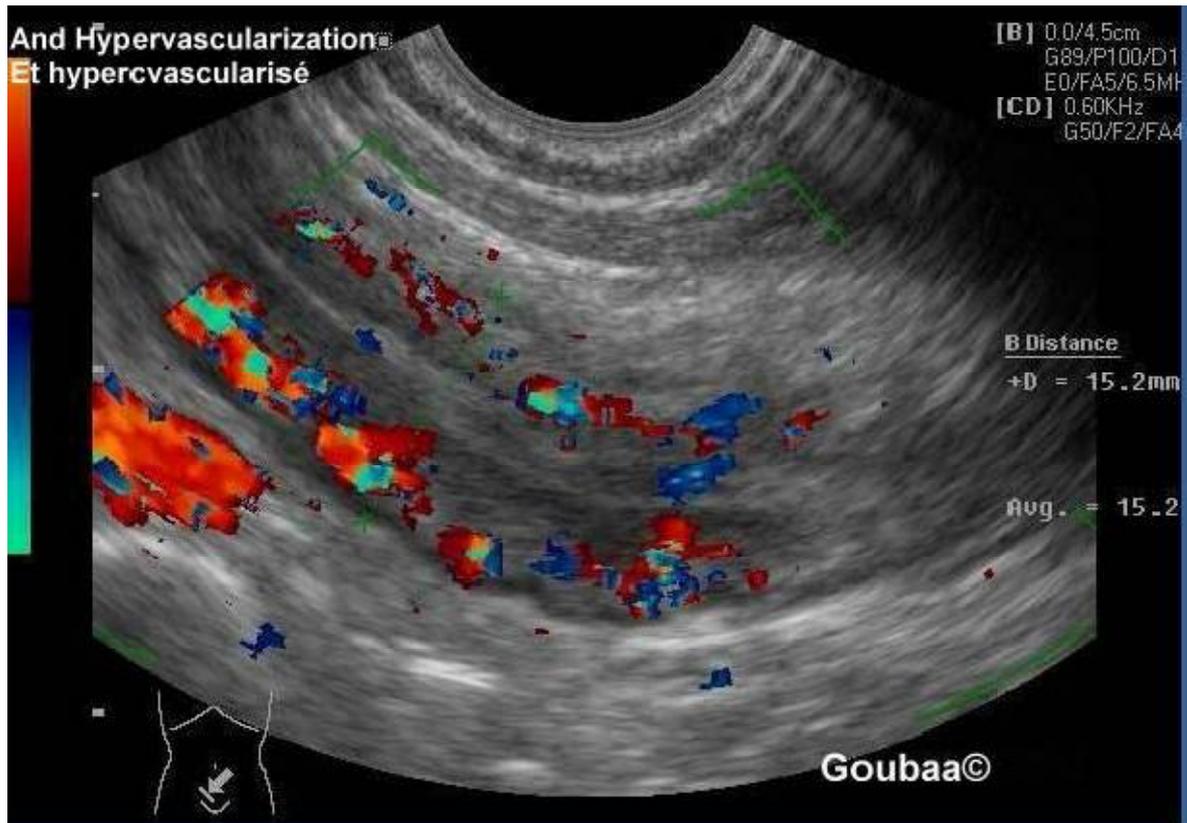
Ainsi, la vidéo capsule permet aux cliniciens d'observer la totalité de l'intestin grêle, ce qui permet de diagnostiquer de manière plus évidente la maladie.

Cet examen est bien toléré dans l'ensemble mais contre-indiqué en cas de grossesse ou de suspicion de sténose intestinale (Maunoury et al. 2017).

## Chapitre 4 : le diagnostic de la maladie de Crohn

### 4-7 Échographie

Elle permet de mettre en relief de manière rapide et peu coûteuse plusieurs signes de la maladie tels la rigidité et l'épaississement de la paroi digestive, les abcès, les fistules. Le Doppler couleur permet de constater une inflammation chez les sujets atteints tout comme une hyper vascularisation digestive (Zappa et Bouhnik. 2018, Deudjeu Youmbissie. 2018, Aufort et al.2010).



**Figure 17** : Hypervascularisation digestive d'un sujet atteint de MC observée à l'échographie Doppler (Goubaa .2018).

---

*CHAPITRE V*  
*Traitement de la Maladie*

---

## Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn



De nos jours, cette maladie n'a pas de traitement définitif. Il existe des traitements afin de limiter les symptômes de la maladie. Tout d'abord, les anti-inflammatoires tels que les corticoïdes qui s'accompagnent cependant de nombreux effets secondaires (hypertension, ostéoporose...). La deuxième phase de traitement consiste à l'administration d'immunosuppresseurs tels que les anti-TNF qui bloquent les réponses du système immunitaire adaptatif (Ramos de Mattos et al 2015). Ces traitements s'accompagnent d'autres médicaments qui vont chercher à limiter les autres symptômes comme les anti-63 diarrhéiques. On peut dissocier deux types de traitements ; le traitement de poussées qui va permettre de remettre le tube digestif au repos pendant la poussée et le traitement d'entretien qui va chercher à limiter le plus possible l'apparition des poussées. Outre les traitements médicamenteux, les patients sont soumis à un régime alimentaire strict afin de limiter l'apparition des signes de la maladie. Dans les cas les plus graves de la maladie, des traitements chirurgicaux peuvent

## *Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn*

---

être mis en place afin d'exciser les parties intestinales lésées. Bien que touchant une proportion importante de la population, les causes de la maladie ne sont toujours pas élucidées.

### **5-1 Traitement médical**

Trois catégories de médicaments sont disponibles pour les MICI: Les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs (Chaparro et Gisbert, 2016).

#### **5-1-1 Les anti-inflammatoires**

##### **5-1-1-1 Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA)**

Sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée (Van Bodegraven et Mulder, 2006). Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. En effet, ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxysoxe (PPAR- $\gamma$ ).

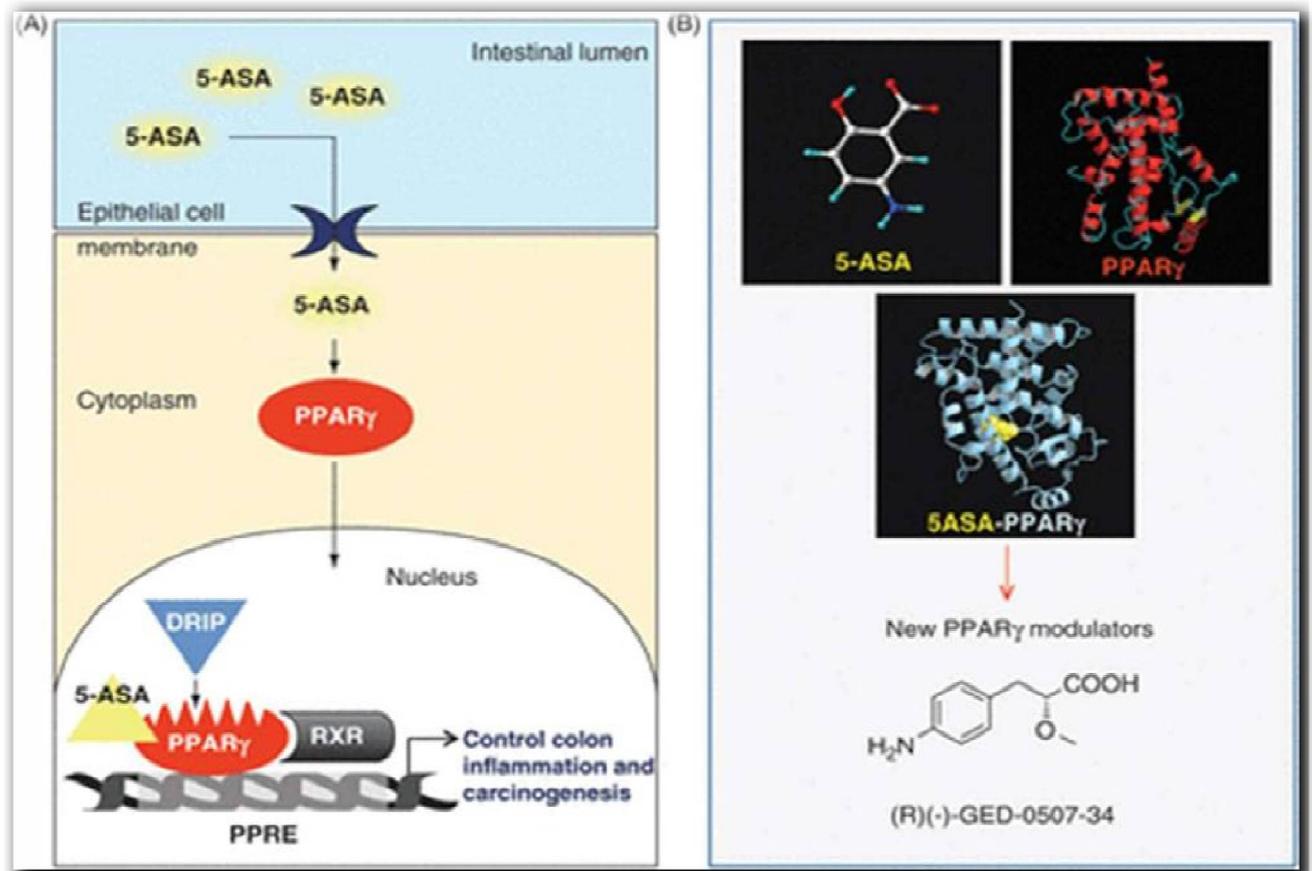
Ce dernier fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR- $\gamma$  serait responsable de l'effet anti inflammatoire local (Rousseaux et al, 2005; Linard et al, 2008)

#### **Mode d'action**

Les Aminosalicylates incluent la Sulfasalazine et la 5-ASA. La Sulfasalazine inhibe l'action de l'acide folique et contient des propriétés anti-inflammatoires via l'intervention des bactéries intestinales qui dégradent la sulfasalazine en Sulfapyridine et 5-ASA. La 5-ASA est absorbée par l'intestin où elle exerce un effet typique sur l'épithélium intestinal, une fois absorbée elle sera métabolisée par la N-acétyl transférase-1 (NAT-1) pour donner la N-Acetyl-5-ASA ; Cette dernière se lie sur le récepteur de la membrane nucléaire le Peroxisome Proliférateur-Activated Receptor Gamma (PPAR- $\gamma$ ) qui est un récepteur hormonal nucléaire, l'attachement de la N-acétyl-5-ASA sur le PPAR- $\gamma$  induit la translocation de ce complexe dans le cytoplasme nucléaire et le changement de conformation de la PPAR- $\gamma$ , cette modification permet l'attachement de la vitamine D3-receptor interacting protein (DRIP) qui s'attache directement sur la PPAR- $\gamma$  puis l'intervention du Récepteur X des rétinoïdes (RXR) qui se lie à cette dernière. Le complexe ainsi formé régule la transcription de l'ADN. L'hétérodimer PPAR- RXR se lie au peroxysoxe proliférateur activé récepteur gamma response element (PPRE) qui se trouve sur l'ADN et régule ainsi la transcription par la modulation de

## Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn

l'expression des gènes de transcription. Le complexe PPAR- RXR régule les processus inflammatoires ; le nuclear factor kappa B (NF- KB) et les protéines kinase activée par les mitogène (MAPK) pour réduire la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), il intervient aussi sur la COX-2 qui vas provoquer la diminution des prostaglandines (PGE-2 et PGF-2) (Li *et al.* 2015).



**Figure 18:** Mécanisme d'action de 5-ASA sur le récepteur gamma des proliférateurs du peroxydome (PPAR- $\gamma$ ) (Torres et al. 2013)

Les anti-inflammatoires 5-ASA, peuvent avoir des effets secondaires comme des dommages gastro-intestinaux, dont 5-ASA double ou triple probablement le risque qu'un individu développe une hémorragie ou une perforation gastro-intestinale grave. Ils peuvent provoquer aussi les syndromes rénaux, dont l'insuffisance rénale fonctionnelle est la plus importante. Cela peut précipiter l'insuffisance cardiaque, et l'hyperkaliémie est un danger supplémentaire (Andrews et al. 2009).

## *Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn*

---

### **5-1-1-2 Les corticoïdes**

Les corticoïdes sont un traitement très efficace des poussées de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée. Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (voie intramusculaire ou intraveineuse), par exemple le Solumédrol® ou le Célestène®. Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®), de lavements (Betnesol® ou lavements reconstitués de Solupred®) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred®). Selon le médicament corticoïde utilisé, la posologie n'est pas la même **anonyme (5) : (<http://hepatoweb.com/Crohn-Traitements.php>)**

Les corticoïdes présentent un grand intérêt dans le traitement des MICI car ils permettent une régulation négative de la transcription de gènes proinflammatoires participants à la production de cytokines. Ils inhibent également le recrutement de cellules immunitaires et l'expression de molécules d'adhésion dans les tissus enflammés. Les poussées sévères requièrent une corticothérapie parentérale, les malades corticorésistants relèvent habituellement de la chirurgie. Les corticoïdes ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Il faut être en revanche prudent en cas d'administration chez l'enfant et l'adolescent en raison de leur effet ralentissant sur la croissance. En raison d'effets secondaires, surtout en cas de prescription prolongée (ostéonécrose aseptique, cataracte souscapsulaire postérieure, vergetures, retard de croissance, certaines myopathies, l'ostéoporose et les tassements vertébraux), de nouveaux corticoïdes, à métabolisme rapide, ont été mis au point. Ils comportent le pivalate de tixocortol, la béclo méthasone, la fluticasone et le budésonide. Ils ont une action surtout topique afin d'éviter les effets indésirables des corticoïdes classiques. Cependant, à long terme, ils présentent de nombreux effets indésirables, ce qui ne permet pas leur utilisation comme traitement de fond. (Saleset. et al. et Al.2015)

#### **Mode d'action**

Le budésonide est un corticoïde qui a une activité intestinale essentiellement locale. En effet il est très peu absorbé à partir de l'intestin Il se présente sous la forme de gélules contenant des granules gastro-résistants

Ces gélules sont conçues pour libérer le principe actif au niveau de l'iléon distal, du côlon ascendant ou du côlon droit (Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Entocort 3 mg gel. Novembre 2013)

## Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn

---

Le mécanisme d'action exact du budénoïde dans la MC n'est pas entièrement élucidé. Le budénoïde est un gluco-corticostéroïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. A des doses cliniquement équivalentes aux corticoïdes systémiques, le budénoïde entraîne une inhibition significativement moindre de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et entraîne une variation moindre des marqueurs de l'inflammation.

Les études cliniques ont montré que des effets indésirables identiques aux autres corticoïdes sont possibles mais moins fréquents (Campieri et al. 1997)

### **5-1-1-3 Molécules actives d'origine végétales à effets anti inflammatoire intestinale**

Plus de 120 composés provenant de plantes sont aujourd'hui utilisés en médecine moderne et près de 75% d'entre eux sont utilisés selon leur usage traditionnel dans les Maladies inflammatoire chronique de l'intestin (Iserin, 2001). Parmi ces composés on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tanins, les terpènes et les flavonoïdes qui sont des métabolites secondaires. Toutefois, la capacité de rétablir le déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires/anti-inflammatoires dépend non seulement des structures chimiques de ces métabolites secondaires, mais aussi de leurs action spécifique (Comalada et al. 2006; Kleemann et al. 2011; Palla et al. 2016). Plusieurs études ont observé l'aptitude de ces composées a diminués l'expression des différentes cytokines et chemokines, telles que le TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) dans l'inflammation intestinale (Shapiro et al. 2007, Romier et al. 2009, Sergent et al, 2010).

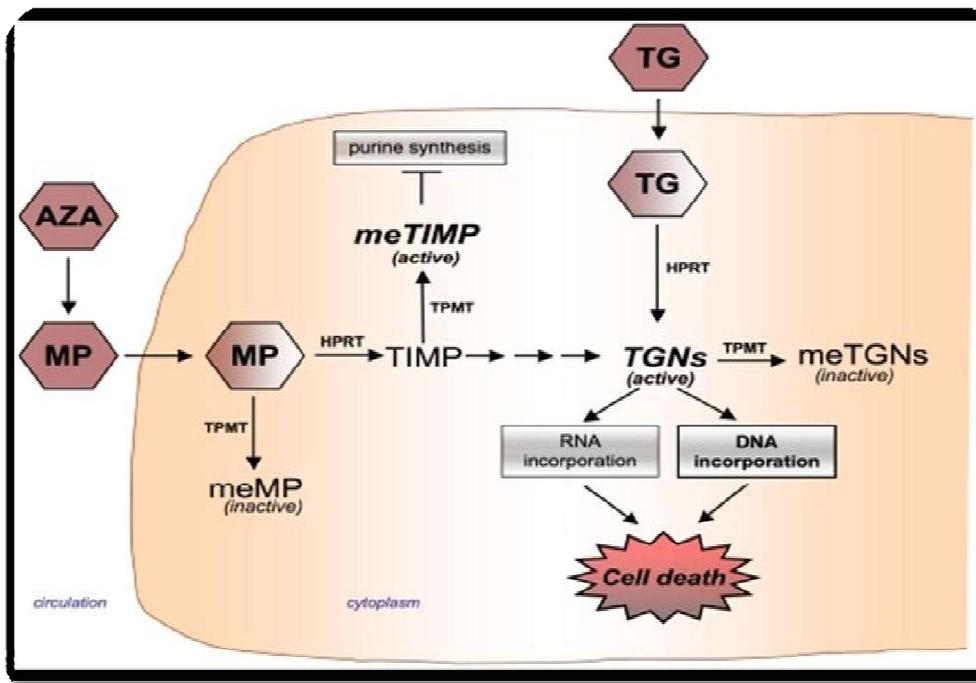
### **5-1-2 Les immunosuppresseurs**

Leurs usages n'est pas systématiques. Ils sont utilisés en traitement du fond généralement en deuxième ligne après l'échec des anti-inflammatoires. Deux types de molécules, les thiopurines (Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP)] et le méthotrexate (MTX); L'AZA est l'un des médicaments immunosuppresseurs les plus utilisés pour le traitement des MC qui peut être remplacé en cas d'intolérance par la 6-MP (Pearson et al. 1995). L'AZA et la 6-MP sont des médicaments a effet prolongé (Bouhnik et al. 1996), deux autres études de Getaid (années 1998-2002) ont démontré que l'efficacité de l'AZA se maintient avec le temps, même après une période de rémission prolongée, avec

## Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn

un taux de récurrences symptomatiques de 5% par an (Cosnes et al. 2005; Lemann et al. 2005). Ces résultats font de l'AZA et 6-MP le traitement le plus efficace pour l'obtention d'une rémission soutenue dans la MC.

La 6-MP et son précurseur l'AZA inhibent la multiplication des lymphocytes B et T activés et des macrophages, diminuent la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T, ils réduisent ainsi les activités NK et cytotoxiques T, et la production d'IL 2 (Hoffmann et al. 2001; Derijks et al. 2006). Ces propriétés cytotoxiques et immunosuppressives découlent de l'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques et d'un effet pro-apoptotique exercé sur les LT et tous ces mécanismes se déroulent sous l'action de la forme active de ces immunosuppresseurs qui est la 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) (Schroll et al. 2005, Helmy et al. 2017).



**Figure 19:** Mécanisme d'action de l'Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Hosni-Ahmed et al. 2001).

## *Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn*

---

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine peuvent entraîner une suppression médullaire et une numération sanguine périodique est obligatoire chez les patients recevant ces médicaments. Les autres effets indésirables comprennent la pancréatite, l'hépatite, la myalgie et les vertiges, entre autres. En raison d'effets indésirables, l'AZA doit être retirée chez 15 à 30% des patients (Bradford et Shih, 2011). Des effets indésirables sont observés chez 10% des patients prenant 50 mg/jour d'AZA et peuvent être divisés en effets dose-dépendants ou idiosyncrasiques (éruption cutanée, fièvre, alopecie, diarrhée et pancréatite) et effets dose-dépendants ou toxiques (nausées, myélotoxicité et hépatotoxicité) (Koller et al. 2010).

### **5-1-3 Les immunomodulateurs**

Il s'agit surtout pour le moment des anticorps monoclonaux anti-TNF, adalimumab et infliximab (Kusugami et al. 2004). L'efficacité de l'infliximab a été démontrée chez les patients atteints de RCUH et de MC et il est maintenant utilisé en thérapeutique d'induction et d'entretien (Hanauer et al. 2002, Rutgeerts et al. 2005). L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humanisé à 75%. Son efficacité dans le traitement d'attaque des poussées intestinales de la MC a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques, et une perfusion à une posologie de 5mg /kg induit une réponse clinique chez la plus part des patients (Hanauer et al. 2002). Un autre essai randomisé a démontré la capacité de l'infliximab a fermer les fistules anopérinéales, aussi les hospitalisations et les interventions chirurgicales sont également moins fréquentes sous traitement d'entretien (Sands et al. 2004). Cet anticorps se lie au TNF $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages activés, soluble et lié à la membrane cellulaire. Il favorise l'élimination de TNF $\alpha$  soluble et membranaire et la lyse des macrophages et des lymphocytes T activés et induit l'apoptose de ces derniers (Bouguen et al. 2013).

Les effets secondaires notables d'infliximab comprennent un risque accru d'induction d'infections (par exemple, la tuberculose); Lésion cutanée (eczéma, psoriasis...etc.) ; Réaction aiguë (Rash, hypotension); Maladie sérique (arthralgies); Symptôme neurologique (paresthésies, meralgie); Cancer (cancer papillaire thyroïdien, lymphome); Sténose digestive; Infection (abcès dentaire) et autres (anxiété, dyspareunie) (Scheinfeld, 2004).

les anti -TNF alpha (infliximab et adalimumab) qui sont des anticorps mono clonaux qui se fixe sur le TNF-  $\alpha$  en inhibant la réponse pro-inflammatoires associé à un traitement pharmacologique avec l'azathioprine qui induit l'apoptose des cellules immunitaires par la formation d'un complexe RAC1-TGN qui stimule l'apoptose des cellules immunitaire et l'arrêt de la réponse inflammatoire ; ou un

## Chapitre 5 : traitement de maladie de Crohn

---

traitement pharmacologique par l'utilisation de l'azatioprine et les corticostéroïde (Costantino et al. 2016)

### **5-1-4 Les antibiotiques**

Des antibiotiques peuvent être prescrits en cas d'aggravation soudaine des symptômes causée par une infection intestinale.

Ils permettent également de traiter les abcès et les plaies situées dans la région anale.

Le métronidazole et la ciprofloxacine (parfois la clarithromycine) sont les antibiotiques les plus utilisés dans la maladie de Crohn.

Le métronidazole (Flagyl®) à la dose de 20 mg/kg/jour et la ciprofloxacine (Ciflox®) à la dose de 1,5 g/jour seraient efficaces dans les localisations ano-périnéales de la maladie de Crohn. (Sophie. 2017)

### **5 1-5 Autres médicaments**

Dans certains cas, des anti-diarrhéiques peuvent contribuer à réduire la diarrhée. Cependant, les diarrhéiques ou les laxatifs peuvent aussi irriter le tube digestif et causer des complications graves chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire intestinale. Il est impératif de demander conseil à votre médecin avant de prendre un anti-diarrhéique, un antispasmodique ou un laxatif, quel qu'il soit.

Des suppléments de fer, à prendre par voie orale, peuvent être nécessaires en cas d'anémie.

Les analgésiques soulagent les légères douleurs abdominales. Privilégier le paracétamol.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë. (Sophie. 2017)

### **5-2 Traitement chirurgical**

Un traitement chirurgical peut être proposé, pour les malades résistants à un traitement médical bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complications (Hwang et Varma, 2008). Dont l'objectif est l'ablation du segment du tube digestif le plus atteint, et de retardé au maximum la réalisation d'une coloproctomie totale avec iléostomie terminale définitive et de permettre un control satisfaisant des lésions (Connelly et Koltun, 2013; Yu et al, 2016).

La chirurgie a des principes et des indications précises :

#### **Principes :**

- Après réunion pluridisciplinaire médico-chirurgicale,
- Résection la plus économique possible,
- favoriser les interventions évitant les résections,
- jamais d'anastomose sur un anus siège ou ayant été le siège de lésions spécifiques de la MC.

#### **- Indications :**

- Complications non traitables ou non uniquement traitables par médicaments
- Échec des traitements médicamenteux (notamment en cas d'atteinte périnéale) (Baumgart et Daniel, 2009, Cadiot et al, 2008).

Les interventions les plus courantes sont les résections du grêle ou du colon emportant les segments les plus lésés. En cas d'infection intra abdominale ou de fortes doses de corticoïde, il est fréquent de réaliser des stomies temporaires.

La chirurgie est souvent nécessaire pour le traitement des fistules et abcès de la région périnéale. Dans les formes les plus sévères, une amputation anorectale avec iléostomie définitive peut-être nécessaire (CADIOT et al, 2008).

---

# *CHAPITRE VI*

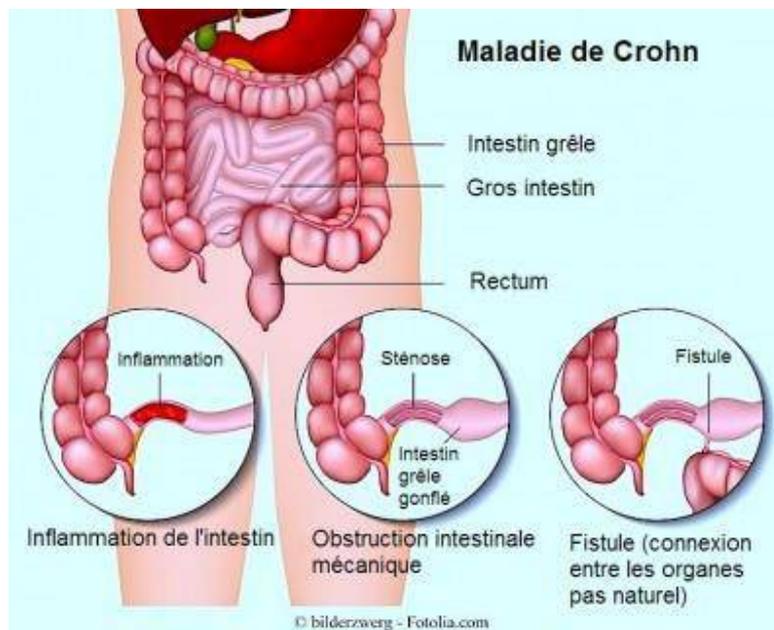
## *Les complications et suivi médical de la maladie de Crohn*

---

## Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical

### 6 -1 les complications de la maladie de Crohn

Les complications de la maladie de Crohn peuvent être grave et nécessitent une prise en charge médicale urgente, et parfois une hospitalisation. La plupart du temps, un traitement permet de les éviter ou de stopper leur évolution. (BOUKENTAR W et MAROUF A .2018)



**Figure 20** : Les complications de la MC (BOUKENTAR W, MAROUF A. 2018)

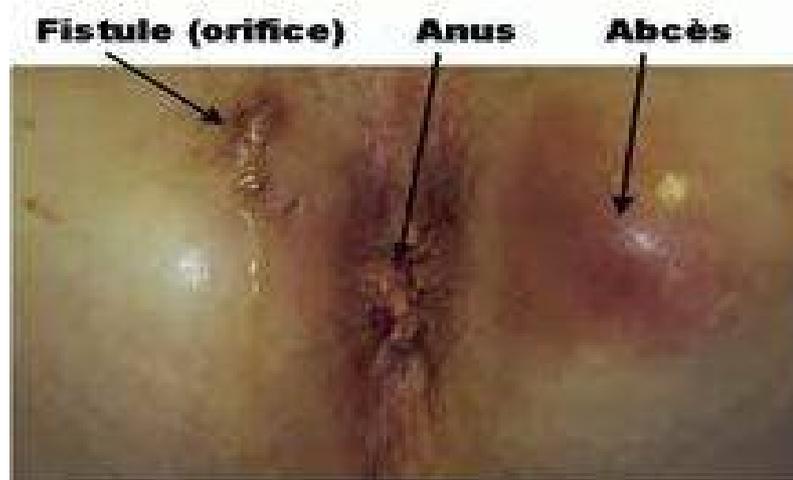
#### 6-1-1 Lésions ano-périnéales

L'atteinte périnéale se rencontre chez plus de 40 % des patients atteints de la maladie et la précède dans 30 % des cas. Ces lésions anopérinéales (LAP) persistent dans le temps dans la mesure où 19 % des lésions sont toujours présentes dix ans après (Abramowitz et Pelletier. 2017).

Elles peuvent se présenter de manière très simple comme une fissure banale ou une irritation provoquée par la diarrhée (Senéjoux, 2017).

Néanmoins, nous retrouvons des LAP plus spécifiques telles :

## Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical



**Figure 21** : Lésions ano-périnéales secondaires (Pierre-Lucas D 2012)

- ✚ Ulcération que nous pouvons considérer comme une sorte de plaie de l'an



**Figure 22**: Ulcération anale (Senéjoux, 2017)

- ✚ Pseudo marisques dont la particularité est qu'elles sont très inflammatoires et congestives par rapport aux marisques rencontrées habituellement. Correspondant à des excroissances, les deux photos ci-dessous permettent de mettre en évidence la différence entre une marisque sentinelle de fissure mécanique et une marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC.

*Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical*



**Figure 23** : Marisque sentinelle de fissure mécanique (Abramowitz et Pelletier, 2017).



**Figure 24** : Marisque inflammatoire retrouvée spécifiquement chez des sujets atteints de MC (Senéjoux. 2017).

✚ Abcès qui correspond à une suppuration aiguë et douloureuse dont la chronicité tend à évoluer vers une fistule.

## Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical



**Figure 25** : Abscès de MC (Senéjoux, 2017)

✚ Sténose qui est un resserrement de l'intestin occasionnant des complications mécaniques obstructives voire occlusives. Ainsi l'alimentation passe plus lentement, ce qui peut entraîner chez les patients divers symptômes tels l'impossibilité d'aller à la selle, des douleurs abdominales, gaz, nausées, vomissements (Senéjoux, Trompette et Atienza .2017)



**Figure 26** : Sténose anorectale de la MC (Trompette et Atienza. 2017)

✚ fistule anale qui se manifeste par la présence d'un trajet pathologique faisant communiquer le canal anal avec la peau à l'extérieur du périnée. Dans la majorité des cas, elle représente la conséquence d'une complication d'un abcès, d'une ulcération ou d'une sténose. Nous observons la présence de sétons qui sont des drainages à l'anus du malade sous forme de fils permettant

## Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical

au pus de s'évacuer. Cette évacuation favorise la mise en place de la cicatrisation et la réduction de la douleur de l'abcès. Néanmoins, ce dispositif reste insuffisant car dans la majorité des cas, les fistules sont récidivantes (Senéjoux, Trompette et Atienza, 2017)



**Figure 27** : Fistule anale retrouvée chez un sujet atteint de MC (Senéjoux, 2017)

Les deux premières lésions présentées (ulcération et pseudo marisques) sont de type primaire c'est à dire que leur degré de manifestation représente un témoin de l'activité inflammatoire de la MC. Tandis que les abcès, fistules sont considérés comme des LAP secondaires fistulisantes apparaissant lors des épisodes de poussées et ont la possibilité de persister lors des phases de rémission. Quant aux sténoses, elles se classent parmi les lésions secondaires mécaniques et évoluent de manière indépendante des autres atteintes anales (Trompette et Atienza .2017)

### **6-1-2 Cancers**

L'inflammation chronique du tube digestif induit par la MC favorise la mise en place du cancer colo-rectal qui est le néoplasie la plus fréquente à long terme de cette pathologie. Ce danger apparaît à partir de huit - dix ans d'évolution et s'accroît en fonction de l'étendue de l'atteinte du colon. Sachant que la maladie commence tôt dans la vie du patient, le risque cumulé devient considérable dans la mesure où l'inflammation se développe et s'étire au fil des années. Il est surtout retrouvé chez les individus insuffisamment suivis et prenant mal leur traitement (Dray et al, 2008).

Une tumeur de l'intestin grêle est aussi plus souvent retrouvée chez les sujets atteints de MC par rapport aux individus sains.

## ***Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical***

Les LAP peuvent entraîner des cancers au niveau anal difficiles à diagnostiquer. Les adénocarcinomes retrouvés à ce niveau correspondent aux carcinomes épidermoïdes de l'anus.

La CSP associée à la MC facilite la mise en place d'un cholangiocarcinome c'est-à-dire un cancer des voies biliaires. (Nader A.2019)

### **6-1-3 La dénutrition**

On peut parfois observer une dénutrition due à une malabsorption au niveau des lésions inflammatoires. La perte de protéine entraîne une diminution des facteurs de coagulation circulant et donc augmente le risque thromboembolique. La chronicité des symptômes, les nombreuses hospitalisations et, plus globalement, le retentissement de la maladie sur la qualité de vie peuvent entraîner des épisodes dépressifs.

Pour dépister et traiter d'éventuelles carences nutritionnelles, des examens sanguins annuels sont pratiqués. Les personnes qui souffrent de maladie de Crohn au niveau de l'iléon ont fréquemment des carences en vitamine B12 et en vitamine D. (BOUKENTAR W. MAROUF A.2018)

### **6-2 Suivi médical**

Le suivi des personnes atteintes de la maladie de Crohn est mené par l'équipe pluridisciplinaire qui a mis au point le traitement. Il s'appuie sur des examens cliniques, des analyses biologiques.

Cette surveillance a pour but :

- d'étudier l'évolution de la maladie de Crohn
- d'évaluer l'efficacité et la bonne tolérance des soins, et s'assurer que vous bénéficiez d'une prise en charge optimale
- de vous apprendre à gérer votre maladie au quotidien ;
- de contrôler le bon développement de votre enfant (poids, taille) si c'est lui qui est atteint par la maladie de Crohn.

Voici quelques recommandations pour contribuer au mieux à la surveillance de votre état :

- Soyez attentifs à votre traitement :
  - N'interrompez jamais votre traitement sans en parler à votre médecin. En effet, le respect de ses recommandations est capital pour stabiliser la maladie de Crohn, améliorer votre confort de vie, retarder la survenue des poussées et diminuer le risque de complications.

## Chapitre 6 : les complications de la maladie et suivi médical

- Ne prenez aucun autre médicament sans le signaler à votre médecin ou à votre pharmacien. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués dans la maladie de Crohn.
  - Respectez le rythme des consultations et des examens fixés avec les professionnels de santé.
  - Prenez rapidement rendez-vous avec votre médecin en cas de symptômes inhabituels (ex: survenue d'une fièvre pendant la prise de corticoïdes).
  - N'oubliez pas les contrôles endoscopiques de surveillance permettant le diagnostic de lésions suspectes et leur ablation.
  - N'hésitez pas à échanger avec l'équipe médicale : posez des questions sur votre maladie et notez celles qui vous viennent entre deux consultations. Signalez aussi tout effet indésirable dû au traitement, pour chercher les moyens de l'atténuer ou de le prévenir.
  - N'hésitez pas à demander un soutien psychologique si vous en ressentez le besoin en particulier si votre maladie de Crohn a un impact sur votre vie quotidienne ou dans vos relations familiales ou sociales. Anonyme(6): L'Association François Aupetit (AFA), vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (site externe) offre la possibilité de s'informer et d'échanger avec des personnes souffrant également de maladie de Crohn. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/suivi-medical-vie-quotidienne>

---

# CHAPITRE VII

*la vie quotidienne et  
prévention de la maladie*

---

## *Chapitre 7 : la vie quotidienne et prévention de la maladie*

### **7-1 Maladie de Crohn et vie quotidienne**

Si vous avez une maladie de Crohn, vous vous habituerez progressivement à gérer votre quotidien.

#### **7-1-1 L'arrêt du tabac est capital**

Il est indispensable d'arrêter de fumer, le cas échéant : cela contribuera directement à l'amélioration de votre état. En effet, la consommation du tabac, même minime, aggrave la maladie de Crohn et favorise la survenue de rechutes. Anonyme (6) : Association François Aupetit (AFA), vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique (site externe) offre la possibilité de s'informer et d'échanger avec des personnes souffrant également de maladie de Crohn.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/suivi-medical-vie-quotidienne>

#### **7-1-2 L'alimentation en cas de maladie de Crohn**

L'alimentation n'influe pas sur le cours de la maladie de Crohn. Il est donc inutile de suivre un régime particulier. Au contraire, votre alimentation doit rester équilibrée pour éviter toute carence.

Toutefois, lors des poussées marquées, vous pouvez adopter provisoirement un régime pauvre en fibres, restreint en fruits et légumes pour ne pas accentuer les symptômes digestifs (diarrhée, douleurs). Demandez conseil à votre médecin traitant ou à votre diététicien. Ils vous expliqueront les règles nutritionnelles à retenir selon votre cas.

Anonyme7: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/suivi-medical-vie-quotidienne>

### **7-2 Prévention de la maladie de Crohn**

Aucun moyen de prévenir la maladie de Crohn n'est connu.

- Suivre le traitement à la lettre. Certaines personnes parviennent à réduire la fréquence des phases aiguës de la maladie en suivant bien leur traitement.
  - Cesser de fumer. Plus on fume de cigarettes, depuis longtemps, plus le risque de récurrences et d'interventions chirurgicales est élevé.
  - Éviter les médicaments anti-inflammatoires en vente libre ou sur ordonnance.
  - Ceux-ci sont contre-indiqués, car ils peuvent déclencher une crise aiguë de la maladie.
- comme analgésique, privilégier l'acétaminophène. Aux doses recommandées, l'acétaminophène (Tylno®) est sans danger pour l'intestin.

#### **Remarque**

- Plusieurs études se sont penchées sur des changements dans l'alimentation.

## Chapitre 7 : la vie quotidienne et prévention de la maladie

- Certaines ont testé l'effet d'un apport réduit en sucres raffinés et accru en
- oméga-3. D'autres ont testé l'exclusion de certains aliments. Ces expériences n'ont toutefois pas permis de déceler un type de diète qui permettrait de prolonger la durée des périodes de rémissions.

- Durant les phases de rémission, on recommande donc une diète équilibrée, sans restriction. Les personnes intolérantes au lactose veilleront bien à exclure le lait et les produits laitiers de leur alimentation ou à prendre un comprimé d'enzymes qui dégradent le lactose avant d'en consommer. Certaines personnes intolérantes au lactose tolèrent tout de même les produits laitiers fermentés (yogourt, fromage). (BENLADGHEM S .2014)

Tableau 1: Liste des aliments autorisés et à éviter au cours d'un régime sans résidu (Coulom P, Grunberg B. Régime sans résidus, [en ligne]. <https://www.cregg.org/site/documents/regime-sans-residus> ).

	Autorisés	Inerdiction
Eléments	Viandes tendres et non fibreuses (Blanc de poulet ou dinde, jambo découenné)	Viandes fibreuses ou tendineuses Graisses cuites
	Poisson OEuf	Friture
	Pâtes de petit calibre Riz Semoule de blé nature	Légumes et fruits (crus, cuits, frais, secs) Céréales complètes Confiture
	Fromage à pâte cuite en petite quantité	Laitage
	Eau non gazeuse Boisson sans pulpe Infusion Thé ou café léger	Boissons gazeuses et alcoolisées Boisson avec pulpe

## Chapitre 7 : la vie quotidienne et prévention de la maladie

### 7-2-2 Conseils à administrer

**Si la maladie de Crohn est un défi quotidien, elle n'est pas une fatalité et ne doit pas forcément s'accompagner d'une médication lourde pour vivre décemment. À travers une bonne hygiène de vie, il est possible de faire la paix avec son corps et retrouver un équilibre à long terme.**

- Vivre avec la maladie de Crohn peut s'avérer un parcours périlleux lorsque l'organisme se rebelle et que chaque prise alimentaire devient source de stress et de douleur. Jeanne Dumieux fut diagnostiquée à l'âge de 18 ans et a suivi des traitements conventionnels à base de corticoïdes et immunosuppresseurs pendant 2 ans, avant d'opter pour une nouvelle voie entièrement naturelle. Lassée des effets secondaires handicapants pour des résultats plus que moyens, elle a entrepris de se reconnecter avec son corps, convaincue qu'il lui envoyait les signaux d'un besoin de changement radical.

- Avec l'aide d'une naturopathe, elle a ainsi revu entièrement son alimentation et banni Junk Food, produits industriels et transformés mais aussi les aliments réputés inflammatoires comme les sucres rapides, le gluten et les produits laitiers. En quelques semaines, ses symptômes avaient disparu et 6 mois plus tard, la coloscopie de contrôle ne révélait plus qu'une seule ulcération. Aujourd'hui déclarée « en rémission », elle nous partage les conseils qui lui ont permis de reprendre sa vie et son corps en main en évitant une toute médication lourde.

- **1. Bien mastiquer**

« *Le tube digestif commence dans la bouche* », rappelle-t-elle. En effet, la mastication active la sécrétion des sucs digestifs dans l'estomac, favorisant une assimilation optimale des aliments. Prendre le temps de bien mâcher permet donc d'assurer une meilleure digestion, en plus de laisser le temps aux papilles gustatives d'envoyer leurs perceptions au cerveau.

- **2. Boire de l'eau**

Rien ne peut remplacer l'eau pour une hydratation efficace. Chaque jour, il est indispensable de boire en suffisance pour assurer un nettoyage complet de l'organisme et couvrir nos besoins : sachant que le corps libère déjà 33 cl d'eau pour assurer ses fonctions vitales et 1,5 l à travers les urines. Il faut donc miser sur 2 l d'eau minimum au quotidien. Malgré tout, l'eau peut s'agrémenter de nombreuses façons pour répondre à nos besoins comme à notre plaisir : « *Nature, en infusion ou en tisane, avec du thym, de la menthe, du gingembre, des fruits, des épices...* »

## Chapitre 7 : la vie quotidienne et prévention de la maladie

- **3. Craquer « sain »**

« Avec des noix, des amandes, des noisettes... ou des energy balls, ces petites bouchées sucrées ou salées à base de céréales ou de fruits secs se préparent chez soi et s'emportent au bureau ou à la salle de sport », confie-t-elle parmi ses encas préférés.

- **4. Revenir à la simplicité**

L'alimentation moderne est riche en sucres, graisses saturées et/ou hydrogénées et additifs en tous genres, autant de composants hautement inflammatoires pour le corps. Pour mettre son organisme au repos et restaurer un intestin fragilisé, il est essentiel d'adopter une cuisine « maison » à base de produits bruts ou aux compositions les plus minimales possibles.

- **5. Prendre son temps**

Jeanne Deumier nous rappelle qu'adopter une nouvelle hygiène de vie est un processus qui se fait sur la durée et ne doit jamais se passer de bienveillance : « *Il est impossible de changer d'alimentation du jour au lendemain, l'important est de garder son cap et de ne pas se décourager.* »

- **6. Se faire du bien**

Corps et esprit sont indissociables, et on entend souvent dire que le ventre est notre deuxième cerveau. Stress, fatigue et émotions fortes peuvent sérieusement impacter notre digestion. De plus, évacuer ses émotions négatives et reconnecter avec son corps, peuvent amener d'excellents résultats sur la digestion. [Méditation](#), automassage et yoga sont autant de pistes accessibles pour apaiser l'esprit.

- **7. Tenir un journal de bord**

Pour mettre toutes les chances de son côté, il est judicieux de tenir un journal de bord afin d'y répertorier les différents symptômes observés au jour le jour et les effets des solutions entreprises. À terme, cela permettra de mieux cerner les aliments qui peuvent poser problème et facteurs externes qui contribuent à bouleverser notre organisme mais surtout, cela permettra de corriger le tir si besoin.

- **8. Bouger**

« L'activité physique régulière favorise la digestion, renforce la sangle abdominale, évacue les toxines et facilite le lâcher-prise et le bien-être. », rappelle-t-elle.

- **9. Utiliser les épices et plantes**

Bien connues en ayurvéda, les plantes et épices sont riches en vertus digestives et anti-inflammatoires. On pense notamment au gingembre, véritable antiseptique interne mais aussi au romarin pour les troubles de l'estomac, à l'aloé-vera pour cicatriser les muqueuses, au fenouil ou



---

# *Conclusion générale*

---

## *Conclusion*

---

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui se caractérise par une alternance de phases de poussées et de rémission. Elle est multifactorielle et sa physiopathologie est influencée par une susceptibilité génétique, une flore intestinale altérée et un dysfonctionnement immunitaire. Tous les mécanismes qui provoquent cette maladie ne sont pas encore tous élucidés. Les symptômes de cette maladie ont un impact important sur la qualité de vie des patients et son évolution est souvent grave et peut aboutir à un cancer du colon. (ALICE M. 2014).

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.

Cependant, les choses ont considérablement évolué ces dernières années. En effet, les progrès thérapeutiques, notamment avec l'utilisation plus large des anti-TNF $\alpha$ , ont permis de mieux maîtriser les poussées, de mieux prévenir les récurrences et de mieux traiter les complications de la MC.

L'objectif final de la prise en charge est donc d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux malades. Mais, l'amélioration de ces conditions de vie a souvent un prix. En effet, pour y parvenir, les médecins auront souvent recours à l'utilisation de thérapeutiques lourdes, responsables d'importants effets indésirables, et à des interventions chirurgicales qui pourront aboutir à la réalisation de stomies ou à l'apparition d'un syndrome du grêle court. (Pierre-Lucas D. 2012)

---

# *Référence bibliographique*

---

## Référence bibliographique

---

-**Abramowitz L, Pelletier AL.** (Page consultée le 22/01/2017). Traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn (hors fistules), [en ligne]. <https://www.youtube.com/watch?v=YummSJ2orwc>

-**Andrews, J. M., Travis, S. P. L., Gibson, P. R., Gasche, C. (2009).** Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther*, 29: 459-469.

-**Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H.** Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* mai 2010;34(3):J258-65.

-**Audrey A.2019.** Maladie de Crohn et corticothérapie : prise en charge à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. Thèse de doctorat, Université Clermont A. Dumas-02893769)

**<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/intestin/16007-maladie-de-crohn.htm#les-symptomes-de-la-maladie-de-crohn-sont-avant-tout-digestifs>**

- **Aufort S, Altwegg R, Veyrac M.** Explorations radiologiques et endoscopiques de l'intestin grêle. *Hépatogastro.* 2010 mai-juin: 17 (3): 204-220.).

**Nader A.2019.** Maladie de Crohn : compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. thèse de doctorat dumas-02100360

-**Bach JF,** the effect of infection on susceptibility to autoimmune and allergic diseases *Engl J Med* 2002 Sep 19; 347(12):911-20.)

-**Baumgart DC. And.W J. Sandborn.** 2012. "Crohn's disease." *Lancet* 380 (9853):1590-605. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.

-**Baumgart Daniel C.** The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106**(8): 123–33]

-**Bardou M.** (2007) Appendicectomies et maladie de Crohn, la fin d'un mythe ? In : *JIM.fr, journal international de médecine.* [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011). Disponible sur :

<http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/710JimAp.pdf>

-**Barnes M J. and F. Powrie.** 2009. "Regulatory T cells reinforce intestinal homeostasis." *Immunity* 31(3):401-11. Doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.011

**BENLADGHEM S.2014.** La maladie de crohn et les antis TNF alfa. Mémoire de fin de stage interné pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine, Université Abou Baker Belkaid

## Référence bibliographique

---

**-Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009)** Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 7-8. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>

**-Biocodex.** (page consultée le 22/09/2018). Le microbiote intestinal, [en ligne].  
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

**-Biroulet, L. (2013).** Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Gastroenterol Hepatol*, 11: 975-981.

**-Bradford, K. and Shih, D. (2011).** Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 17: 4166–4173

**-Bouhnik Y, Benamouzig R, Rybojad M, Matuchansky C, Rambaud JC.** Manifestations systématiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1993, 17, PP, 121-129.

**-Bouhnik, Y., Lémann, M., Mary, J. Y, Scemama, G., Taï, R., Matuchansky, C.,... Rambaud, J. C. (1996).** Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*, 347: 215-9.

**-Bouguen, G., Siproudhis, L., Gizard, E., Wallenhorst, T., Billioud, V., Bretagne, J. F.... Peyrin-Biroulet, L. (2013).** Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 975-981.

**-BOUKENTAR W, MAROUF A .2018.** Maladie de Crohn, Mémoire de fin d'études  
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine. Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen

**-CADIOT GUILLAUME, GALMICHE JHPAUL, CLAUDE MATUCHANSKY, MICHELMIGNON** Gastro-entérologie nouvelle édition

**-Chaparro, M., and Gisbert, J. P. (2016).** New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 39 : 411-423.

**-Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al.** Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *Gut*. 1997; 41: 209- 14.)

## Référence bibliographique

---

-**Connelly, T. M., and Koltun, W. A. (2013).** The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 7 : 307-321

-**Comalada, M., Ballester, I., Bailón, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J.,... Zarzuelo, A. (2006).** Inhibition of proinflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol*, 72 : 1010-1021.

-**Cook, D.N., D.S. Pisetsky, and D.A. Schwartz,** *Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease.* *Nat Immunol*, 2004. **5**(10): p. 975-9.

-**Cortot A. Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G. (2009)** Implication physiopathologique. In : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement?* Paris : Elsevier Masson SAS, p. 686. [En ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832009002462>.

-**Cordeil S., Gohebel S., Tamoutounour S.** *La pathogénèse de la maladie de Crohn décryptée par une démarche génétique.* [En ligne] (Consulté le 02 octobre 2011).

Disponible sur : <http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/Crohn.pdf>

-**Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1 mai 2011;140(6):1785-1794.e4

-**Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Afchain, P., Tiret, E., Gendre, J. P. (2005).** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 54 : 237-241.

-**Cosnes J., Seksik P. (2006)** Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. In : *Acta Endoscopica*. Vol. 36. N°5. France : Springer. p. 679-688. [en ligne] (Consulté le 04 octobre 2011). Disponible sur :

[http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/6980/actaend\\_20065679-688.pdf?Sequence=1](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/6980/actaend_20065679-688.pdf?Sequence=1)

-**Cosnes J. Tabacco and IBD:** relevance in the understanding of disease mechanisms. *Best pract Res Clin Gastroenterolo* 2004; 18:481-96.

-**Coudronniere, N., et al.,** *NF-kappa B activation induced by T cell receptor/CD28 costimulation is mediated by protein kinase C-theta.* *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(7): p. 3394-9  
Coulom P, Grunberg B. Régime sans résidus, [en ligne]. <https://www.cregg.org/site/documents/regime-sans-residus.pdf>

## Référence bibliographique

---

-Darr, U., and N. Khan. 2017. "Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of Literature." *Curr Treat Options Gastroenterol*. doi: 10.1007/s11938-017-0130-6.

-Derijks, L. J., Gilissen, L .P., Hooymans, P. M., Hommes, D. W. (2006). Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 24: 715-729.

- Deudjeu Youmbissie H. (page consultée le 27/09/2018). Imagerie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, [en ligne]. <https://docplayer.fr/11072820-Imagerie-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici.html>

-DORE J., CORTHER G. (2010). Le microbiote intestinal humain. *Gastroen Clin Biol*, 34: 7-16

-Dray X, Pautrat K, Marteau P, Vahedi Kouroche, Valleur P, Pocard M. Maladie de Crohn et cancer. *Hépatogastro*. 2008 Mai-Jun ; 15 (3) : 225-238.).

-EBALIAN A., BALIAN C. Hépatogastro-entérologie; Ellipses 2008

-Felley C. (2006) Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. In : *Hépatogastro*. Vol 13. N°6. p. 429-432. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011). Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/27/16/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/27/16/vers_alt/VersionPDF.pdf)

-Farhi D, Cosnes J, Aractingi S, Khosrotehrani K. Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Ann*

*Dermatol Vénérologie*. nov 2009;136(11):828-33

-Gendre J.P. (2006) Place des examens biologiques dans les MICI. In : *Lettre de l'afa n°26*. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011).

Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/601afaEx.htm>

-Ghosh, S., M.J. May, and E.B. Kopp, *NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses*. *Annu Rev*

*Cell*, 2002.

109 Suppl: p. S81-96.

-Goubaa M. (page consultée le 27/09/2018). Medical echography, [en ligne]. [http://medicalechography.com/IMAGES/3H8cm\\_F.htm](http://medicalechography.com/IMAGES/3H8cm_F.htm)

-Gower-Rousseau C. (page consultée le 09/01/2017). EPIMAD : Le plus grand registre au monde, [en ligne].

## Référence bibliographique

---

<http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/>

**-Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J.** Epidemiology of inflammatory bowel diseases : new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013 Feb; 45 (2): 89–94.

**-Grégoire B.** PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN.ROLE DU MICROBIOTE. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. UNIVERSITE DE LORRAINE

**-Hayden, M.S. and S. Ghosh,** *Shared principles in NF-kappaB signalling.* *Cell,* 2008. **132**(3): p. 344-62. Wolters, *Immunology.*

**-Hanauer, S. B, Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., Rutgeerts, P.** (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet,* 359: 1541-1549.

**-Helmy A M. Elsabahy, M., Soliman, G. M., Mahmoud, M. A., Ibrahim, E. A. (2017).** Development and in vivo evaluation of chitosan beads for the colonic delivery of azathioprine for treatment of inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci,* 109: 269-279.

**-Hinrichs F, Tiemann U, Raedler A, and Schreiber S.** Risk Fctors in German Twins with inflammatory bowel disease: result of a questionnaire-based survey. *J Crhon's Colitis* 2012 Feb; 6(1):29-42.)

**-Hoffmann, M., Rychlewski, J., Chrzanowska, M., Hermann, T. (2001).** Mechanism of activation of an immunosuppressive drug: azathioprine. Quantum chemical study on the reaction of azathioprine with cysteine. *J Am Chem Soc,* 123: 6404-6409.

**-Hooper, Lora V. and Andrew J. Macpherson.** 2015. "Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota." *Nat Rev Immunol* 10 (3):159-169

**-Hosni-Ahmed, A., Barnes, J. D., Wan, J., Jones, T. S. (2001).** Thiopurine Methyltransferase Predicts the Extent of Cytotoxicity and DNA Damage in Astroglial Cells after Thioguanine Exposure. *Plos one,* 6: e29163.

**-Hugot JP, Alberti C, Brrebi D, Bingen E, Cézard JP.** Crhon's disease: the cold chain hypothesis. *Lancer* 2003 Dec 13; 362(9400):2012-5.

**-Hugot, J. P., M. Chamillard, H. Zouali, S. Lesage, J. P. Cezard, J. Belaiche, S. Almer, C. Tysk, C. A.O'Morain, M. Gassull, V. Binder, Y. Finkel, A. Cortot, R. Modigliani, P. Laurent-Puig, C. Gower-Rousseau, J. Macry, J. F. Colombel, M. Sahbatou, and G. Thomas.** 2001. "Association

## Référence bibliographique

---

of NOD2Leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease." *Nature* 411 (6837):599-603. doi: 10.1038/35079107

**-Hutchinson R, Tyrrell PNM, Kumar D, Dunn JA, Li JKV, Allan RN.** Pathogenesis of gall stones in crhon's disease: an Gut; 1994, 35, pp. 97

**-Hviid A, Svanstrom H, Frich M.** Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. Gut 2011 Jan; 60(1):29-42. )

**-Hwang, J. M., and Varma, M. G. (2008).** Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*.14: 2678-2690.

**-Ismail, Anisa S., Cassie L. Behrendt, and Lora V. Hooper.** 2009. "Reciprocal interactions between commensal bacteria and gamma delta intraepithelial lymphocytes during mucosal injury."

**-Iserin, P. (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales. Paris : Larousse VUEF. 275.

**-Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F.** Animal Protein intake and risk of inflammatory bowel disease : The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010 Oct ; 105 (10) : 2195- 201

**-Kusugami, K., Ina, K., Ando, T., Hibi, K., Nishio, Y., Goto, H. (2004).** Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 39 : 1129-1137

**-Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., Kooistra, T. (2011).** Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*, 218 : 44-52.

**-Koller, A., Denhaerynck, K., Moons, P., Steiger, J., Bock, A., De Geest, S. (2010).** Distress associated with adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients. *Prog Transplant*, 20: 40-46.

**-Kusugami, K., Ina, K., Ando, T., Hibi, K., Nishio, Y., Goto, H. (2004).** Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 39 : 1129-1137

**-Lassen, K. G., P. Kuballa, K. L. Conway, K. K. Patel, C. E. Becker, J. M. Peloquin, E. J. Villablanca, J. M. Norman, T. C. Liu, R. J. Heath, M. L. Becker, L. Fagbami, H. Horn, J. Mercer, O. H. Yilmaz, J. D. Jaffe, A. F. Shamji, A. K. Bhan, S. A. Carr, M. J. Daly, H. W. Virgin, S. L. Schreiber, T. S. Stappenbeck, and R. J. Xavier.** 2014. "Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense." *Proc Natl AcadSci USA* 111 (21):7741-6. doi: 10.1073/pnas.1407001111

## Référence bibliographique

---

-Lee, Yun Kyung, Ryuta Mukasa, Robin D. Hatton, and Casey T. Weaver. 2009. "Developmental plasticity of Th17 and Treg cells." *Current Opinion in Immunology* 21 (3):274-280. doi:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2009.05.021>

-Lémann, M., Mary, J. Y, Colombel, J. F., Duclos, B., Soule, J. C, Lerebours, E.,... Bouhnik, Y. (2005). A randomized, doubleblind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 128 : 1812-1818.

-Lerebours E., Michel P. (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4.Paris: Masson, p. 135.136. ISBN 2-225-84844-0

-Linard C. Grémy, O., Benderitter M. (2008). Reduction of peroxisome proliferationactivated receptor gamma expression by gamma-irradiation as a mechanism contributing to inflammatory response in rat colon : modulation by the 5-aminosalicylic acid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 324 : 9

-Lin, X., et al., *Protein kinase C-theta participates in NF-kappaB activation induced by CD3-CD28 costimulation through selective activation of IkappaB kinase beta*. *Mol Cell Biol*, 2000. **20**(8): p. 2933-40

-Liu, T. C., T. Naito, Z. Liu, K. L. VanDussen, T. Haritunians, D. Li, K. Endo, Y. Kawai, M. Nagasaki, Y. Kinouchi, D. P. McGovern, T. Shimosegawa, Y. Kakuta, and T. S. Stappenbeck. 2017. "LRRK2 but not ATG16L1 is associated with Paneth cell defect in Japanese Crohn's disease patients." *JCI Insight* 2 (6):e91917. doi: 10.1172/jci.insight.91917.

-Li. Y.H., Zhang. M., Xiao. H.T., Fu. H.B., Ho. A., Lin. C.Y., Huang. Y., Lin. G., Bian. Z.X 2015. Addition of Beberine to 5-Aminosalicylic acid for treatment of Dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in C57BL/6 mice. *Plos one*, 10(12), pp: 1-1011-920.

-Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease : Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004.126(6) :1504-17. )

- Louis E., Libioulle C., Reenaers C. et al. (2009) *Génomiques des maladies inflammatoires intestinales*. In : *Revue Médicale de Liège*. N°64 : synthèse 2009. p.24. [en ligne]. (Consulté le 02 octobre 2011)

-Louis Edouard, Marteau Philippe. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Rueil-Malmaison: Doin; 2010. 304 p. (Progrès en hépato-gastroentérologie nouvelle série).

## Référence bibliographique

---

-**Maunoury V, Lesage J, de Suray N, Desreumaux P.** (page consultée le 21/01/2017). Vidéocapsule et maladie de Crohn du grêle, [en ligne] (<http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14886.pdf> 100- ).

-**Matsumoto, R., et al.,** *Phosphorylation of CARMA1 plays a critical role in T Cell receptor-mediated NF-kappaB activation.* *Immunity*, 2005. **23**(6): p. 575-85.

-**Matricon J.** Immuno-pathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *MS Médecine Sci.* 2010;26(4):405-10

-**Nadia Ben abdesslem, Ahmed Mahjoub, Sana Sayadi, Walid Zbiba.** La tunisie Medicale - 2019 ; Vol 97 (n°05) : 692-697) [https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie\\_3578\\_fr](https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_3578_fr)

-**Nedjic, Jelena, Martin Aichinger, Jan Emmerich, Noboru Mizushima, and Ludger Klein.** 2008."Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance." *Nature* 455 (7211):396-400

-**Ng SC Brnstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, O'Morain C, Moun B, Colombel JF;** Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD). Geographical variability and environment risk factors in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013 Apr; 62(4): 630-49

-**Palla, A. H., Iqbal, N.T., Minhas, K., Gilani, A. H. (2016).** Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. *Int Immunopharmacol*, 38 : 153-166

-**Pariante, B., J. Cosnes, S. Danese, W. J. Sandborn, M. Lewin, J. G. Fletcher, Y. Chowers, G. D'Haens, B.G. Feagan, T. Hibi, D. W. Hommes, E. J. Irvine, M. A. Kamm, E. V. Loftus, Jr., E. Louis, P. Michetti, P. Munkholm, T. Oresland, J. Panes, L. Peyrin-Biroulet, W. Reinisch, B. E. Sands, J. Schoelmerich, S. Schreiber, H. Tilg, S. Travis, G. van Assche, M. Vecchi, J. Y. Mary, J. F. Colombel, and M. Lemann.** 2011. "Development of the Crohn's disease digestive damagescore, the Lemann score." *Inflamm Bowel Dis* 17 (6):1415-22. doi: 10.1002/ibd.21506.

-**Pariante, B., J. Y. Mary, S. Danese, Y. Chowers, P. De Cruz, G. D'Haens, E. V. Loftus, Jr., E. Louis, J. Panes, J. Schoelmerich, S. Schreiber, M. Vecchi, J. Branche, D. Bruining, G. Fiorino, M. Herzog, M. A. Kamm, A. Klein, M. Lewin, P. Meunier, I. Ordas, U. Strauch, G. E. Tontini, A. M. Zagdanski, C. Bonifacio, J. Rimola, M. Nachury, C. Leroy, W. Sandborn, J. F. Colombel, and**

## Référence bibliographique

---

**J.Cosnes.** 2015. "Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease." *Gastroenterology* 148 (1):52-63 e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.09.015

**-Peyrin-Biroulet L. E. V. Loftus, Jr., J. F. Colombel, and W. J. Sandborn.** 2010. "The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts." *Am J Gastroenterol* 105 (2):289-97. doi:10.1038/ajg.2009.579

**-Pierre-Lucas D ,2012.** MALADIE DE CROHN Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, UNIVERSITÉ DE LIMOGES.

**-Picco MF, Bayless TM.** Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricture behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:363-8. Sutherland LR, Ramcharan S, Brayant H, Fick J et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1123-8. )

**-Pilleul F, Kamaoui I.** Maladie de Crohn : quelle imagerie, quand, comment, nouveautés ? *Hépatogastro.* 2009 nov-déc ; 16 (6) : 395-406.)

**-Rawlings, D.J., K. Sommer, and M.E. Moreno-Garcia,** *The CARMA1 signalosome links the signalling machinery of adaptive and innate immunity in lymphocytes.* *Nat Rev Immunol*, 2006. 6(11): p. 799-812

**-Roblin X.** (janvier 2006) Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des MICI. In : *Hépatogastro et Oncologie Digestive*. N°1. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 33-37. [en ligne]. (Consulté le 15 Novembre 2011).

Disponible sur : [http://www.jle.com/e-docs/00/04/14/D6/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/14/D6/vers_alt/VersionPDF.pdf)

**-Romier, B., Schneider, Y. J., Larondelle, Y., During, A. (2009).** Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr Rev*, 67: 363-378

**-Rousseaux, C., Lefebvre, B., Dubuquoy, L., Lefebvre, P., Romano, O., Auwerx, J.,... Desreumaux, P. (2005).** Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*, 201 : 1205-1215.

**-Rutgeerts, P., G. Van Assche, W. J. Sandborn, D. C. Wolf, K. Geboes, J. F. Colombel, W. Reinisch, Extend Investigators, A. Kumar, A. Lazar, A. Camez, K. G. Lomax, P. F. Pollack, and G. D'Haens.** 2012. "Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial." *Gastroenterology* 142 (5):1102-1111 e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.01.035.

## Référence bibliographique

---

- Rutgeerts, P., Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J.,... Colombel, J. F. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353 : 2462-76

-Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N.,... van Deventer, S. J. (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 350 : 876-885

-Sartor RB. (2006) Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. In: *Natural Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. Vol.3.N°7. Nature Publishing Group.p.391. [en ligne].(Consulté le 24 septembre 2011).Disponible sur : <http://usagiedu.com/articles/ibdmech/ibdmech.pdf>

-Scheinfeld, N. (2004). Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol*, 3:273- 2  
Schroll, S., Sarlette, A., Ahrens, K., Manns, M. P., Göke, M. (2005). Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro, *Regul. Peptides*, 131 : 1-11.

Senéjoux A. (page consultée le 22/01/2017). Traitement des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, [en ligne]. <https://www.snfcp.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-rch/traitement-lesions-anoperineales-de-maladie-de-crohn>

-Sergent, T., Piront, N., Meurice, J., Toussaint, O., Schneider, Y. J. (2010). Antiinflammatory effects of dietary phenolic compounds in an in vitro model of inflamed human intestinal epithelium. *Chem Biol Interact*, 188: 659-667.

- Shapiro, H., Singer, P., Halpern, Z., Bruck, R. (2007). Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*, 56 : 426-435.

- Sophie D, 2017. Maladie de Crohn : Prise en charge thérapeutique et Enquête qualitative menée auprès de spécialistes. THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Université de Lille 2.

-Spehlman ME, Begun AZ, Saroglou E, Hinrichs F, Tiemann U, Raedler A, Schreiber S. Risk Factors in German Twins with inflammatory bowel disease : result of a questionnaire-based survey. *J Crohns Colitis* 2012 Feb ; 6(1) :29-42.)

-Shinohara, H., et al., *IkappaB kinase beta-induced phosphorylation of CARMA1 contributes to CARMA1 Bcl10 MALT1 complex formation in Bcells*. *J Exp Med*, 2007. 204(13): p. 3285-93.

-Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstok JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005 Jan; 45(1) :87-90. )

## Référence bibliographique

---

-Sun, Z., et al., *PKC-theta is required for TCR-induced NF-kappaB activation in mature but not immature T lymphocytes*. Nature, 2000. **404**(6776): p. 402- 7.

-Su, T.T., et al., *PKC-beta controls I kappa B kinase lipid raft recruitment and activation in response to BCR signaling*. Nat Immunol, 2002. **3**(8): p. 780-6.

-Thachil, E., J. P. Hugot, B. Arbeille, R. Paris, A. Grodet, M. Peuchmaur, P. Codogno, F. Barreau, E.

**Ogier-Denis, D. Berrebi, and J. Viala.** 2012. "Abnormal activation of autophagy-induced crinophagy in Paneth cells from patients with Crohn's disease." *Gastroenterology* 142 (5):1097-1099 e4. doi: S0016-5085(12)00151-5 [pii]  
10.1053/j.gastro.2012.01.031

-Thome, M., et al., *Antigen receptor signaling to NF-kappaB via CARMA1, BCL10, and MALTI*. Cold Spring Harb Perspect Biol. **2**(9): p. a003004.

-Tobin MV, LoganRF, Langman MJ and al. Cigarette smoking and inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 198; 93:316-21

-Torres, J., Danese, S., Colombel, J. F. (2013). New therapeutic avenues in ulcerative colitis: thinking out of the box. *Gut*, 62 : 1642-1652.

-Torres, J., S. Mehandru, J. F. Colombel, and L. Peyrin-Biroulet. 2016. "Crohn's disease." *Lancet*. Doi:  
10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

-Trentesaux, C., M. Fraudeau, and B. Romagnolo. 2017. "[Contribution of autophagy to intestinal homeostasis and pathology]." *Med Sci (Paris)* 33 (3):290-296. Doi:  
10.1051/medsci/20173303016.

-Treton, Xavier. 2010. "Anomalies des microARN et du stress du reticulum endoplasmique au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales." Laboratory of Intestinal Inflammation, Center of Research on Inflammation, UMR 1149 Inserm, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cite, <http://www.theses.fr/2010PA066703>

## Référence bibliographique

---

-**Trompette M, Atienza P.** (page consultée le 22/01/2017). Lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn, [en ligne].

[https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES02\\_2011\\_ATIENZA/TROMPETTE.pdf](https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES02_2011_ATIENZA/TROMPETTE.pdf).

-**Van Antwerp, D.J., et al.**, *Suppression of TNF-alpha-induced apoptosis by NF-kappaB*. Science, 1996. **274**(5288): p. 787-9

-**Van Bodegraven, A. A., and Mulder, C. J. (2006)**. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete?. World J Gastroenterol, 12 : 6115-6123.

- **Yu, Q., Mao, R., Lian, L., Ng, S. C., Zhang, S., Chen, Z.,... and Chen, M. (2016)**. Surgical management of inflammatory bowel disease in China : a systematic review of two decades. Intest Res, 14 : 322-332.

- **Zappa M, Bouhnik Y.** (page consultée le 27/09/2018). Apport de l'échographie et de l'entéro-IRM dans la maladie de Crohn (hors LAP), [en ligne]. [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/081\\_084\\_Zappa.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/081_084_Zappa.pdf)

-**Zheng, Yan, Patricia A. Valdez, Dimitry M. Danilenko, Yan Hu, Susan M. Sa, Qian Gong, Alexander R.Abbas, Zora Modrusan, Nico Ghilardi, Frederic J. de Sauvage, and Wenjun Ouyang.** 2008.

"Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens." *Nat Med* 14 (3):282-289.

-**Zouita B.** Maladie de Crohn Profils épidémiologique, clinique et évolutif. Thèse de doctorat : Médecine : Marrakech : 2007 ; 26.

WEBOGRAPHIES :

<https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien>

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02098356/document>

<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/12448/1/La-maladie-de-crohn-et-les-antis-TNF-alfa.pdf>

[https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/8594/David\\_Genevieve\\_2012\\_mmoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/8594/David_Genevieve_2012_mmoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

## Référence bibliographique

---

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01063594/document>

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02098356/document>

<https://theses.univ-oran1.dz/document/1012015029t.pdf>

<http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/bae1db4c-8573-4005-9461-f805814cb808>

<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15139/th%C3%A8se%20%20m%C3%A9decine%20N%C2%B0.%20278-2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

www.hepatoweb.com/Crohn-examens.php, juin 2012

www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2006-paris/I%E2%80%99enteroscopie-adouble-ballonnet-évolution-où-révolution/, juin 2006

Role du gène NOD2 dans la maladie de Crohn [Internet]. [cité 28 nov 2016].

[http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98901/pdf\\_36042.pdf](http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98901/pdf_36042.pdf)

Biocodex. (page consultée le 22/09/2018). Le microbiote intestinal, [en ligne].

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/intestin/16007-maladie-de-crohn.htm#les-symptomes-de-la-maladie-de-crohn-sont-avant-tout-digestifs>

Dictionnaire du VIDAL. Monographies de Entocort 3 mg gel. Novembre 2013)

# Résumé

Maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale qui peut provoquer des inflammations dans tout le tube digestif (de la bouche à l'anus).

Au niveau épidémiologique, nous constatons que le nombre de cas touchés par cette maladie est plus important dans les pays du Nord que ceux du Sud. De plus il s'agit d'une pathologie qui se met en place dans la majorité des cas chez l'adulte jeune (entre 20 et 30 ans) bien qu'on retrouve des formes pédiatriques dont l'incidence croît dans le monde.

Son origine est multifactorielle : elle s'explique par la présence de multiples facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires susceptibles d'influencer sur la survenue de la maladie.

Diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et, des fièvres

Le diagnostic est généralement posé par des résultats cliniques, endoscopiques, biologiques, histologiques et radiologiques

La prise en charge de la maladie repose généralement sur un traitement pharmacologique. Bien que l'objectif de la prise en charge soit de contrôler l'inflammation et d'induire une rémission clinique avec un traitement pharmacologique, la plupart des patients auront éventuellement besoin d'une intervention chirurgicale pour leur maladie. Malheureusement, la chirurgie n'est pas curative et les patients ont toujours besoin d'un traitement continu même après une chirurgie pour récurrence de la maladie. Surtout, étant donné les risques de complications de la maladie de Crohn et des médicaments utilisés pour traiter le processus de la maladie

## الملخص :

مرض كرون هو مرض التهاب الأمعاء المزمن الذي يمكن أن يسبب التهاب في جميع أنحاء الجهاز الهضمي (من الفم إلى فتحة الشرج).

على المستوى الوبائي ، نلاحظ أن عدد الحالات المصابة بهذا المرض أكبر في بلدان الشمال منه في بلدان الجنوب. بالإضافة إلى ذلك ، فهو مرض يحدث في غالبية الحالات عند الشباب (بين 20 و 30 عامًا) على الرغم من وجود أشكال للأطفال تتزايد معدلات حدوثها في جميع أنحاء العالم.

أصله متعدد العوامل: يفسر من خلال وجود العديد من العوامل البيئية والوراثية والمناعة التي يمكن أن تؤثر على ظهور المرض.

تتمثل أعراض مرض كرون في إسهال، نقص الوزن ، آلام في البطن ، غثيان ، قيء ، حمى

يتم التشخيص عادة من خلال النتائج السريرية ، والتنظيرية ، والبيولوجية ، والنسجية ، والإشعاعية

تعتمد المتابعة المرضية بشكل عام على العلاج الدوائي. على الرغم من أن الهدف من الإدارة هو السيطرة

على الالتهاب والحث على الهدوء السريري بالعلاج الدوائي ، فإن معظم المرضى

سيحتاجون في النهاية إلى جراحة. لسوء الحظ، الجراحة ليست علاجية ولا يزال المرضى بحاجة إلى علاج

مستمر حتى بعد الجراحة للتخلص من المرض. خاصة بالنظر إلى مخاطر حدوث مضاعفات مرض كرون

والأدوية المستخدمة في علاج المرض .

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can cause inflammation through the digestive tract (from mouth to anus).

At the epidemiological level, we note that the number of cases affected by this disease is greater in the countries of the North than those of the south. In addition, it is a pathology that occurs in the majority of cases in young adults (between 20 and 30 years old) although there is paediatric forms whose incidence is increasing world wide.

Its origin is multifactorial: it is explained by the presence of multiple environmental, genetic and immune factors that can influence the onset of the disease.

Diarrhea, weight loss, abdominal pain, nausea, vomiting and fevers.

The diagnostic is usually made by clinical, endoscopic, biological histological and radiological finding

The management of the disease is generally based on pharmacological treatment. Although the goal of management is to control inflammation and induce clinical remission with pharmacological treatment, most patients will eventually need surgery for their disease. Unfortunately, surgery is not curative and patients still require continued treatment even after surgery for recurrence of the disease. Especially, given the risks of complications from Crohn's disease and the drugs used to treat the disease process