

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2012

Thèse N° 134/12

**LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES MICI  
DANS UNE POPULATION MAROCAINE  
EXPERIENCE D'UN SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
DU CHU IBN-SINA DE RABAT "CLINIQUE MEDICALE B"  
(A propos de 300 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/10/2012

PAR

Mlle. ELAZZAOUI ZAKIA

Née le 14 Septembre 1984 à Goulmima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

MICI - Maladie de Crohn - Réctocolite hémorragique - Epidémiologie

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. HAYAT ENNOFOUS KRAMI.....	RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. HOURIA CHAHED OUAZZANI.....	} JUGES
Professeur de Gastro-entérologie	
Mme. LAAZIZA CHAHED OUAZZANI.....	
Professeur de Gastro-entérologie	

# PLAN

I-Introduction .....	7
II- Rappel.....	9
A- Historique .....	9
B- Généralité sur l'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) .....	10
C- Physiopathologie.....	15
1-Facteurs génétiques.....	15
2-Facteurs infectieux .....	16
3-Facteurs environnementaux .....	16
4-Mécanismes immunitaires .....	20
III-Matériels et Méthodes.....	23
IV- Résultats.....	26
A- Données épidémiologiques globales .....	26
1- Prévalence .....	26
2- Données démographiques .....	26
a- L'Age.....	26
b- Le sexe.....	27
c- L'origine géographique.....	29
3- Les facteurs environnementaux .....	30
a- Tabac .....	30
b- L'appendicectomie .....	30
c- La contraception .....	30
d- Le niveau socio-économique .....	31
4- Les facteurs génétiques .....	31
a- Les Antécédents familiaux de MICI .....	31
b- La Consanguinité .....	32
c- La mutation NOD2/Card15 .....	32
B- Les données épidémiologiques de la maladie de crohn .....	32

1- Epidémiologie .....	32
a- Prévalence .....	32
b- Caractéristiques démographiques (MC) .....	33
b-1- L'âge .....	33
b-2- Les sexe .....	33
c- les facteurs environnementaux .....	34
c-1- Tabac.....	34
c-2- Appendicectomie.....	35
c-3- Antécédents.....	35
c-4- Contraception orale .....	35
d- Les facteurs génétiques .....	35
d-1- Antécédents familiaux de MICI.....	35
d-2- Profil NOD 2/Card 15.....	36
d-3- La consanguinité .....	36
2- Le profil de la Maladie de crohn.....	36
a- Topographie des lésions .....	36
b- phénotype .....	40
C- Les données épidémiologiques de la RCH.....	41
1- les données épidémiologiques.....	41
a- Prévalence .....	41
b- les caractéristiques démographiques.....	41
b-1- L'âge .....	41
b-2- Le sexe.....	41
c- les facteurs environnneementaux .....	42
c-1- Tabac .....	42
c-2- Appendicectomie.....	42
c-3- Les antécédents.....	43
c-4- Contraception orale .....	43
d- Les facteurs génétiques .....	43
d-1- antécédents familiaux de MICI .....	43

d-2- Consanguinité .....	43
d-3- Mutation NOD2 .....	43
2- La topographie des lésions .....	43
D- Comparaison entre la maladie de Crohn et la RCH .....	45
1- les données épidémiologiques .....	45
a- La prévalence .....	45
b- les facteurs démographiques .....	46
b-1 - L'âge .....	46
b-2- Le sexe .....	47
c- les facteurs environnementaux .....	47
c-1- l'origine géographique .....	47
c-2- Tabac .....	48
c-3- Appendicectomie .....	48
c-4- La contraception orale .....	49
c-5- ATCDS .....	49
d- les facteurs génétiques .....	50
d-1- Antécédents familiaux de MICI .....	50
d-2- Consanguinité .....	50
2- les manifestations ano-périnéales .....	51
E- les Caractéristiques des formes familiales .....	51
1- les données épidémiologiques .....	51
a- les facteurs démographiques .....	52
a-1- Age .....	52
a-2- Sexe .....	52
b- Les facteurs environnementaux .....	52
c- Les caractéristiques génétiques .....	53
2- La topographie des lésions .....	53
V- Discussion .....	54
A- Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et évolution dans le temps et dans l'espace .....	54

1- Evolution mondiale des MICI.....	54
a- En Europe .....	54
b-L'Amérique de Nord .....	57
c- En Asie et Océanie .....	58
d-En Amérique de Sud et Afrique.....	59
2- Les facteurs démographiques .....	61
a- Les variations selon le sexe .....	61
b- Les variations selon l'âge.....	62
3- Les facteurs étiopathogéniques .....	64
a- Les facteurs de l'environnement .....	64
a-1- Les facteurs non infectieux .....	64
a-1-1- Tabac : .....	64
a-1-2- Appendicetomie .....	68
a-1-3- La contraception orale .....	69
a-1-4- Les facteurs socio-économiques .....	70
a-1-5- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	71
a-1-6- Les facteurs alimentaires .....	71
a-1-7- L'hypothèse d'hygiène.....	73
a-1-8- L'allaitement maternel .....	74
a-1-9- Les facteurs psychologiques et le Stress .....	74
a-2- les facteurs infectieux .....	76
a-2-1- Les facteurs infectieux spécifiques.....	76
a-2-2- Les facteurs infectieux non spécifiques.....	85
a-3- L'antibiothérapie .....	88
a-4- La vaccination.....	89
b- les facteurs génétiques .....	89
b-1- Arguments .....	89
b-1-1- Les agrégations familiales .....	89
b-1-2- Les marqueurs infra-cliniques .....	91
b-1-3- Les études des jumeaux .....	91

b-1-4- Les facteurs ethniques .....	92
b-1-5- L'identification de gène.....	93
b-2- Les caractéristiques des formes familiales .....	93
B- Topographie des lésions .....	95
1-Maladie de Crohn .....	95
a- Distribution anatomique des lésions .....	95
a-1- Les localisations distales .....	95
a-2- Les localisations hautes.....	96
a-3- Les Lésions ano-périnéales .....	96
b- Phénotype .....	97
2-La RCH.....	99
CONCLUSION .....	93
RESUMES .....	101
BIBLIOGRAPHIE .....	108

## LA LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Anti-Cox 2	Anti-Cyclo-oxygénase 2
ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
ATCD	Antécédent
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
CARD 15	Caspase recruitment domain-containing protein 15
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CEACAM6	Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule 6
CHU	Centre hospitalier universitaire
CO	Contraception orale
CRH	Corticotrophin releasing hormone
E.Coli	Escherichia coli
ECM1	Extracellular matrix 1
EPIMAD	Registre des Maladies Inflammatoires du Tube Digestif du Nord-Ouest de la France
HP	Helicobacter pylori
ISH	In situ hybridation
LAP	Lésions ano-périnéales
LT CD4	Lymphocyte T CD4
LTh	Lymphocyte T helper
MAP	Manifestations ano-périnéales
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MP	Mycobacterium paratuberculosis
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NF-KB	Nuclear factor-kappa B
ONU	L'organisation des nations unies
OR	Odds ratio
pANCA	Perinuclear Antineutrophil cytoplasmique Antibody
PCR	polymerase chain reaction
PPAR gamma	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
RCH	Rectocolite hémorragique
RT-PCR	Reverse transcription- polymerase chain reaction
TNF alpha	Tumor necrosis factor alpha
USA	United states of America

## I-Introduction :

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires chroniques récidivantes de cause inconnue touchant avec prédilection les adolescents et les adultes jeunes.

Elles comprennent trois entités ; la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et les colites indéterminées, regroupées sous le même cadre nosologique vu la présence de plusieurs traits communs (épidémiologiques, évolutifs et thérapeutiques).

La MC a la particularité d'atteindre tous les segments du tube digestif, mais touche surtout l'iléon terminal, le côlon et l'anus. La RCH quant à elle atteint constamment le rectum avec ou sans atteinte anale et s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, respectant le grêle.

Plusieurs auteurs avancent le modèle d'une maladie multifactorielle où les lésions intestinales sont la conséquence d'une activation non régulée du système immunitaire muqueux vis à vis des éléments de la flore intestinale, en amont de laquelle interviennent des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques.

Le but du traitement est le contrôle rapide des poussées puis le maintien de la rémission par un traitement d'entretien.

La meilleure connaissance de l'épidémiologie descriptive des MICI, a permis de nous orienter vers des pistes étiologiques, ce qui constitue la base des connaissances physiopathologiques actuelles ayant participé non seulement à la compréhension des mécanismes de ces maladies, mais aussi au progrès thérapeutiques en particulier l'arrivée de la biothérapie, dominée par les anti-TNF $\alpha$ , qui a eu un impact positif sur la prise en charge des MICI avec diminution du

recours à la chirurgie.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques des MICI chez des malades ayant consulté notre formation, de préciser les particularités de la population marocaine et de comparer nos résultats avec ceux des différentes séries publiées, à fin d'en tirer des conclusions pouvant aider à l'amélioration de la prise en charge de nos malades.

## II. Rappel :

### A- HISTORIQUE :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales remontent très probablement à des siècles. Certaines descriptions anatomo-cliniques remontant à l'Antiquité sont compatibles avec le diagnostic de MICI :

- En 1612 : l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI (Fielding, 1988).
- En 1913 : le Docteur T.K. Dalziel publia le résultat d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn (Dalziel, 1989).
- En 1932 : La maladie de Crohn a été décrite dans « Journal of the American Medical Association » par les Docteurs Burrill B. Crohn, L. Ginsberg et G.D. Oppenheimer comme iléite terminale. L'extension des lésions à d'autres segments du tube digestif a ensuite été rapportée et le nom de maladie de Crohn a été attribué à cette pathologie.

Quant à la recto-colite ulcéro-hémorragique, le premier cas décrit de rectocolite ulcéro-hémorragique fut reporté par Sir Samuel. Wilks dans « London Medical Times and Gazette» en 1859 suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement (Wilks, 1859). et Wilks ,1875 En ,S Wilks) infectieuse non pathologie comme présenter la à premiers les furent Moxon (1875 (1) .

## B- Généralités sur l'épidémiologie des MICI dans le monde :



Figure n° 1 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)

Dans d'autres zones du monde comme le sud et le centre de l'Europe, l'Asie, l'Afrique, et l'Amérique latine, il a été rapporté une élévation croissante d'incidence et de prévalence soulignant le processus dynamique de l'évolution des MICI.

En Amérique du Nord, les taux d'incidence des MICI varient de 2,2 à 14,3 cas pour 100.000 personnes-années pour la RCH et de 3,1 à 14,6 cas pour 100.000 personnes-année pour la maladie de Crohn (voir tableau 1 page 12). Alors que les taux de prévalence varient de 37 à 246 cas pour 100.000 personnes pour la RCH et de 26 à 199 cas pour 100.000 personnes-année pour la maladie de Crohn (voir tableau 2 page 13).

Historiquement, les MICI étaient rares sur les autres continents, avec les exceptions d'Israël, d'Australie et de l'Afrique du Sud. Toutefois, l'incidence des MICI, en particulier la RCH, est en hausse dans plusieurs régions considérées de

faible incidence, y compris le Japon, la Corée du Sud, le Singapour, le nord de l'Inde, et l'Amérique latine alors que la maladie de Crohn reste toujours rare dans ces régions.

La fréquence de la maladie de Crohn est en hausse dans de nombreuses régions, mais l'incidence s'est stabilisée dans de nombreuses régions de haute incidence, comme la Scandinavie et le Minnesota (USA). Dans le comté d'Olmsted (USA), la prévalence de la maladie de Crohn a continué d'augmenter en dépit d'une stabilité d'incidence, probablement en raison de l'espérance de vie des patients atteints de maladie de Crohn et peut-être dans la migration des patients. De même, l'incidence de la rectocolite hémorragique, pour la plupart s'est stabilisée au niveau des régions de haute incidence. Par ailleurs, elle a continué d'augmenter dans les zones initialement considérées de faible incidence (Figure n° 2 page 14), (2).

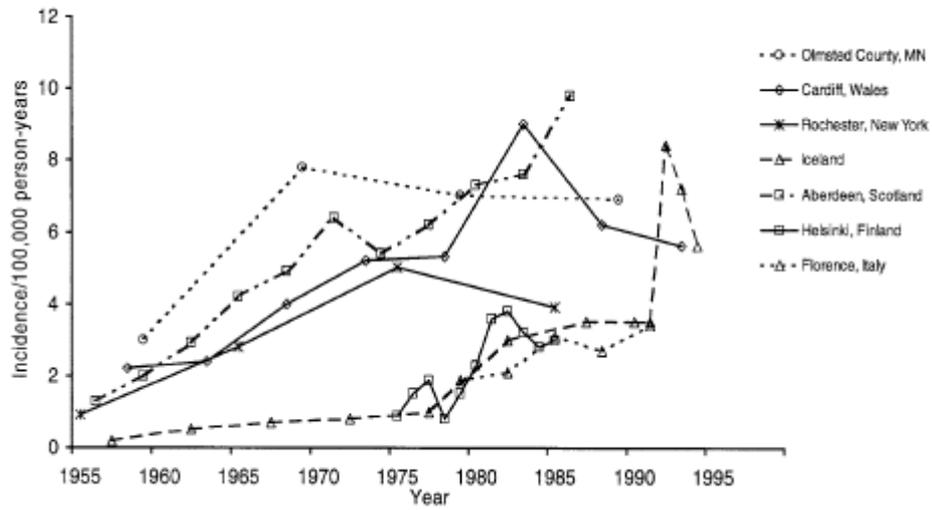
**Tableau 1 : Les taux d'incidence de la et la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn dans certains pays du monde.**

Author(s) (reference)	Setting	Case ascertainment	Incidence dates	Incidence of UC <sup>a</sup>	Incidence of CD <sup>a</sup>
<b>North America</b>					
Pinchbeck et al. <sup>23</sup>	Northern Alberta	Population	1981	6	10
Hiatt et al. <sup>24</sup>	Northern California	HMO	1980–1981	10.9	7.0
Stowe et al. <sup>25</sup>	Monroe County, NY	Hospital	1980–1989	2.3	3.9
Kurata et al. <sup>26</sup>	Southern California	HMO, outpatient	1987–1988	NA	3.6
		HMO, hospital	1988	NA	5.4
Loftus et al. <sup>27,29</sup>	Olmsted County, MN	Population	1984–1993	8.3	6.9
Bernstein et al. <sup>28</sup>	Manitoba	Population	1989–1994	14.3	14.6
Blanchard et al. <sup>30</sup>	Manitoba	Population	1987–1996	15.6	15.6
<b>Europe</b>					
Shivananda et al. <sup>14</sup>	8 N. European cities	Population	1991–1993	11.8	7.0
Shivananda et al. <sup>14</sup>	12 S. European cities	Population	1991–1993	8.7	3.9
<b>Scandinavia</b>					
Bjornsson et al. <sup>18</sup>	Iceland	Population	1990–1994	16.5	5.5
Munkholm et al. <sup>9</sup>	Copenhagen County	Population	1980–1987	9.2	4.1
Langholz et al. <sup>8</sup>					
Moum et al. <sup>12,13</sup>	S.E. Norway	Population	1990–1993	13.6	5.8
Roin et al. <sup>6</sup>	Faroe Isles, Denmark	Population	1981–1999	20.3	3.6
Lapidus et al. <sup>15</sup>	Stockholm County	Population	1985–1989	NA	4.9
<b>United Kingdom</b>					
Rubin et al. <sup>22</sup>	North Tees	Population	1985–1994	13.9	8.3
Yapp et al. <sup>21</sup>	Cardiff, Wales	Population	1991–1995	NA	5.6
Kyle <sup>17</sup>	N.E. Scotland	Population	1985–1987	NA	9.8
<b>Northern Europe</b>					
Russel et al. <sup>16</sup>	S. Limburg, The Netherlands	Population	1991–1994	10.0	6.9
Gower-Rousseau et al. <sup>10</sup>	N.W. France	Population	1988–1990	3.2	4.9
<b>Southern/Central Europe</b>					
Maté-Jiménez et al. <sup>34</sup>	2 Spanish regions	Hospital	1981–1988	3.2	1.6
Manousos et al. <sup>35,36</sup>	Heraklion, Crete	Population	1990–1994	9.4	3.3
Vucelic et al. <sup>32,33</sup>	Zagreb, Croatia	Population	1980–1989	1.5	0.7
Trallori et al. <sup>37</sup>	Florence, Italy	Population	1990–1992	9.6	3.4
Tragnone et al. <sup>38</sup>	8 Italian cities	Population	1989–1992	5.2	2.3
<b>Asia</b>					
Odes et al. <sup>42</sup>	Southern Israel	Population	1987–1992	NA	4.2
Sood et al. <sup>46</sup>	Punjab, India	Survey	1999–2000	6.0	NA
Yang et al. <sup>44</sup>	Seoul, Korea	Population	1992–1994	1.2	NA
Morita et al. <sup>43</sup>	Japan	Survey	1991	1.9	0.5
<b>Africa</b>					
Wright et al. <sup>47</sup>	Cape Town, South Africa	Population, white	1980–1984	5.0	2.6
		Population, colored	1980–1984	1.9	1.8
		Population, black	1980–1984	0.6	0.3
<b>Latin America</b>					
Linares de la Cal et al. <sup>48</sup>	Colon, Panama	Hospital	1987–1993	1.2	0
Linares de la Cal et al. <sup>48</sup>	Partido General de Pueyrredon, Argentina	Hospital	1987–1993	2.2	0.03

**Tableau 2 : la prévalence de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn dans certains pays du monde.**

Author(s) (reference)	Setting	Case ascertainment	Prevalence date	Prevalence of UC <sup>a</sup>	Prevalence of CD <sup>a</sup>
<b>North America</b>					
Pinchbeck et al. <sup>23</sup>	Northern Alberta	Population	12/31/1981	37.5	44.4
Kurata et al. <sup>26</sup>	Southern California	HMO	1988	NA	26.0
Loftus et al. <sup>27,29</sup>	Olmsted County, MN	Population	1/1/1991	229	144.1
Loftus et al. <sup>31</sup>	Olmsted County, MN	Population	1/1/2001	246	162
Bernstein et al. <sup>28</sup>	Manitoba	Population	12/31/1994	169.7	198.5
<b>Europe</b>					
Langholz et al. <sup>8</sup>	Copenhagen	Population	12/31/1987	161.2	54
Munkholm et al. <sup>9</sup>					
Kyle et al. <sup>19</sup>	N.E. Scotland, United Kingdom	Population	12/31/1988	NA	147
Maté-Jiminez et al. <sup>34</sup>	2 Spanish regions	Hospital	12/31/1988	43.4	19.8
Vucelic et al. <sup>32,33</sup>	Zagreb, Croatia	Population	12/31/1989	21.4	8.3
Trallori et al. <sup>37</sup>	Florence, Italy	Population	12/31/1992	121	40
Rubin et al. <sup>22</sup>	North Tees, United Kingdom	Population	1/1/1995	243	144
Daiss et al. <sup>5</sup>	Tubingen, Germany	Population	12/31/1984	24.8	54.6
Montgomery et al. <sup>20</sup>	United Kingdom	Survey	1996	122	214
<b>Asia</b>					
Fireman et al. <sup>40</sup>	Central Israel	Population	1980	55.2	19.5
Grossman et al. <sup>41</sup>					
Odes et al. <sup>39</sup>	Southern Israel	Population	12/31/1985	70.6	NA
Odes et al. <sup>42</sup>	Southern Israel	Population	12/31/1992	NA	50.6
Sood et al. <sup>46</sup>	Punjab, India	Survey	1999	44.3	NA
Morita et al. <sup>43</sup>	Japan	Survey	1991	18.1	5.8
Lee et al. <sup>45</sup>	Singapore	Hospital	1985-1996	6.0	3.6
Yang et al. <sup>44</sup>	Seoul, Korea	Population	12/31/1997	7.6	NA

A



B

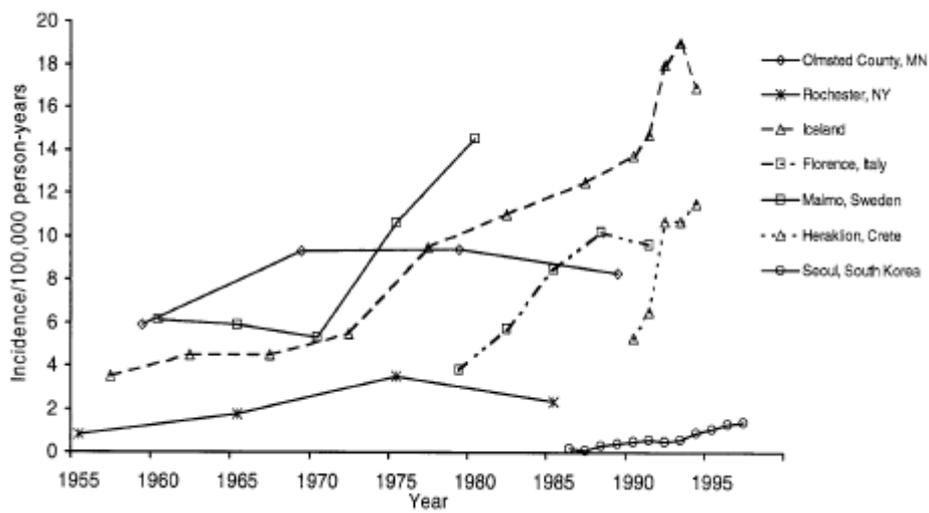


Figure n°2 : Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du temps dans différents pays du monde (2).

## C- Physiopathologie :

L'hypothèse étiologique actuelle est celle d'une maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, au cours de laquelle une réponse immunitaire muqueuse anormale survient en réaction à des composants de la microflore intestinale, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux (3).

### 1. Facteurs génétiques :

L'hypothèse d'une susceptibilité génétique repose sur plusieurs arguments, la fréquence des formes familiales, la concordance élevée entre les jumeaux homozygotes, et l'association à certaines maladies génétiques, mais ce rôle génétique est beaucoup plus évoqué dans la maladie de Crohn que dans la RCH.

En fait, plusieurs études ont montré l'intrication de gènes de susceptibilité (gènes de prédisposition), de gènes modificateurs (gènes modulant le phénotype), et de facteurs environnementaux dans le déclenchement et le développement des MICI.

Le principal gène de susceptibilité est le CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15), situé sur le chromosome 16q isolé la première fois en 1996, et qui semble jouer un rôle important dans l'immunité innée.

Leurs mutations modifieraient la protection au niveau iléal en altérant la production de défensines, ce gène joue aussi un rôle majeur dans l'élimination des agents infectieux intracellulaires des cellules épithéliales du tube digestif. Trois mutations ont été rapportées et impliquées dans la pathogénie de la maladie de Crohn (R702W, G908R, Leu1007fsinsC), mais aucune association avec la RCH n'a été démontrée (4), (3).

Une méta analyse récente a évoqué, à côté de ces mutations de CARD15 l'implication d'une nouvelle mutation de PPARgamma Pro12Ala (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) dans les MICI beaucoup plus dans la maladie de Crohn que dans la RCH, qui est un récepteur nucléaire dont le rôle est de

contrôler l'immunité innée à côté de NOD2 en inhibant l'activation de NF- $\kappa$ B (Nuclear factor-kappa B) (5); cependant la recherche de ces mutations en routine n'a aucun intérêt diagnostique, ni à classer les colites indéterminées (valeur prédictive positive des mutations 7 %) ou à établir un pronostic (4).

Dans la RCH le seul gène de susceptibilité qui a été isolé est l'ECM1 (7).

## 2. Les facteurs infectieux :

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention d'agents microbiens dans l'initiation et/ou la persistance des lésions. La participation d'agents microbiens peut se faire de trois manières :

- l'implication d'un agent infectieux spécifique persistant (surtout dans la maladie de Crohn) : le *Mycobacterium paratuberculosis*, le virus de la rougeole, la *Listeria monocytogenes* et la *Saccharomyces cerevisiae*.
- le rôle transitoire d'un agent infectieux non spécifique initiant l'inflammation intestinale, ensuite entretenue par d'autres mécanismes.
- la participation de la flore endogène saprophyte du tube digestif (surtout dans La RCH) : dans le déclenchement d'une inflammation par les bactéries où une réponse immunitaire intestinale inadaptée de l'hôte chez des individus génétiquement prédisposés aux MICI pourrait être induite.

## 3. Facteurs environnementaux : (Figure n° 3 page 20)

Sur un terrain génétiquement prédisposé, certains facteurs d'environnement sont capables de déclencher ou d'entretenir une MICI. L'importance de ces facteurs est suggérée par :

- l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn au cours des 50 dernières années, l'incidence de la rectocolite hémorragique (RCH) étant stable; si on admet que le patrimoine génétique d'un groupe reste relativement constant dans le temps, l'augmentation d'incidence représente ainsi l'influence des facteurs environnementaux.

- les différences d'incidence constatées dans certaines populations migrantes, où l'incidence de la maladie de Crohn a doublé en 10 ans ;
- l'absence de concordance parfaite pour le même type de MICI entre les vrais jumeaux ;
- La fréquence anormalement élevée des formes conjugales se déclarant environ une dizaine d'années après le début de la vie commune (B.Flourié EPIMAD).
- L'augmentation de l'incidence des MICI à partir de la 2<sup>ème</sup> génération chez les imigrés installés dans des pays à haute incidence des MICI.

En fait, de nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés mais les seuls dont la responsabilité est établie sont le tabac et l'appendicectomie.

Le Tabac a un effet paradoxal au cours des MICI, il protège de la RCH et en atténue l'activité mais favorise la survenue de la maladie de Crohn et en aggrave l'évolution (3), aucune hypothèse n'a été validée à ce jour pour expliquer cet effet ambivalent.

Au cours de la RCH la production de mucus est diminuée et la perméabilité colique est augmentée, le tabac augmente probablement l'épaisseur de mucus et réduit cette perméabilité, ainsi l'efficacité thérapeutique de la nicotine au cours des poussées de rectocolite hémorragique suggère qu'elle joue un rôle dans l'effet bénéfique du Tabac (3).

Au cours de la maladie de Crohn le tabac où ses composants ont des propriétés immunomodulatrices, elles diminuent la production d'éicosanoïdes et de prostaglandines, réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires par blocage de la prolifération des cellules T, orientant ainsi la réponse cytokinique. Le tabac augmente aussi la production muqueuse de radicaux libres (potentiellement responsables de lésions inflammatoires), modulée par la présence d'anti-oxydants tels que la vitamine C, bêta-carotène et de alpha-tocophérol, souvent diminués

chez les fumeurs.

Par son action procoagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, qui augmentent du fibrinogène, diminution de plasminogène), et en réduisant le débit sanguin, le tabac pourrait favoriser la survenue de microthromboses, aggravant les lésions de la maladie de Crohn (3,8,9).

L'appendicectomie comme dans le cas du tabac et de manière indépendante, est associée à une évolution moins grave de la RCH dont elle réduit le risque de 70 % en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans pour appendicite aiguë ou lymphadénite mésentérique (et non pas de façon erronée), de même l'appendicectomie tarde la survenue de la maladie, et diminue le nombre de poussées, et le recours à la colectomie (10,11)

Deux théories sont avancées pour expliquer cet effet protecteur au cours de la RCH, en fait l'appendice en tant que réservoir de bactéries pourrait contenir un antigène ou un agent bactérien responsable de la RCH, disparaissant avec l'appendicectomie.

Ainsi l'appendice possède un tissu lymphoïde abondant et pourrait être un site d'activation des lymphocytes B qui pourrait générer une réponse anticorps dirigée contre certaines bactéries de la flore normale et de façon croisée contre l'épithélium colique.

La seconde théorie suppose que l'appendicite et la RCH constituent une réponse inflammatoire alternative, déterminée génétiquement ou environnementalement.

Dans la RCH, la réaction inflammatoire est médiée par les lymphocytes Th de type 2, alors que celle de l'appendicite pourrait être médiée par les lymphocytes Th de type 1. Ceci expliquerait la relation inverse entre les deux maladies Crohn et RCH, l'état inflammatoire prédisposant à l'appendicite protégerait contre le développement ultérieur d'une RCH.

En cas de la maladie de Crohn, les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic, suggérant que l'indication chirurgicale est portée pour une maladie de Crohn ignorée.

D'autres facteurs sont suggérés incriminés dans les MICI, entre autres, la contraception orale qui pourrait participer aux lésions de la maladie de Crohn en favorisant des lésions thrombotiques vasculaires gastro intestinales, les facteurs alimentaires en raisons de changements de modes de vie ces 50 dernières années en particulier la consommation importante de glucides raffinés et/ou la réduction de celle des fibres alimentaires, le niveau élevé d'hygiène dans l'enfance, ainsi que d'autres facteurs d'ordre psychologiques supposés intervenir surtout dans la maladie de Crohn . Par conséquent, aucune relation causale n'a été effectivement établie entre ceux-ci et les MICI (68,6).

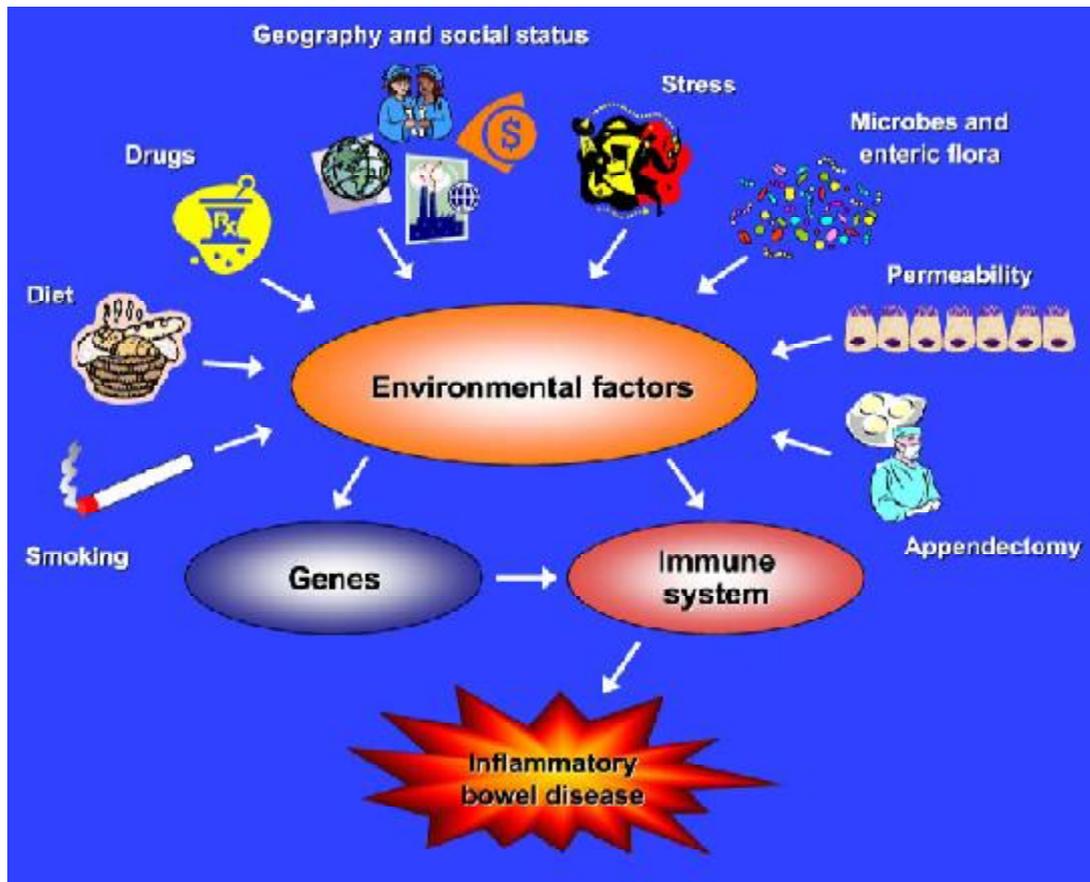


Figure n°3 : l'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI : Une variété de facteurs environnementaux modifie l'expression des gènes et module la fonction du système immunitaire intestinal, entraînant une réponse inflammatoire persistante inappropriée au niveau intestinal.

#### 4. Les mécanismes immunitaires :

Au cours des MICI il y a une rupture de l'homéostasie intestinale. Et plusieurs mécanismes immunitaires sont mis en jeu :

- Une surexpression des molécules d'adhésion est notée, celles-ci sont des récepteurs de surface des cellules endothéliales intestinales sur lesquels se fixent les cellules immunitaires. Ces récepteurs sont régulés en partie par des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-8, TNFalpha, IL-12) dont la synthèse est augmentée au cours des MICI au profit des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL1RA, TGF bêta) responsables de lésions intestinales.
- il y a aussi une rupture de la tolérance immunitaire avec ,Au cours des MICI

une sensibilisation anormale à l'origine, des lymphocytes T de la muqueuse d'une réponse inflammatoire active dirigée contre des antigènes de sa propre flore bactérienne qui sont des CARD/2. En cas de déficit d'activité de NOD, la flore bactérienne reconnaît les récepteurs de l'épithélium intestinal impliqués dans la reconnaissance des composants moléculaires bactériens aux ligands des bactéries commensales initierait (2) une réaction importante de (2) spécifique de composants moléculaires bactériens aux ligands des bactéries commensales initierait (2) (2) récepteur-like-Toll (2) 2TLR (2) 4 au moins en partie une réaction inflammatoire où les lymphocytes T CD (12) jouent un rôle primordial.

Cette dysrégulation du système immunitaire muqueux entraîne une production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines), le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines via la surexpression de molécules d'adhésion, et un déséquilibre entre les cellules effectrices (Th1, Th2, voie Th17) et régulatrices (Treg, Tr1, Th3).

On distingue 2 voies :

- ü le type 1 ou profil Th1: interleukine IL2, IL12, interféron gamma IFN- $\gamma$  ; impliqué dans l'immunité cellulaire, la résistance aux infections bactériennes, les réactions d'hypersensibilité retardée et la synthèse d'immunoglobuline (Ig) G2a.
- ü le type 2 ou profil Th2: IL4, IL5, IL10, IL13, intervenant dans la synthèse d'IgE, l'activation et le recrutement des éosinophiles, la résistance aux infections parasitaires et les réactions allergiques.
- ü Les LTh17 : sont des lymphocytes de découverte récente, activés par l'IL23 et secrètent l'IL17, IL6 et le TNF $\alpha$ . Des études récentes ont montré qu'au cours des MICI, on assiste à une augmentation des réponses immunitaires médiées par les LTh17 avec une forte production d'IL17 et d'IL23 dans la muqueuse intestinale (13,14).

Sous l'effet de facteurs génétiques et environnementaux, il y a une orientation de la réponse immunitaire vers un type 1 (type Crohn) ou 2 (type RCH).

- Au cours de la maladie de Crohn un déficit de l'immunité innée est observé avec diminution en alphasécrétases qui sont sécrétées par les cellules de Paneth localisées à la base des cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle et semblent jouer un rôle principal dans la physiopathologie de la maladie de Crohn au moins iléale. Cette diminution des alphasécrétases est probablement liée à celle de NOD2 et aboutit notamment à une plus faible capacité à détruire l'*Escherichia Coli* et la *Saccharomyces Cerevisiae* (in Vitro).

Par ailleurs d'autres anomalies immunitaires sont observées au cours de la maladie de Crohn, telle que la résistance des cellules T notamment les Th1 (T-helper) à l'apoptose après activation. En fait, une étude a montré que l'azathioprine / 6 mercaptopurine a un effet anti NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, régulé par le NOD2) sur le lymphocyte T et une activité pro apoptotique expliquant en partie son efficacité thérapeutique au cours de la maladie de Crohn (12).

Ainsi les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin répondent au modèle d'une maladie multifactorielle dont les connaissances étiopathogéniques actuelles dévoilent une partie de ses mécanismes physiopathologiques.

### III Matériels et méthodes :

#### A- Matériels d'étude :

##### 1. Malades

Nous avons étudié de façon rétrospective descriptive et analytique tous les dossiers des malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, colligés au service de la clinique médicale B du centre hospitalier universitaire ; Avicenne de Rabat. Et ceci sur une période de 7 ans : de janvier 2005 au décembre 2011.

359 malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont été colligés sur cette période, 194 cas de maladie de crohn (MC), 140 cas de rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), et 25 cas de colite indéterminée.

##### 2. Critères d'inclusion

On a inclus les malades dont le diagnostic des maladies chroniques de l'intestin est retenu sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, histologiques, et radiologique.

Le diagnostic topographique est retenu en se référant à la classification de Montréal.

##### 3. Critères d'exclusion :

On a exclu de l'étude les dossiers non exploitables ou non trouvés (34 dossiers), et les colites indéterminées (25 cas).

Par conséquent l'étude n'a concerné que 300 malades (175 Crohn et 125 RCH).

## B- Méthodologie :

On a procédé à une recherche bibliographique basée sur les banques de données informatisées : Pubmed – Medeline- Refdoc ...

Les données de la fiche d'exploitation sont tirées des dossiers des malades et des consultations.

Nous avons confronté nos résultats aux dernières données de la littérature.

Les statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 18.0 pour Windows

Une valeur p inférieure à 0.05 a été considérée comme significative.

La fiche d'exploitation a comporté les éléments suivants :

## FICHE D'EXPLOITATION :

Identité :
NE :
DE :
n° de téléphone :
Diagnostic :
Age de diagnostic :
Sexe :
Origine géographique :
Origine urbaine ou rurale :

### Les antécédents :

De Tabagisme :	oui	Non	
D'Appendicectomie :	oui	Non	
De Tuberculose :	oui	Non	
De Prise de contraception :	oui	Non	type de contraception
D'Antécédents familiaux :	oui	Non	type d'antécédent
De Consanguinité :	oui	Non	

### La localisation des lésions digestives :

localisation intestinale et phénotype de la MC :
Lésions hautes de tractus digestif :
manifestation ano périnéale :

## IV- Résultats :

### A- Données épidémiologiques globales :

#### 1- la prévalence :

La prévalence globale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin par rapport au total d'hospitalisation (N=6834) à la clinique médicale B est estimée à 5,3 %.

Les Prévalences annuelles sont représentées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : prévalences annuelles des MICI

Année	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Prévalence	3,4 %	3,8 %	4,1 %	4,6 %	4,8 %	6,9 %	7,5 %

#### 2- Les données démographiques :

##### a- l'âge :

La moyenne d'âge de nos malades était de 33,7+/- 11,5 avec des extrêmes allant de 12 à 64 ans ; et un pic de fréquence entre 30 et 40 ans (Figure 4 page 27).

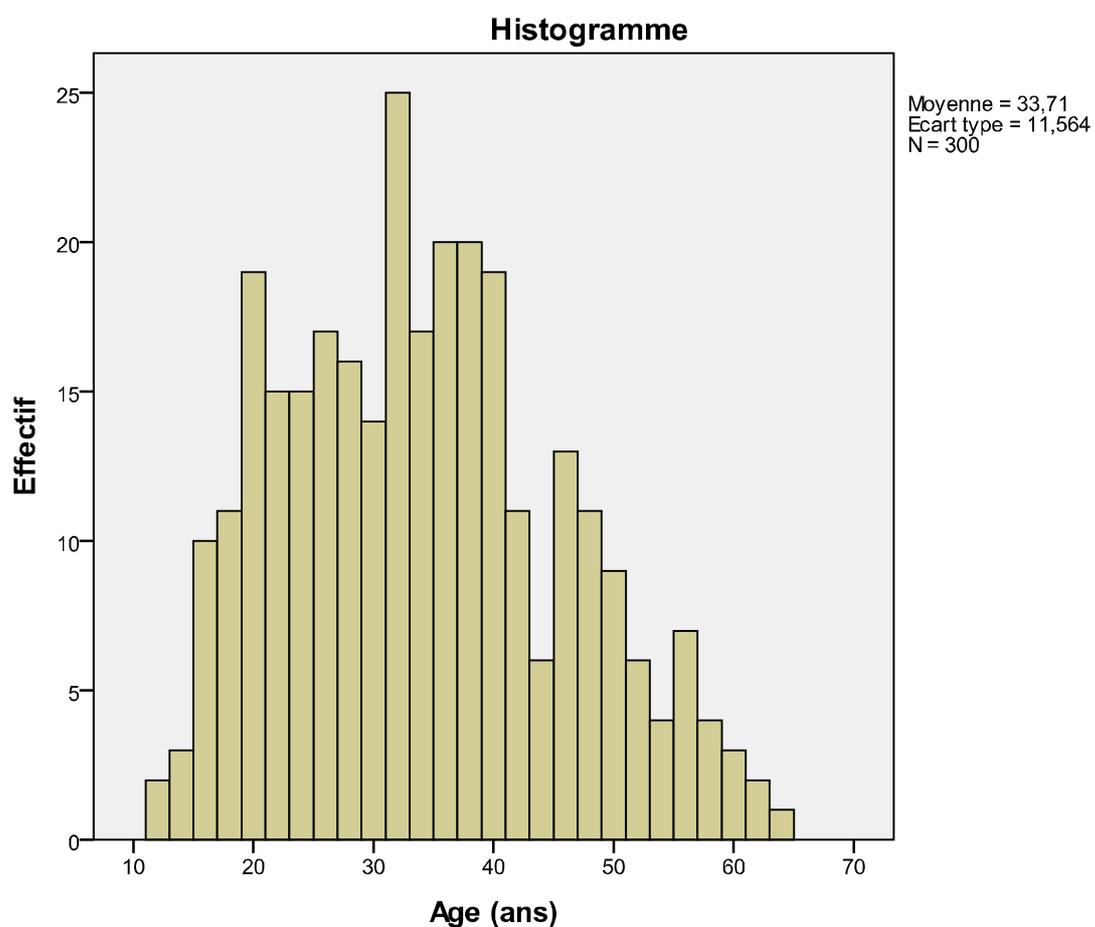


Figure 4 : l'âge moyen

b- le sexe :

On note que les MICI dans notre série ont une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,5 (180 F/120 H). (Tableau 4)

Tableau 4 : Répartition selon le sexe

	N	%
Femmes	180	60
Hommes	120	40
<b>Total</b>	<b>300</b>	<b>100</b>

Dans notre série, l'âge moyen des hommes était significativement plus élevé que celui des femmes qui est respectivement de 35,7+/-12,9 ans, et de 32,3+/-10,3 ans (P= 0 ,02) (Tableau 5) ; avec des pics de fréquence différents et statistiquement significatifs respectivement entre 20-30 ans et 30-40 ans (P=0,005) (Tableau 6 et figure 5).

Tableau 5 : L'âge moyen selon le sexe

Sexe	N	%	Age moyen (ans)	P
Hommes	120	40	35,7+ /-12,9	
Femmes	180	60	32,3+/-10,3	0 ,02
Total	300	100	33,7+/- 11,5	

Tableau 6 : Pics de fréquence selon le sexe

Sexe	N	Pic d'âge (ans)	P
Hommes	120	20-30	
Femmes	180	30-40	0,005
Total	300	30-40	

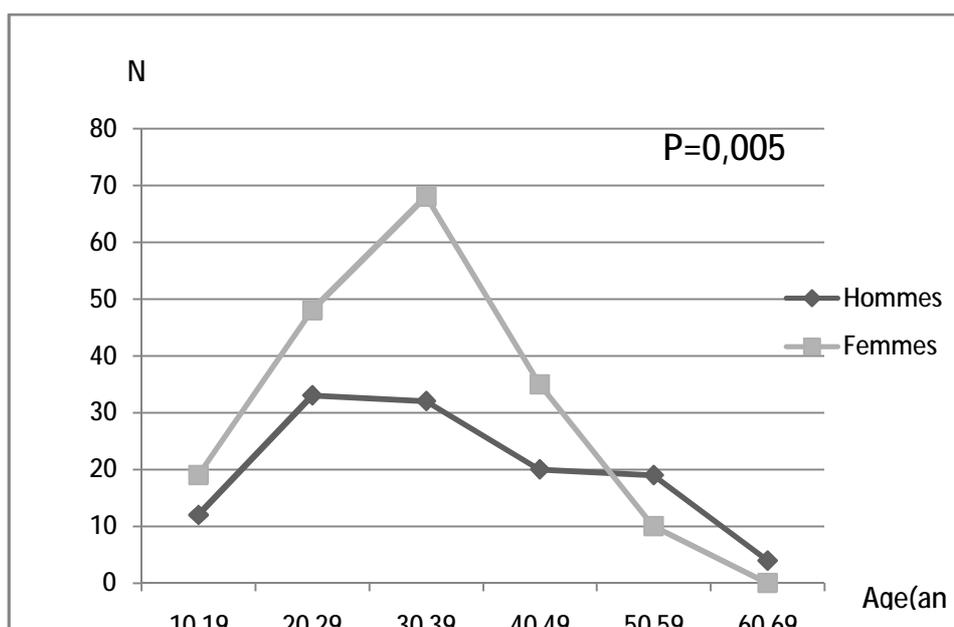


Figure n°5 : Répartition des MICI selon l'âge et le sexe

c- L'origine géographique :

La moitié de nos malades proviennent de la région Rabat-Salé-Témara (39 %, n=118), et de la région du nord (11 %, n=34), le reste est réparti de façon inégale sur toutes les régions de Maroc (Figure 6).

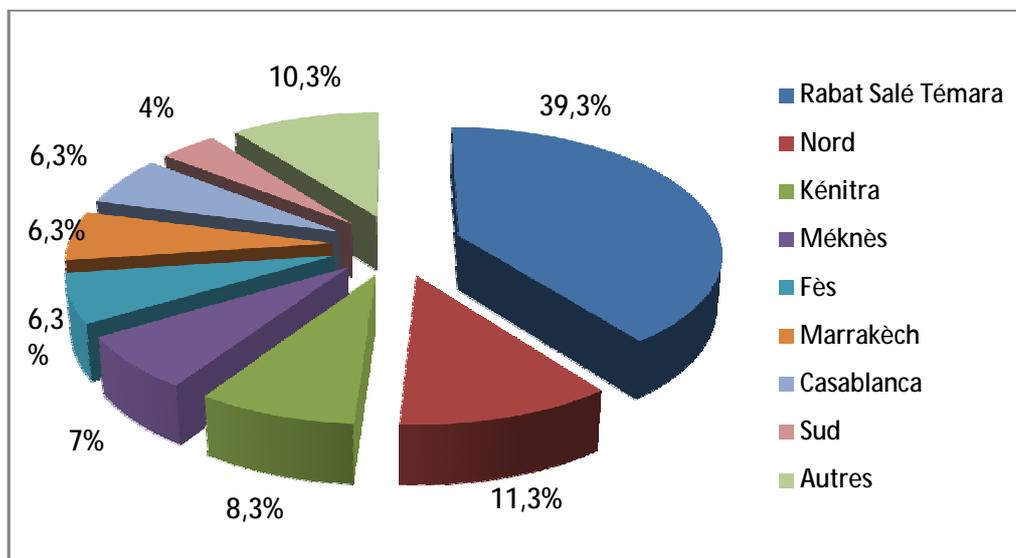


Figure n°6 : Répartition des MICI selon les régions de Maroc

83,7 % de nos malades sont d'origine urbaine (n=251), (Tableau7).

Tableau 7 : La répartition selon l'urbanisation

Origine	N	%
Urbaine	251	83,7
Rurale	49	16
Total	300	100

### 3- Les facteurs environnementaux :

#### a- Tabac :

258 malades de notre série étaient non fumeurs soit 86 % (Tableau 8).

Tableau 8 : Fréquence des malades fumeurs

	N	%
Fumeurs	42	14
Non fumeurs	258	86
Total	300	100

#### b- Appendicectomie :

Seulement 12 cas de notre étude étaient appendicectomisés soit 4 %.

#### c- Contraception orale :

La majorité de nos patientes n'étaient pas sous contraception orale soit une fréquence de 80 % (n=97), 17 % sous contraception œstro progestative (n=21), et 3 % sous progestative (n=4), (Tableau 9).

Tableau 9 : La fréquence de la prise de contraception orale

Contraception	N	%
Œstro-progestative	21	17
Progestative	4	3
Rien	97	80
Total	122	100

d- Niveau socioéconomique :

Le niveau socio économique de nos malades était bas dans la majorité des cas avec une fréquence de 67,3 % (n=202), (Tableau 10).

Tableau 10 : le niveau socio-économique

Niveau socio-économique	N	%
Bas	202	67,3
Moyen	95	31,7
Haut	3	1
Total	300	100

4- Les facteurs génétiques :

a- ATCDS familiaux de MICI :

Dans notre étude, l'antécédent familial de MICI est noté dans 5 % des cas (n=15), 8 malades avaient un antécédent de maladie crohn (2,6 %), 5 avaient un antécédent de rectocolite hémorragique (1,6 %), et 2 avaient un antécédent de colite indéterminée (0,6 %), (Tableau 11).

Tableau 11 : Fréquence des antécédents familiaux de MICI

Antécédent	N	(%)
De crohn	8	2,6
De RCH	5	1,6
Colite indéterminée	2	0,6
Aucun	285	95
Total	300	100

#### b- Consanguinité :

La notion de consanguinité n'est étudiée que dans 198 cas, et n'est notée que dans 4 cas soit une fréquence de 1,3 % (Tableau 12).

Tableau 12 : La fréquence de la consanguinité

Consanguinité	N	(%)
Présente	4	1,4
Absente	194	64,6
Manquant	102	34
Total	300	100

#### c- Mutation Nod2/Card15 :

Selon une étude cohorte menée dans notre service incluant 101 patients atteints de la MC (parmi les malades de notre série) ainsi qu'un groupe contrôle de 107 patients. L'analyse génétique des patients atteints de la MC a mis en évidence la présence de la mutation NOD2 chez 14 patients (13,86 %) contre 7 patients (6,53 %) du groupe témoin.

### B- Données épidémiologiques de la maladie de Crohn :

#### 1- Epidémiologie

##### a- Prévalence :

Dans notre étude la prévalence de la maladie de Crohn est estimée à 2,8 % par rapport au total d'hospitalisation (N=6834). Son évolution durant les années d'étude est représentée dans la figure n°7 page 33.

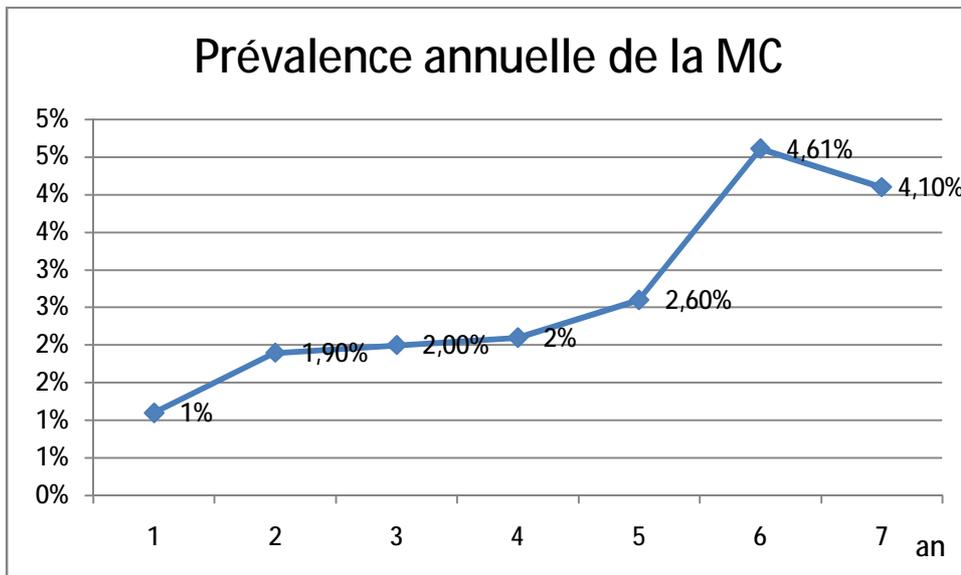


Figure n° 7 : L'évolution de la prévalence de la MC durant les sept ans d'étude.

b- Caractéristiques démographiques (MC) :

b-1- L'Age :

L'âge moyen des malades atteints de MC est de 32,46 +/-11,5 ans avec des extrêmes allant de 12 à 64 ans, et un pic de fréquence entre 30 et 40 ans.

b-2- Le sexe :

On note une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,57(107F /68H).

Ainsi les femmes étaient plus jeunes que les hommes avec des moyennes respectivement de 31,9+/-10,6 ans et de 33,2+/-12,7 (Tableau 13).

Tableau 13 : Répartition selon le sexe et âge moyen (MC)

Malades Crohn	N	%	Age moyen (ans)	P
Femmes	107	61,2	31,9+/-10,6	
Hommes	68	38,8	33,2+/-12,7	0,48
Total	175	100	32,4+/-11,5	

Cependant le pic de fréquence rejoint le pic global de la maladie pour les femmes (30 et 40 ans), alors qu'il prédomine à des tranches d'âge beaucoup plus jeunes pour les hommes, comprises entre 20 et 30 ans, statistiquement non significatif ( $P=0,157$ ), (Figure n°8).

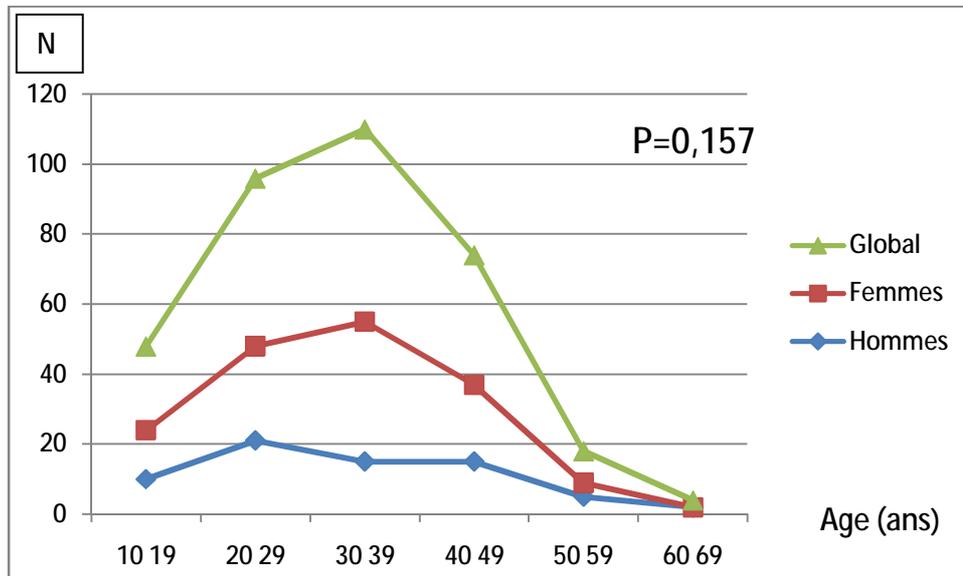


Figure n° 8 : Répartition selon l'âge et le sexe (MC)

c- Les facteurs environnementaux :

c-1- Tabac :

La fréquence du tabagisme est de 13,7 % ( $n=24$ ), (Tableau 14).

Tableau 14 : Fréquence de tabagisme dans la maladie de Crohn

	N	Pourcentage
Tabagiques	24	13,70 %
Non tabagiques	151	86,30 %
Total	175	100 %

*c-2- Appendicectomie :*

12 malades sont appendicectomisés soit une fréquence de 6,8 %.

*c-3- ATCDS :*

L'antécédent de tuberculose n'est noté que chez 8 malades soit une fréquence de 4,6 %.

*c-4- Contraception orale :*

Le paramètre contraception a été étudié chez 78 femmes, la majorité d'entre elles n'étaient sous aucune contraception (81 %, n=63), 15 % sous œstro-progestative (n=12) et 4 % sous progestative (n= 3), (Figure 15).

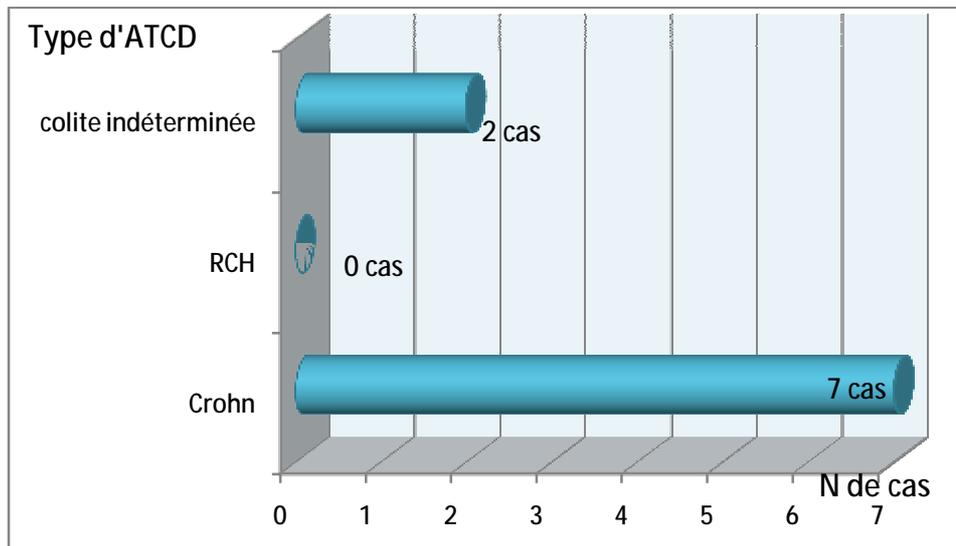
Tableau 15 : la fréquence de la prise de contraception orale (MC)

Contraception	N	%
Œstro progestative	12	15 %
Progestative	3	4 %
Rien	63	81 %
Total	78	100 %

*d- Les facteurs génétiques :*

*d-1-ATCDS familiaux de MICI :*

Dans notre étude, 9 malades avaient un antécédent familial soit une fréquence de 5,1 %, 7 cas avaient un antécédent de crohn, 2 cas avaient un antécédent de colite indéterminée, et aucun cas d'antécédent de RCH (Figure n°9 page 36).



**Figure 9** : Les antécédents familiaux des MICI dans la maladie de crohn

*d-2-Profil Nod 2/Card15 :*

L'analyse génétique des patients atteints de la MC a mis en évidence la présence de la mutation NOD2 chez 14 patients (13,86 %) parmi 101 malades contre 7 patients (6,53 %) parmi 107 du groupe témoin.

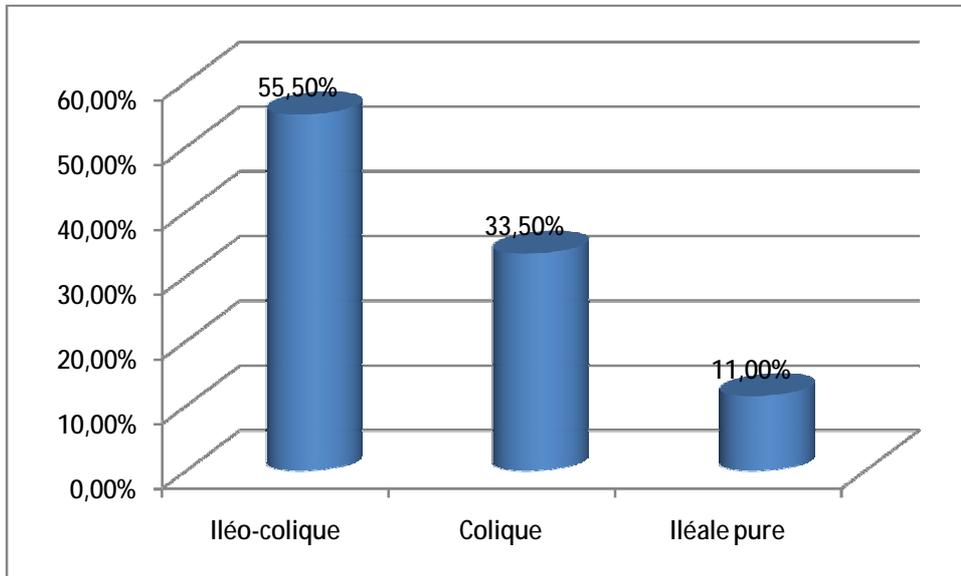
*d-3-Consanguinité :*

La consanguinité n'est notée que chez 2 patientes soit une fréquence de 1,1%.

**2- Profil de la MC:**

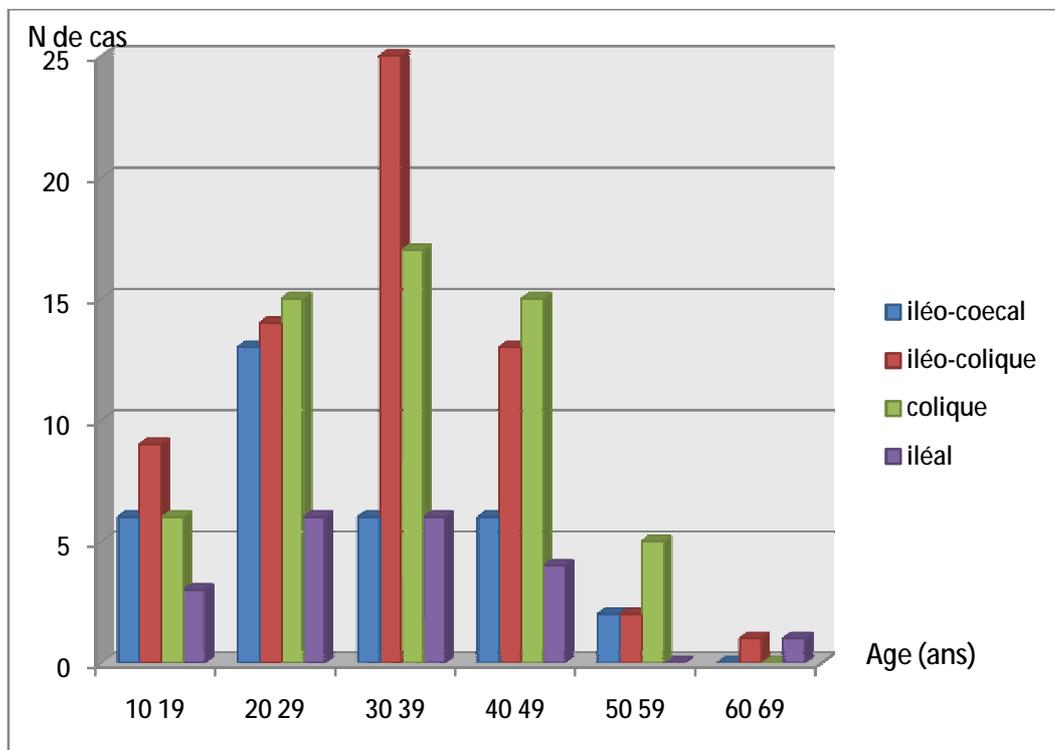
**a- Topographie des lésions :**

La localisation iléo-colique est prédominante avec une fréquence de 55,5 % (n= 96) ; ensuite la localisation colique 33,5 % (n=59) et en dernier lieu la localisation iléale pure avec une fréquence de 11 % (n=20), (Figure n°10 page 37).



**Figure 10 :** Répartition des localisations de la maladie de Crohn

La localisation iléo-colique est plus marquée chez le sujet jeune. Par contre la localisation colique est prédominante chez les sujets de plus de 40 ans (Figure n°11).



**Figure n° 11 :** Répartition des localisations selon l'âge (MC)

Dans le même contexte la localisation iléo-colique est la plus fréquente chez les femmes et les hommes avec une fréquence respectivement de 59 % (n=62) et de 48,6 % (n=33), (P=0,1), (Fig. n°12).

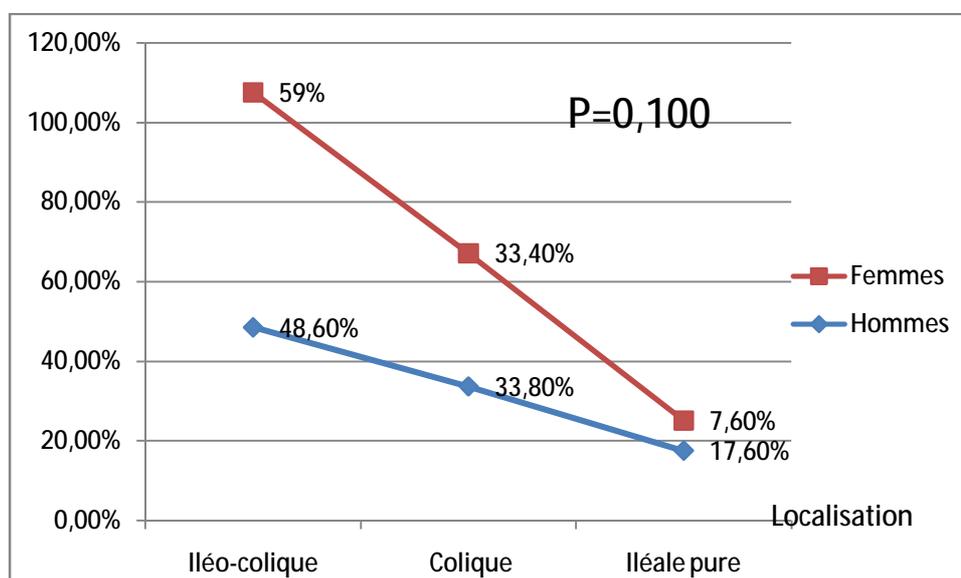


Figure n° 12 : Répartition des localisations selon le sexe (MC)

Les 12 cas ayant un ATCD d'appendicectomie présentent dans leur majorité des localisations iléo-coliques et iléales pures avec respectivement des fréquences de 50 % (n=6), et de 33 % (n=4). Par conséquent la localisation pancolique a été limitée en deux cas.

Les localisations hautes sont présentes chez 14 de nos malades avec une fréquence de 8 %, et une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3 (8 H/6F), (Tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des localisations hautes selon le sexe

Localisation Haute	N	%
Hommes	8	57 %
Femmes	6	43 %
Total	14	100 %

Les localisations hautes sont associées à une localisation iléo-colique dans 42,9 % des cas (n=6), à la localisation colique dans 28,5 % des cas (n=4), à la localisation iléo-caecale dans 14,3 % des cas (n=2), à la localisation iléale dans 14,3% des cas (n=2), et ne sont isolées en aucun cas.

Les manifestations ano-périnéales (MAP) sont associées aux localisations hautes dans 50 % des cas (n=7), (Tableau 17).

**Tableau 17** : La fréquence des localisations hautes associées aux localisations distales

Localisation	Iléo-caecale	Iléo-colique	colique	Iléale pure	Total
Haute N	2	6	4	2	14
%	14,3	42,9	28,5	14,3	100

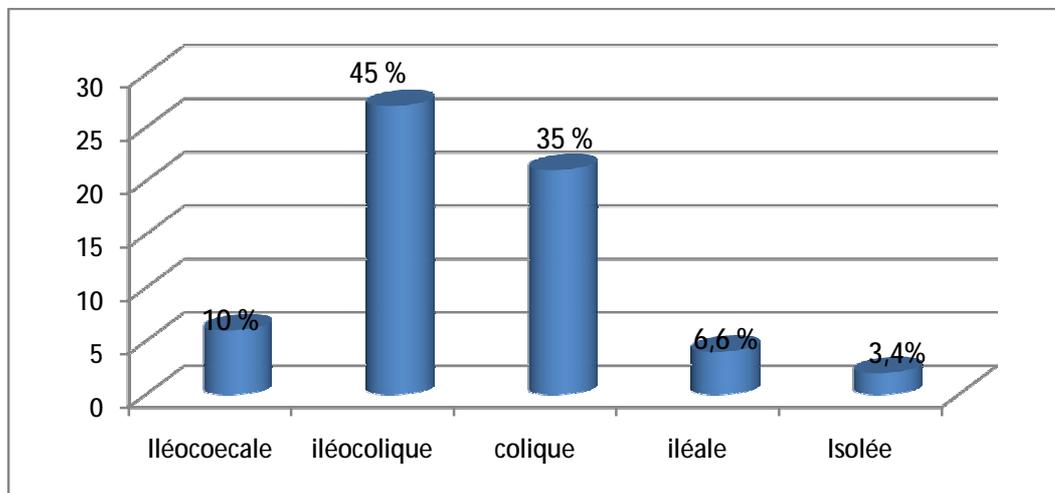
On n'a pas noté d'ATCD de tabagisme, d'appendicectomie ou d'ATCD familial dans les localisations hautes.

Les manifestations ano périnéales ont une fréquence de 34 % (n=60) ; et une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,6 (37F/23H), sans qu'il soit statistiquement significatif (P=0,524), (Tableau 18).

**Tableau 18** : Répartition des MAP selon le sexe

	N	(%)
Femmes	37	61%
Hommes	23	39%
Total	60	100%

Elles sont associées en premier à une localisation iléo-colique dans 45 % des cas (n=27), colique dans 35 % (n=21), iléo-caecale dans 10 % (n=6), iléale pure 6,6 % (n=4), et ne sont isolées que dans 3,4 % (n=4), (Fig. n°13).



**Figure n° 13** : Les fréquences des MAP selon les localisations

**b- Phénotype :**

Les phénotypes inflammatoires, fistulisant, et sténosant représentent respectivement 53,8 %, 34,2 %, et 12 % des cas, dans ces deux derniers l'atteinte grêlique est de 87 %.

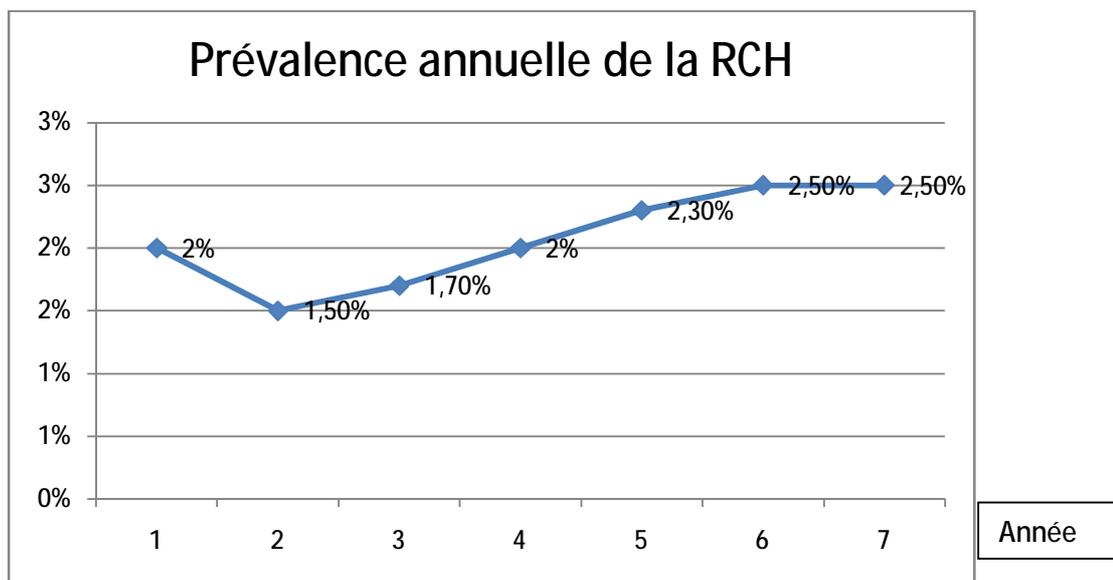
L'étude de la corrélation génotype et l'expression phénotypique a démontré que la mutation CARD15 est corrélée à une localisation iléo-caecale de la MC, à une présentation fistulissante et sténosante.

## C- Données épidémiologiques de la RCH :

### 1- Les données épidémiologiques

#### a- La Prévalence :

La prévalence de la rectocolite hémorragique est estimée à 2 % par rapport au total d'hospitalisations (N= 6834) à la clinique médicale B. Son évolution annuelle est représentée dans la figure n°14 page 41.



**Figure n°14 :** L'évolution de la prévalence de la RCH durant les sept ans d'étude.

#### b- Les caractéristiques démographiques:

##### *b-1-L'âge :*

L'âge moyen des malades dans ce groupe est de 35,4+/-11,4 ans, avec des extrêmes allant de 16 ans à 61 ans, et un pic de fréquence entre 30 et 40 ans

##### *b-2-Le sexe :*

On note une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,4 (73F/52H) ; ainsi les femmes sont significativement plus jeunes que les hommes avec respectivement des moyennes d'âge de 33 +/-10 ans et de 38,9 +/-12,5 ans (P=0,006), (Tableau 19 page 42).

Tableau 19 : L'âge moyen selon le sexe

	N	%	Age moyen	P
Hommes	52	41,6	38,9+/-12,5	0,006
Femmes	73	58,4	33+/-10	
Total	125	100	35,4+/-11,4	

Le pic de fréquence dans les deux sexes rejoint celui de la maladie (30 à 40 ans), par ailleurs les hommes ont un deuxième pic de fréquence vers les cinquantes statistiquement significatif ( $P=0,034$ ), (Fig.n°15).

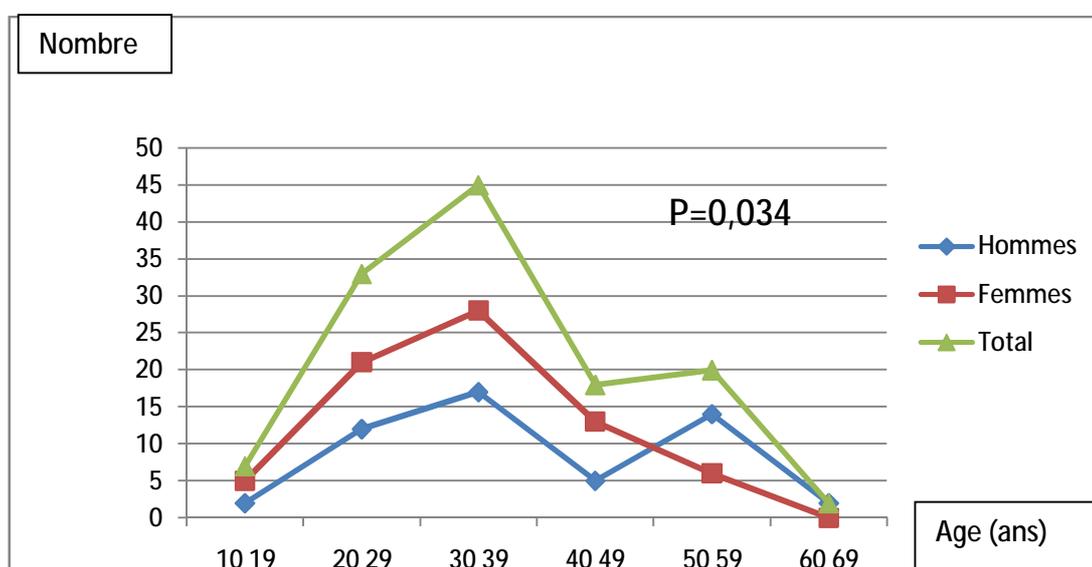


Figure n°15 : Répartition de l'âge selon le sexe (RCH)

c- Les facteurs environnementaux :

*c-1-Tabac :*

La notion de tabagisme n'est présente que chez 18 malades soit une fréquence de 14,4 %.

*c-2-Appendicectomie :*

L'antécédent de l'appendicectomie n'est noté en aucun cas.

*c-3-ATCDS :*

L'antécédent de tuberculose n'est présent que chez un seul patient.

*c-4-Contraception orale :*

La fréquence de prise de contraception est de 28% (n=12).

*d- Les facteurs génétiques :*

*d-1-ATCDS familiaux de MICI :*

L'ATCD familial est noté dans 6 cas soit une fréquence de 4,8 %, 5 cas ont un antécédent de RCH et un seul cas d'antécédent de crohn.

*d-2-Consanguinité :*

La notion de consanguinité est notée chez deux femmes soit une fréquence de 1,6 %.

**2- La topographie des lésions**

Dans notre série de RCH, la localisation distale vient en premier avec une fréquence de 41,6 % (n=52), puis la localisation colique gauche (30,4 %, n=38), et en dernier la localisation pancolique (28 %, n=35), (Tableau 20).

**Tableau 20 : Répartition selon la localisation dans la RCH**

Localisation	N	Pourcentage
Colique Gauche	38	30,4 %
Pan colique	35	28 %
Distale	52	41,6 %
Total	125	100 %

On note que la localisation colique gauche est faiblement représentée chez les jeunes de moins de 20 ans, et d'autant plus fréquente que l'âge augmente, elle présente un pic de fréquence entre 30 et 40 ans (Fig.n°16).

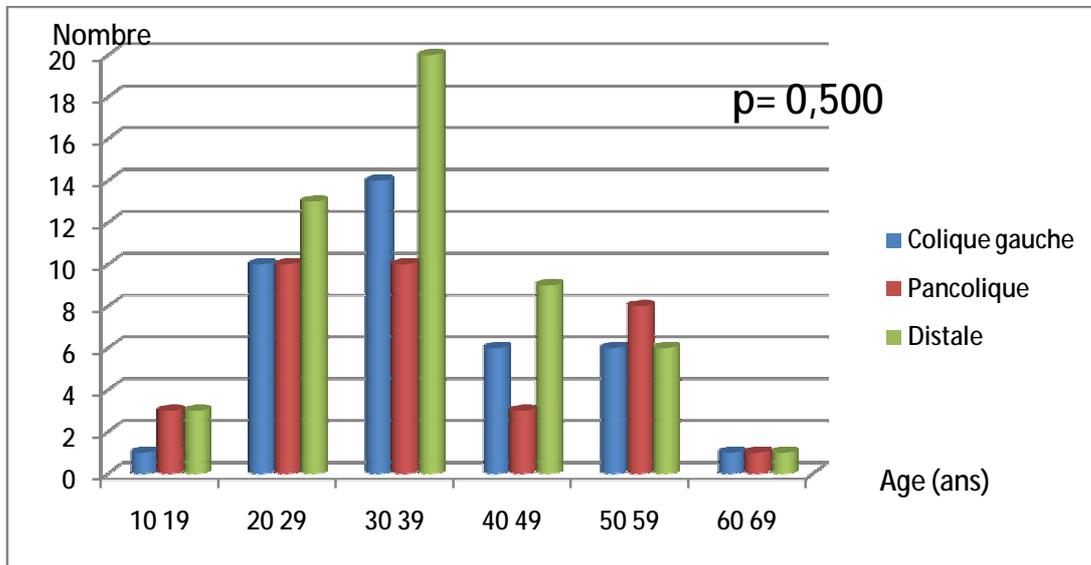


Figure n°16 : Répartition des localisations selon l'âge

Les femmes ont la même répartition globale de la maladie surtout qu'elles sont les plus touchées. Par ailleurs chez les hommes la localisation pancolique vient en deuxième rang (Fig. n°17).

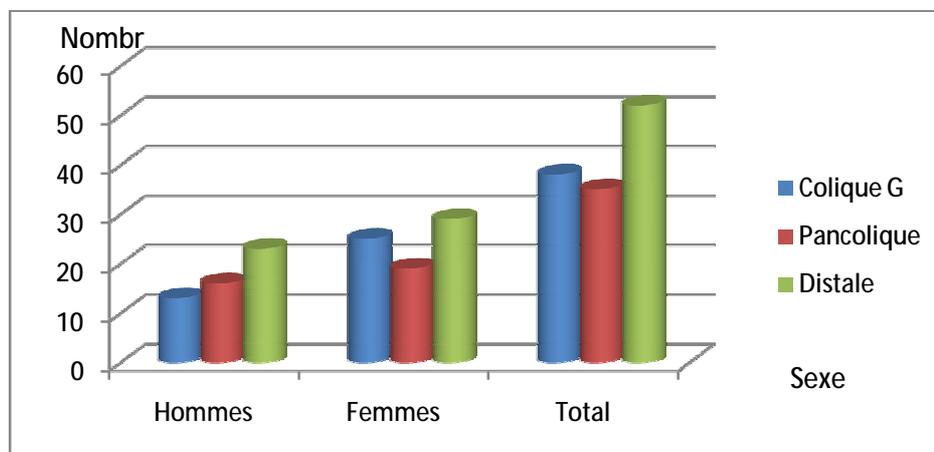


Figure n°17 : Répartition des localisations selon le sexe

Les lésions ano-périnéales (Fistule simple et fissure), représentent une fréquence de 8,8 % (n=11). Elles sont associées le plus aux localisations distales avec une fréquence de 54,5 % (n=6), puis par 36,3 % (n=4) aux localisations pancoliques, et associée dans un seul cas à celles coliques gauche (9,1 %), (Tableau 21).

Tableau 21 : Les MAP selon la localisation (RCH)

Localisation	Colique G	Pancolique	Distale	Total
MAP N	1	4	6	11
%	9,10 %	36,30 %	54,50 %	100 %

Ces manifestations ont une prédominance masculine non significative (P=0,52), (Tableau 22).

Tableau 22 : Les MAP selon le sexe

MAP	N	Pourcentage
Hommes	6	54,50 %
Femmes	5	45,50 %
Total	11	100 %

#### D- Comparaison entre la maladie de crohn et la RCH :

##### 1- Les données épidémiologiques

##### a- La prévalence :

La prévalence de la maladie de crohn (2,8 %) est légèrement plus élevée que celle de la RCH (2 %).

b- Facteurs démographiques :

b-1-L'âge :

Dans le groupe atteint de la maladie de crohn, les malades sont significativement plus jeunes que dans la rectocolite hémorragique ( $P=0,027$ ), avec des âges moyens respectivement de  $32,46 \pm 11,5$  ans, et de  $35,4 \pm 11,4$  ans (Tableau 23).

Tableau 23 : L'âge moyen

	N	%	Age moyen	P
RCH	125	41,6	$35,6 \pm 11$	0,027
Crohn	175	58,4	$32,4 \pm 11$	

La rectocolite hémorragique peut être diagnostiquée plus tardivement que la maladie de crohn, ainsi la MC peut débuter précocement comparativement à la RCH, ces différences sont statistiquement significatives ( $P=0,005$ ), (Fig.n°18).

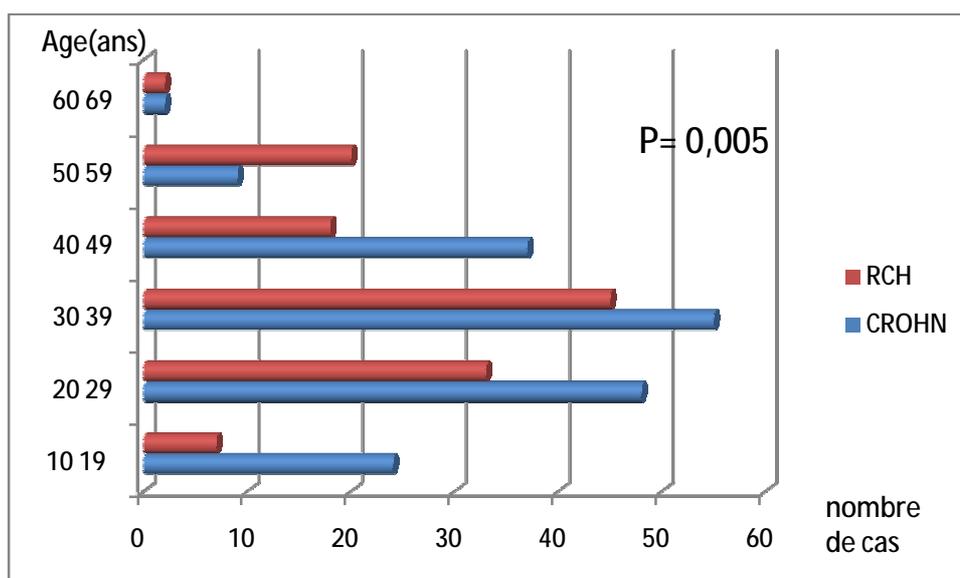


Figure n°18 : Répartition selon l'âge

*b-2-Le sexe :*

Une prédominance féminine est notée dans les deux entités RCH et Crohn qui n'est pas statistiquement significative ( $P=0,72$ ), (Tableau 24).

Tableau 24 : La répartition selon le sexe

		Femmes	Hommes	P
CROHN	N	107	68	
	%	61 %	39 %	
RCH	N	73	52	0,72
	%	58,50 %	41,50 %	
Total	N	180	120	
	%	60 %	40 %	

*c- Les facteurs environnementaux :*

*c-1-Origine géographique :*

La quasi totalité des patients sont d'origine urbaine dans les deux entités RCH et Crohn (Tableau 25).

Tableau 25 : Origine des patients

Origine		Urbaine	Rurale
Crohn	N	148	27
	%	84,60 %	15,40 %
RCH	N	103	22
	%	82,60 %	17,60 %
Total	N	251	49
	%	83,70 %	16,30 %

*c-2- Tabac :*

Dans notre étude, le tabagisme est noté chez 14,4 % des patients porteurs de RCH, et 13,7 % des malades de Crohn (P=0,868), (Tableau 26).

Tableau 26 : Le tabagisme

		Fumeurs	Non fumeurs	P
Crohn	%	13,7 %	86,3 %	0,868
	N	24	151	
RCH	%	14,4 %	85,6 %	
	N	18	107	
Total	%	14 %	86 %	
	N	42	300	

*c-3- Appendicectomie :*

On n'a noté aucun cas d'appendicectomie chez les malades atteints de la RCH, alors que 12 des malades de crohn sont appendicectomisés (P=0,005), (Tableau 27).

Tableau 27 : l'appendicectomie

Appendicectomie		Présente	Absente	P
Crohn	N	12	163	0,005
	%	7 %	93 %	
RCH	N	0	125	
	%	0 %	100 %	
Total	N	12	300	
	%	4 %	100 %	

*c-4- Contraception orale :*

La prise de la contraception orale (CO) a été notée chez 12 des patientes porteuses de RCH (28 %), et 16 de celles porteuses de crohn (20 %) avec  $P=0,37$  (Tableau 28).

Tableau 28 : La contraception orale

CO		Prise	Non prise	P
Crohn	N	16	31	0,37
	%	20 %	80 %	
RCH	N	12	31	
	%	28 %	72 %	
Total	N	28	94	
	%	23 %	77 %	

*c-5- ATCDS :*

8 malades de crohn et un seul cas de RCH, étaient déjà traités pour une tuberculose ( $P=0,08$ ), (Tableau 29).

Tableau 29 : L'antécédent de la tuberculose

TB		Présent	Absent	P
RCH	N	1	124	
	%	0,80 %	99,20 %	
Crohn	N	8	167	0,08
	%	4,60 %	95,40 %	
Total	N	9	291	
	%	3 %	97 %	

d- Les facteurs génétiques :

*d-1-ATCDS familiaux de MICI :*

9 malades porteurs de crohn, et 6 malades de RCH avaient un ATCDS de MICI dans la famille (P=1), (Tableau 30).

Tableau 30 : Les antécédents familiaux de MICI

Antécédent familial		Présent	Absent	P
Crohn	N	9	169	1
	%	5,20 %	95 %	
RCH	N	6	119	
	%	4,80 %	95,20 %	
Total	N	15	285	
	%	5 %	95 %	

*d-2-Consanguinité :*

2 malades de crohn et 2 de RCH avaient notion de consanguinité (P= 0,58), (Tableau 31).

Tableau 31: L'antécédent de consanguinité

Consanguinité		Oui	Non	P
Crohn	N	2	173	0,58
	%	1 %	99 %	
RCH	N	2	123	
	%	1,60 %	98,40 %	
Total	N	4	296	
	%	1,30 %	98,70 %	

## 2- Les manifestations ano-périnéales :

Les MAP étaient présentes chez 60/175 (34 %) des patients porteurs de Crohn, et chez les porteurs de RCH, des MAP à type de fissure et fistules simples ont été trouvées chez 11/125 (8,8 %) avec un P=0,000 (Tableau 32).

Tableau 32 : Répartition des MAP Crohn / RCH

MAP		Présente	Absente	P
Crohn	N	60	115	0,000
	%	34 %	66 %	
RCH	N	11	114	
	%	9 %	91 %	
Total	N	71	229	
	%	24 %	76 %	

## E- Caractéristiques des formes familiales des MICI :

### 1- Données épidémiologiques :

Parmi les 6 cas de RCH, 5 ont un ATCD familial de RCH, et un seul cas a un ATCD de crohn ; et parmi les 9 cas de MC, 7 ont un ATCD de crohn, et 2 ont un ATCD de colite indéterminée (Tableau 33).

Tableau 33 : La corrélation entre la MICI et le type d'ATCD familial

Type d'ATCD	RCH	Crohn	Colite indéterminée
Crohn	0	7	2
RCH	5	1	0
Total	5 cas	8 cas	2cas

a- Facteurs démographiques :

a-1- L'âge :

L'âge moyen dans la MC et la RCH, est respectivement de 27,2+/-14,7, et de 30,17+/-12,5 (P=0,68).

5 malades de l'ensemble de nos patients porteurs de MICI sont âgés de moins de 20 ans (P= 0,09), (Fig.n°19).

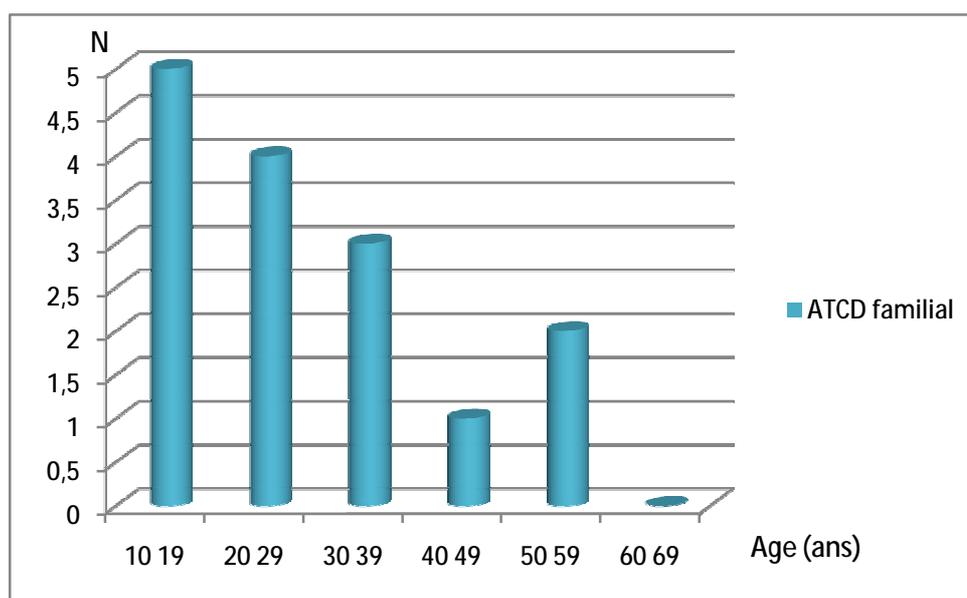


Figure n°19 : La distribution des antécédents familiaux selon l'âge

a-2- Le sexe :

11 de nos malades présentant un ATCD de MICI dans la famille étaient des femmes, soit un sex-ratio de 2,75.

b- Facteurs environnementaux :

On n'a pas noté d'antécédents de tabagisme, d'appendicectomie, ou de tuberculose dans le groupe familial.

c- Caractéristiques génétiques :

- La consanguinité n'est notée en aucun cas.
- L'analyse génétique de 101 patients atteints de MC contre 107 des témoins a mis en évidence la présence de la mutation NOD2 chez 14 patients (13,86 %) contre 7 patients (6,53 %) du groupe témoin aucun de ces malades a un ATCD familial.

2- Topographie des lésions :

La MC chez les patients avec ATCDS de MICI dans la famille, était localisée au niveau iléo-colique dans 44,4 %, colique dans 33,3 %, iléo-caecale dans 11,1 % et iléale pure dans 11,1 %. La corrélation des localisations est notée dans 66,6 %.

Les 3 trois localisations de RCH (distale, colique gauche et pancolique), étaient représentées à part égale dans le groupe familial.

Aucun malade du groupe de RCH n'avait des manifestations ano périnéales, alors que ces dernières étaient présentes chez 44 % des malades porteurs de crohn (P=0,10), (Tableau 34).

Tableau 34 : La répartition des MAP dans le groupe avec ATCD familial de

		MICI	
MAP		Présente	Absente
Crohn	N	4	5
RCH	N	0	6
Total	N	4	11

## V. Discussion :

### A- Epidémiologie des MICI et évolution dans le temps et dans l'espace :

Les maladies Inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin sont initialement décrites en Europe du Nord et aux USA où les plus fortes incidences sont enregistrées. Actuellement elles sont présentes dans le Monde entier et leur incidence est en augmentation.

#### 1- L'évolution mondiale des MICI :

Historiquement, les premières données sur les incidences de MICI ont été rapportées en Scandinavie, au Royaume Uni et aux Etats-Unis dans les années 1950-1980. Depuis les années 1980. L'étude d'incidence constitue une véritable préoccupation de plusieurs études traduisant la reconnaissance de ces maladies partout dans le monde.

#### a- En Europe

Selon une étude multicentrique européenne regroupant huit centres du nord et douze du sud de l'Europe, l'incidence de la MC en Europe varie de 0,7 à 10,7 pour 100.000 habitants et celle de la RCH de 3,9 à 17,0 (tableau 35 page 55, tableaux 36,37 page 56). L'extrapolation de ces taux à la communauté européenne (400 millions d'habitants) aboutit à des chiffres allant de 2800 à 42800 nouveaux cas de MC par an et de 15600 à 68000 nouveaux cas de RCH. La prévalence de la MC en Europe varie de 8,3 à 214 pour 100.000 habitants tandis que celle de la RCH varie de 21,4 à 294. Ces chiffres sont comparables à ceux observés en Amérique du Nord.

En général, l'incidence et la prévalence de la MC est habituellement plus faible que celle de la RCH en Europe et en Amérique de nord, à l'exception de la France et la Belgique où l'incidence de la MC est plus élevée que celle de la RCH (15). Un gradient Nord/Sud d'incidence et de prévalence (plus fortes qu'au Nord que Sud), a été pour la première fois décrit en Europe et reste globalement vrai, surtout

pour la MC. Les régions à plus forte incidence (pour à la fois la MC et la RCH) se trouvent au Royaume Uni, alors que la région qui a la plus faible incidence est située en Croatie. Pour la RCH les plus fortes incidences ont été enregistrées en Scandinavie et pour la MC au Royaume Uni. Une étude multicentrique européenne prospective publiée en 1998 a identifié les plus fortes incidences de RCH en Islande et les plus faibles dans le sud du Portugal. Pour la MC, les plus fortes incidences étaient aux Pays-Bas et dans la Somme, la plus basse en Grèce (16). L'incidence moyenne de RCH dans les centres du Nord était de 11,4 contre 8,0 pour les centres du Sud et respectivement de 6,3 contre 3,6 pour la MC.

L'évolution de l'incidence de la RCH, dans l'ensemble, est restée à peu près stable dans tout l'Europe. Cependant, elle continue à augmenter dans certaines régions (exemple de Florence d'Italie).

L'incidence de la MC a augmenté spectaculairement en Europe des années 50 jusqu'aux années 80 pour se stabiliser ensuite en plateau. L'amplitude de l'augmentation varie de un à dix suivants les zones géographiques.

Tableau 35 : Incidence (/105h) de la maladie de Crohn

Zone géographique	Année	Incidence (MC)
Europe de Nord	1991-93	6,3
Europe de Sud	1991-93	3,6
Italie (8 villes)	1989-88	1,6
Angleterre (DERBY)	1976-1985	7
Pays de Galles	1986-90	5,6
USA (Rochester NY)	1980-89	3,9
USA (Olmsted County, Minnesota)	1984-93	6,9
Canada (Manitoba)	1987-96	15,6
Japon	1979 ; 1991	0,08 ; 0,5
Afrique de Sud	1980-84 Blancs	2,6
	1980-84 Métis	1,8
	1980-84 Noirs	0,3

Tableau 36 : Incidence (/105h) de la Rectocolite Hémorragique.

Zone géographique	Année	Incidence
Europe du Nord	1991-93	11,4
Europe du Sud	1991-93	8
Italie (8 villes)1989-92		5,2
USA (Rochester)	1980-89	2,3
Canada (Manitoba)	1987-96	15,6
Nord Israël	1977-86	3,8
Sud Israël	1976-85	5,8
Soltanat d'Oman	1987-94	1,4
Japon	1974;1991	0,5 ; 1,9
Afrique de Sud	1980-84	1,4
	1980-89	2,3
	1977-86	3,8

Tableau 37 : Incidence et prévalence (/105h) pour la maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique évaluées dans les mêmes Centres

Zone géographique	MC			RCH		
	Année	Incidence	Prévalence	Année	Incidence	Prévalence
Royaume uni	1971-77	5,3	35	1971-77	15,1	99
	1985-94	8,3	144	1985-94	13,9	243
Italie (Florence)	1990-92	3,4	40	1990-92	9,6	121
Espagne (2régions)	1981-88	1,6	19,8	1981-88	3,2	43,4
USA (Rochester Minnesota)	1984-93	6,9	144	1984-91	8,3	229
Canada(Manitoba)	1989-94	14	198,5	1989-94	14,3	169,7
Canada (Alberta)	1977-81	10	44,4	1977-81	6	37,5
Japon	1991	0,5	5,8	1991	1,9	18,1
Israël( Tel aviv)	1970-76	1,3	12,3	1961-70	3,7	37,4

La France se caractérise en Europe par une incidence élevée de MC (6,0) et basse de RCH (4,1), (EPIMAD, incidence moyenne 1998-05) à l'inverse de la plupart des autres pays européens où l'incidence de la RCH est beaucoup plus élevée que celle de la maladie de Crohn. La prévalence de la MC calculée par extrapolation à partir de l'incidence, est autour de 100 alors que le nombre de personnes atteintes en France atteint 60 000. Pour la RCH, la prévalence est autour de 60 et de 40 000 le nombre de malades atteints va vers les 40 000.

Un gradient Nord-Sud (plus fort au Nord qu'au Sud), en France a été confirmé pour la MC mais pas pour la RCH (registre EPIMAD).

#### b- Amérique du Nord

Les incidences varient pour la MC de 3,9 à 15,6 pour 100000 habitants. Celle de RCH varie de 2,3 à 15,6 (tableau 35,36 pages 55, 56).

La prévalence de MC est comprise entre 44 et 198,5/100.000 hab, celle de RCH varie de 37,5 à 229 (tableau 37 page 56).

Le gradient Nord-Sud est là aussi globalement vrai. Les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans les Etats au Nord de l'Amérique du Nord.

Les plus fortes incidences de MC étant retrouvées dans des Centres canadiens. Cependant, ce gradient Nord/Sud comme en Europe n'est pas retrouvé partout.

L'évolution de la prévalence de la MC et de la RCH s'est faite vers une stabilisation (2).

A partir de la cohorte de l'Olmsted County aux USA, où les patients atteints de MICI ont été suivis entre 1935 et 1993, l'incidence de la MC a augmenté rapidement entre la fin des années 50 et le début des années 70, puis s'est stabilisée autour de 7 cas pour 100 000 hab. Depuis, La prévalence de la MC a augmenté de 91 à 144 pour 100 000 hab. Entre 1983 et 1991, soit une augmentation d'environ 58 % en 8 ans qui s'est ensuite ralentie à 20 % en 10 ans (174 en 2001). L'incidence de la RCH a également augmenté rapidement après la seconde Guerre Mondiale atteignant un

pic dans les années 70 et se stabilisant ensuite depuis. La prévalence de la RCH à Rochester Minnesota (Centre urbain de l'Olmsted County) a augmenté de 117 à 268 pour 100 000 hab. entre 1965 et 1991 (augmentation de 279 % en 26 ans). Elle a ensuite diminué d'environ 20 % pour atteindre 214 en 2001. Ce profil de prévalence peut refléter l'action combinée d'une augmentation antérieure de l'incidence et d'une espérance de vie pratiquement normale.

c- En Asie et Océanie :

Les études faites en Asie du Sud Est ont confirmé l'émergence des MICI et surtout de la RCH.

L'incidence et la prévalence des MICI en Asie du Sud Est restent basse comparées à celles observées dans les pays de l'Ouest mais elles sont en augmentation rapide (Japon, Singapour, Corée du Sud) (17).

L'incidence de la RCH dans le district de Songpa-Kangdong, Séoul en Corée du Sud a augmenté de 0,34 à 3,08 et celle de la MC de 0,5 à 1,34 entre les périodes 1986-90 et 2001-05, soit une augmentation de 9 et 2,7 fois respectivement. L'occidentalisation du style de vie impliquant des modifications des habitudes alimentaires, la consommation de cigarettes et d'autres modifications dans l'environnement liées à l'industrialisation pourraient expliquer cette augmentation.

Les MICI semblent être rares chez les habitants originaires d'Asie du Sud résidant dans le Sous Continent Indien, mais par contre, elles apparaissent fréquentes chez les migrants qui vont vers les pays développés.

Des cohortes rétrospectives de MICI, provenant le plus souvent de Centres de référence, ont également été publiées chez les Arabes résidant au Sultanat d'Oman et au Koweït, en Iran (457 cas) et en Thaïlande (55 cas) où la RCH semble beaucoup plus fréquente que la MC (17).

En Chine, d'après une étude rétrospective, l'incidence et la prévalence de MICI sont estimées respectivement à 0,28 et 1,38/100 000hab.

Il n'existe pas encore d'étude prospective en population générale permettant d'avoir des données plus solides en Chine. Néanmoins, il semble que la fréquence des MICI soit inférieure à celle constatée dans le Monde Occidental, mais qu'elle soit aussi en augmentation (18).

Quelques rares études avaient rapporté une incidence de MICI en Australie et en Nouvelle Zélande (la RCH est rare chez les Maoris), indiquant des chiffres comparables à ceux observés en Europe du Sud. Une étude vient de rapporter une incidence parmi les plus élevées au monde pour la MC dans la population (blanche à 97,5 %) du Comté de Canterbury en Nouvelle Zélande : 16,5 (prévalence 155,2), plus élevée que celles de la RCH : 7,6 (prévalence 145)

#### d- En Amérique du Sud et Afrique

Les données concernant les Noirs d'Afrique sont inexistantes en raison de la présence d'autres causes de colites (colites infectieuses, tuberculose intestinale) et des insuffisances du système de soins.

En Afrique du Sud, la RCH est rare chez les Noirs et survient surtout chez ceux qui vivent en ville ou appartenant à une classe sociale aisée ayant un mode de vie occidentalisé.

Chez les Blancs d'Afrique du Sud, l'incidence des MICI est intermédiaire entre les zones de haute et faible incidence.

En Amérique Latine, seule une étude récente a rapporté des données au Panama et en Argentine où la RCH semble fréquente alors que la MC est pratiquement inexistante.

Aux Antilles Françaises, l'incidence de la MC et de la RCH évaluée prospectivement de 1997 à 1999, était respectivement de 1,94 et 2,44.

De façon globale, on peut individualiser un profil évolutif général de l'épidémiologie des MICI dans les pays en voie de développement : leur incidence semble d'abord basse ; à mesure que ces pays « s'occidentalisent », ou

s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement, la RCH apparaît alors que l'incidence de la MC reste basse ; enfin, avec le temps, la MC émerge à son tour pour finalement rejoindre l'incidence de la RCH.

Concernant notre population marocaine, malgré qu'on ne dispose pas de données épidémiologiques, il se voit clairement, d'après les données de notre étude, que les MICI représentent une pathologie qui n'est pas rare et qui est en augmentation croissante puisque son incidence augmente ces dernières années (figure n°20). Cette augmentation est plus importante dans la MC (Figure n°7 page 33) et tend vers une stabilisation dans la RCH (Figure n°14 page 41), ce qui ressemble en grande partie aux données de la France.

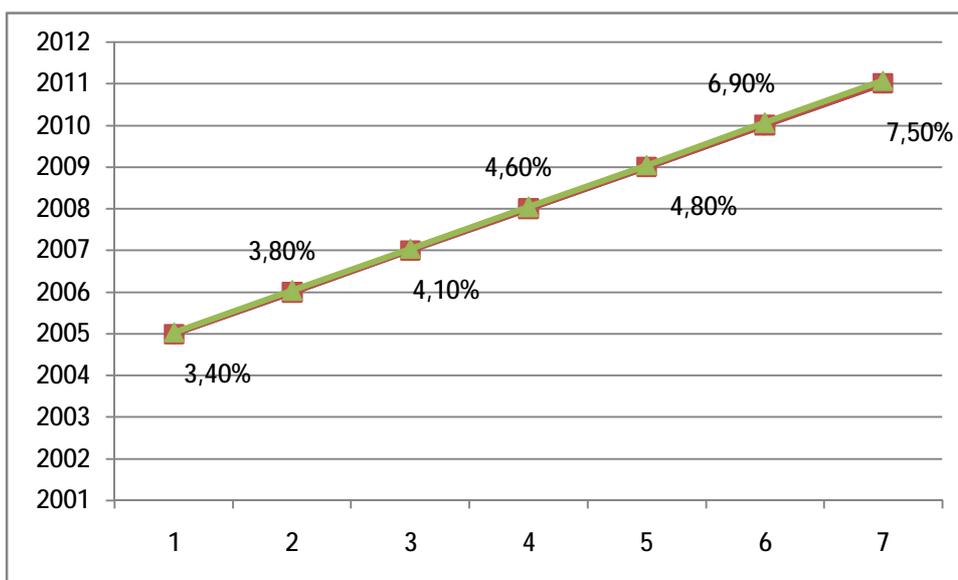


Figure 20 : Evolution de la prévalence des MICI durant les 7 ans, dans notre série.

Globalement la majorité des études rapporte une prédominance de la RCH, dans notre série. A l'inverse, on note une légère prédominance de la maladie de Crohn (58 %).

## 2- les facteurs démographiques :

### a- Variation selon le Sexe :

Dans la plupart des études, il y a une prédominance de la maladie de Crohn chez les femmes adultes (les femmes ont 20 à 30 % plus de risque d'avoir une MC que les hommes). (2,16) Cependant, les hommes étaient plus touchés que les femmes dans des zones à faible incidence, tel que le Japon et la Chine. Ceci est expliqué en partie par l'importance du tabagisme. (18)

(19,20). Dans les zones à moyenne et à haute incidence. la MC touche surtout les femmes.

La prédominance féminine concerne spécifiquement les femmes très jeunes, ce qui a suggéré l'intervention des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes dans l'expression de la MC (2,16). Ces données sont illustrées par plusieurs études, entre autres, l'étude Cardiff au pays de Galle où le nombre de femme est 2 fois plus important que celui des hommes.

Au contraire, La RCH prédomine chez l'homme adulte, certaines études d'incidence montrent que celle-ci augmente avec l'âge chez les hommes et diminue chez les femmes (2,16). Dans notre étude, il y a une prédominance féminine pour la maladie de Crohn avec un sex-ratio de 1,5, ce qui est concordant avec les données de la littérature (Tableau 38 page 61). Aussi les femmes étaient plus touchées dans la RCH (sex-ratio de 1,4). Ces résultats sont discordants avec la majorité des études, mais concordant avec les données d'une étude algérienne prospective récente (21), et d'une étude marocaine de CHU de Fès (22). Ceci peut être expliqué probablement par la diminution du tabagisme chez les femmes dans notre contexte.

Tableau 38 : sex-ratio selon certaines séries.

Auteurs	Pays	Année	N	Sex-Ratio	RCH	MC
T.Hammad et al	Algérie	2011	299	F/H	1,27	1,11
A.Bougouma et al	Burkinafaso	2010	20	H/F	1,27	-
SH.Semnani et al	Iran	2008	108	F/H	1,2	3
A.Esther et al	Puerto Rico	2003	852	F/H	1,36	1,13
ON.Manousos et al	Grèce	1996	-	H/F	1,8	-
M.El yousfi et al	Fès	2011	520	F/H	1,5	1,6
Notre série	Rabat	2012	325	F/H	1,4	1,57

b- Les variations selon l'âge :

Les MICI sont dans la majorité des cas diagnostiqués chez des sujets jeunes, avec un pic d'âge entre 20 et 30 ans pour la MC et entre 30 et 40 ans pour la RCH, dans notre étude le pic est compris entre 30 et 40 ans pour les deux maladies avec un âge moyen comparable à celui des autres séries (Tableau 39).

Tableau 39 : L'âge moyen selon certaines séries.

Auteurs	pays	Année	Age moyen (ans)	
			MC	RCH
A.Bougouma et al	Burkinafaso	2010	-	31,15
SH.Semnani	Iran	2008	32,7+/-3,8	37,8+/-15,1
Esthera et al	Puerto Rico	2003	35,2+/-18,3	42,6+/-17
WL.Rupert et al	Chine	2004	33	-
M.El yousfi et al	Fès	2011	33+/-13	37+/-13
Notre série	Rabat	2012	32,46+/-11,5	35,4+/-11,4

Dans quelques séries, un deuxième pic est initialement décrit pour la RCH vers 55-65 ans. En fait, cette distribution bimodale n'a pas été retrouvée ultérieurement, ce qui met en doute son existence. Certains auteurs l'expliquant

seulement par une inhexhaustivité diagnostique (23). Dans notre série ce deuxième pic a été retrouvé.

Il a été noté dans certaines études des divergences dans la survenue des pics d'incidence de RCH selon le sexe : chez l'homme le pic survient vers la trentaine mais des cas incidents sont également fréquents vers la quarantaine, la cinquantaine et la soixantaine ; chez la femme, au contraire, le pic d'incidence est plus élevé vers la trentaine et la courbe diminue plus rapidement ensuite ce qui est illustré par notre étude où on note un premier pic commun pour les hommes et les femmes entre 30 et 40 ans et un deuxième pic pour les hommes vers les cinquantaines. Cela explique les différences des moyennes d'âge entre les deux sexes qui sont respectivement de  $38,9 \pm 12$  ans et  $33 \pm 10$  ans pour les hommes et les femmes avec un P significatif à 0,009 (voir figure 15 page 42).

Le pic d'incidence pour la MC est généralement similaire dans les deux sexes (15,16). Dans notre série, le pic d'âge ainsi que l'âge moyen des hommes est inférieur de façon non significative à celui des femmes. Ceci peut être expliqué par l'augmentation des formes pédiatriques prédominant chez l'homme.

Le profil évolutif le plus fréquent de l'incidence des MICI avec l'âge est celui d'un pic entre 20 et 40 ans, suivi d'une décroissance rapide pour la MC et plus progressive pour la RCH (12).

Les MICI chez les patients moins de 17ans représentent moins de 10 % dans le registre Epimad. Leur incidence chez l'enfant, comme le montre certaines études, continue à s'élever. Ce qui reflète une augmentation des MICI dans la population générale (2). Selon une étude française, l'incidence des formes pédiatriques de la maladie de Crohn a augmenté, passant de «3,5/100000 habitants entre 1988 à 1990 à 5,2 (+48%) entre 2003 à 2005, tandis que celle de la RCH restait stable autour de 0,7/100000 hab, ce qui oriente vers une stimulation persistante de l'environnement sur l'émergence de la maladie de crohn chez les enfants (3). A

l'inverse de ce qui est observé chez l'adulte, on note une prédominance masculine pour la MC et féminine pour la RCH.

### 3- les facteurs étiopathogéniques :

#### a- facteurs de l'environnement :

La répartition hétérogène des MICI dans le monde entier (plus fréquentes dans les pays développés) et la présence dans le même pays d'un gradient Nord/Sud, l'augmentation de leur incidence avec le temps, l'absence de concordance totale chez les jumeaux monozygotes, les formes conjugales de MC, sont des éléments en faveur du rôle des facteurs de l'environnement dans la genèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Certains facteurs environnementaux ont un rôle établi comme le tabac (protecteur dans la RCH, facteur de risque dans la MC) et l'appendicectomie (protecteur dans la RCH). D'autres font l'objet de recherche, il s'agit dans ce cas d'agents infectieux, alimentaires, médicamenteux, le stress et les facteurs socio-économiques (24).

#### *a-1- les facteurs non infectieux*

##### *a-1-1-Le tabac*

Le tabac a des effets opposés sur le profil évolutif des MICI : il améliore l'évolution de la RCH et il aggrave celle de la MC (2).

#### ▼ Tabac et RCH :

La RCH survient moins fréquemment chez les fumeurs avec un risque relatif de 2,5, qui reste moins élevé chez les sujets n'ayant jamais fumé (3,25). Cet effet protecteur est dose dépendant. Il semble être plus important si la consommation de cigarettes est élevée. Environ 10 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic de RCH, 14,4 % dans notre série. L'effet protecteur du tabagisme passif est controversé.

L'effet du tabac est seulement suspensif, car le risque de survenue d'une RCH augmente chez les ex-fumeurs avec un facteur de 1,7, particulièrement dans

l'année ou les 2 ans suivant le sevrage, surtout chez l'homme chez qui la consommation de tabac était importante.

Une fois le diagnostic de RCH est posé, la maladie prend un profil évolutif moins sévère chez les fumeurs, puisqu'elle s'étend moins souvent vers le côlon proximal, elle nécessite plus rarement la corticothérapie, le recours à la colectomie est plus tardif et l'association à une cholangite sclérosante primitive est moins fréquente. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore. Après procto-colectomie totale avec anastomose iléo-anale, les pochites sont moins fréquentes chez les fumeurs (3, 12, 9).

La nicotine transdermique est un traitement efficace des poussées de RCH, mais ce traitement n'a pas d'effet préventif sur leur survenue.

#### ▼ Tabac et MC :

Chez les fumeurs, le risque relatif de développer une maladie de Crohn est de 2 fois plus élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé (3,25). Ce risque semble dépendre de la quantité de cigarettes consommée (24). Cinquante à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic de maladie de Crohn, ce qui est supérieur au pourcentage de fumeurs dans une population adulte appariée. Dans notre série, 13,7 % des malades étaient des fumeurs, ceci est expliqué probablement par l'absence de tabagisme dans la population féminine prédominante et ou bien un tabagisme inavoué.

Le tabagisme passif dans l'enfance, pourrait également augmenter le risque de survenue de la maladie de Crohn. Chez les jumeaux monozygotes, l'expression de la maladie de Crohn ne dépend pas des habitudes toxiques, surtout que ces sujets sont génétiquement prédisposés. Par ailleurs, dans les familles où les 2 types de MICI sont présentes, la maladie de Crohn survient presque toujours chez les fumeurs et la RCH surtout chez les abstinents. Dans ce cas le tabac oriente l'expression phénotypique (3, 26)

Une fois déclarée, la maladie de Crohn prend un profil évolutif plus sévère chez les fumeurs même chez ceux dont la consommation est faible ( moins de 10 cigarettes par jour), (3, 27, 9), le nombre de poussées augmente d'environ 50 %, La prescription d'une corticothérapie systémique devient plus fréquente, de même que celle des immunosuppresseurs ( Fig. 21 page 63), le recours à la chirurgie et les récidives postopératoires avec ré-interventions itératives sont également augmentés, dans notre série 40,7 % de tabagiques ont un recours à un traitement immunosuppresseur contre 31 % de non tabagiques. Ce risque semble être influencé par le sexe (femmes plus exposées) puisque 10 ans après le diagnostic 52 % des femmes fumeuses auront eu une prescription d'immunosuppresseurs et seulement 24 % des non fumeuses (2,3,12,24). Ainsi, 6 ans après une première intervention, 73 % des fumeurs et 40 % des non-fumeurs ont eu une récurrence clinique, 24 % des fumeurs et 8 % des non-fumeurs ont eu une ré-intervention. Les complications (abcès, fistule) sont plus fréquentes chez les fumeurs, par contre, l'extension des lésions, la survenue et l'évolution des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn ne sont pas influencées par le tabagisme. Le tabagisme passif pourrait également aggraver l'évolution de la maladie de Crohn.

L'arrêt du tabac a un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Ceci peut se voir dès la première année du sevrage, dans ce cas le risque de rechutes est réduit de plus de la moitié (fig. 22 page 67), et le recours à la chirurgie est diminué. En plus l'effet du sevrage devient comparable à celui obtenu par un traitement immunosuppresseur.

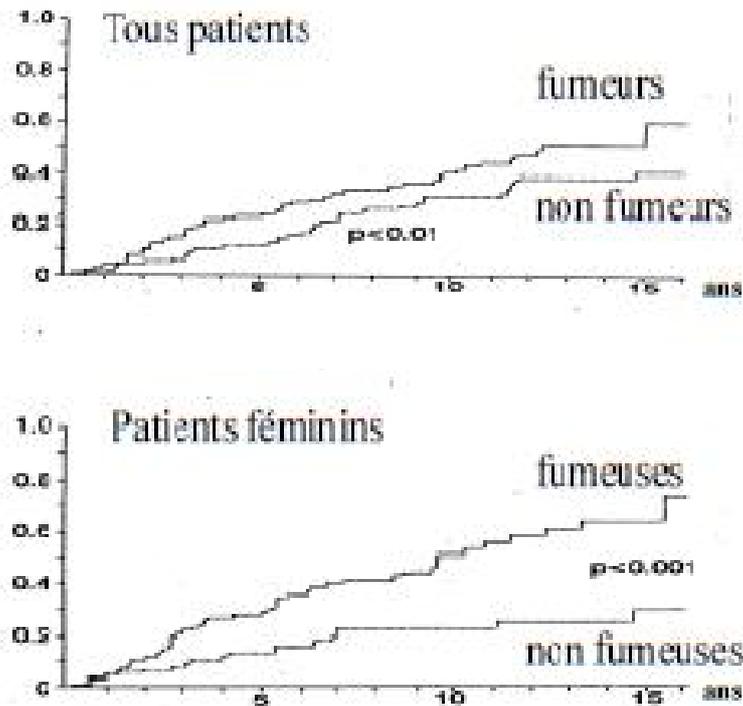


Figure n°21 : Comparaison des indications des immunosuppresseurs : chez les fumeurs et non fumeurs des deux sexes (27)

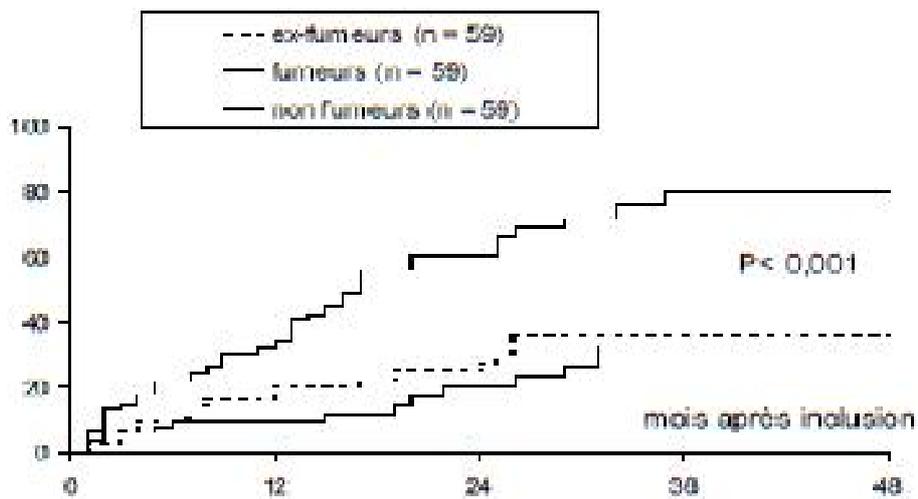


Figure 22 : Effet de l'arrêt du tabac sur le risque de rechutes au cours de la MC (27).

### *a-1-2-L'appendicectomie :*

Gilat et al. en 1987 sont les premiers à découvrir la relation inverse entre l'appendicetomie et la RCH (28). Elle réduit le risque de survenue de la RCH dans la plupart des études publiées et de façon indépendante du tabagisme.

Une méta-analyse incluant 13 études avec un effectif de 2770 patients atteints de RCH et de 3352 cas-contrôles, a conclut à une réduction du risque de survenue de RCH en cas d'appendicectomie d'environ 70 % (29). Dans notre série de RCH, aucun patient n'est appendicectomisé.

L'effet protecteur de l'appendicectomie est d'autant plus important que celle-ci est réalisée avant l'âge de 20 ans et pour une appendicite aiguë ou une lymphadénite mésentérique et non de façon erronée, ceci suggère que c'est la condition inflammatoire conduisant à l'appendicectomie plutôt que l'appendicectomie elle-même, qui est inversement corrélée au risque de développer ultérieurement une RCH (24,12,11,30).

L'appendicectomie antérieure à l'apparition de la RCH est associée à une évolution moins grave de la RCH et à une réduction du taux de colectomie (31). Une fois le diagnostic de la RCH est fait, le bénéfice d'une appendicectomie réalisée dans le but d'atténuer la maladie n'est pas établi (32).

L'effet bénéfique de l'appendicectomie s'ajoute alors à celui du tabac, pour améliorer l'évolution de la RCH.

En ce qui concerne la maladie de Crohn, les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic, suggérant que l'indication chirurgicale est portée pour une maladie de Crohn méconnue. Dans la plupart des séries, le rôle protecteur de l'appendicectomie contre la maladie de Crohn n'a pas été prouvé.

Une étude récente en Suède et Danemark, a montré que la fréquence de la MC augmente dans les premiers six mois suivant l'appendicectomie, mais elle rejoint

par la suite celle de la population générale, ce qui suggère que l'association est due à un biais diagnostique (33,34). Dans notre série, 6,8 % de nos malades sont appendicectomisés et ils appartiennent tous au groupe crohn, à la différence de la RCH où aucun cas d'appendicectomie n'a été enregistré avec une différence statistiquement significative ( $P=0,005$ ), ce qui est concordant avec les données de la littérature. Ainsi parmi les 12 cas d'appendicectomie 10 cas ont une localisation iléo-colique (83 % des cas).

#### *a-1-3-La contraception orale :*

Deux études cas-témoins ont montré une association significative entre les contraceptifs oraux et la MC et la RCH (35,36). Le risque relatif commun associé à l'utilisation de contraceptifs oraux était de 1,44 (1.12 à 1.86) pour la MC et 1,29 (0,94 à 1,77) pour la RCH. Ces résultats suggèrent des associations modestes entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le développement de la MC et de la RCH.

Cosnes et al, ont montré qu'il n'y a aucun effet de la contraception orale sur l'évolution clinique de la maladie de Crohn et que l'absence de cet effet est probablement liée à une faible dose d'oestrogène contenue dans la plupart des pilules utilisées (37).

Timmer et al rapporte un risque accru de rechute chez les patientes recevant ou ayant reçu des contraceptifs oraux (38). D'autres études n'ont pas montré d'impact significatif de contraceptifs oraux sur l'évolution de la MC (39,40).

Comme pour le tabac, les éventuels effets délétères des contraceptifs oraux dans la genèse des lésions crohniennes, pourraient s'expliquer par leur action vasculaire et inductrice des lésions micro-thrombotiques décrites au cours de la maladie de Crohn (40 bis). Cependant, pour la RCH, aucun mécanisme n'est avancé pour expliquer le lien entre la contraception et les lésions de RCH.

Les femmes sous contraceptifs oraux sont souvent fumeuses, mais l'effet des contraceptifs semble être indépendant de celui du tabac au cours de la maladie de Crohn (41,42).

Dans notre série, la fréquence des femmes sous CO est plus élevée dans la RCH (28 %) comparativement à la MC (20%).

*a-1-4-Les facteurs socio-économiques et sédentarité :*

Les MICI sont plus fréquentes chez les groupes de haut niveau socio-économique, comme il a été rapporté dans la majorité des études, sans distinction entre RCH et MC (43,44).

Dans notre série, les malades sont presque tous de niveau socio-économique bas. Ceci peut être expliqué par le fait que notre CHU, qui est un hôpital étatique, draine dans la majorité des cas des patients indigents ou de niveau socio-économique moyen.

L'étude de la différence d'incidence des MICI entre le milieu urbain et rural est intéressante à étudier, surtout que l'urbanisation expose à plusieurs facteurs qui peuvent avoir lien avec ces maladies (les produits chimiques, la pollution de l'eau et de l'air, la transmission interhumaine d'agents infectieux).

La plupart des études épidémiologiques ont constaté que l'incidence de la MC était plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales (24,45,46). La MC et la RCH sont plus fréquentes en zone urbaine qu'en zone rurale en Suède centrale et à Copenhague (Danemark) par rapport aux Iles Faeroe (Danemark). Ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres études. Ceci peut être expliqué par les difficultés méthodologiques, en particulier pour définir une zone urbaine et une zone rurale.

Dans notre série, la quasi-totalité des patients sont d'origine urbaine pour les deux affections.

Concernant la sédentarité, selon une étude danoise prospective les professions sédentaires exposent plus à un risque élevé de MICI (47,48). Un certain nombre de théories ont été avancées pour expliquer ces disparités intéressantes. L'une d'entre elles l'explique par le ralentissement du transit intestinal associé à la sédentarité et le temps plus prolongée de contact des antigènes alimentaires avec la paroi intestinale, ce qui entraîne une stimulation inappropriée et une réaction inflammatoire.

La réalité est que la relation entre les MICI et le niveau socioéconomique, le statut scolaire et professionnel est actuellement obscure (47).

#### *a-1-5- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :*

Différentes études, notamment cas-témoins, ont suggéré que les AINS et plus rarement l'aspirine pouvaient révéler et déclencher des poussées de MICI. Cette estimation est rendue difficile par les effets digestifs propres des AINS. Les études récentes montrent que le risque, s'il existe, est très faible. Les informations sur les AINS anti-COX-2 sont également divergentes, mais un traitement de courte durée (moins de 2 semaines) semble dépourvu d'inconvénient.

Selon une étude Européenne prospective récente, une forte association entre l'utilisation régulière d'aspirine et la MC, mais pas la RCH, a été observée. Ainsi l'aspirine peut affecter le développement de la MC (49).

L'effet délétère des AINS s'explique par leur action inhibitrice sur la synthèse des prostaglandines ; ils augmentent également la perméabilité intestinale.

#### *a-1-6-Les facteurs alimentaires :*

Les habitudes alimentaires pourraient expliquer les différences de risque de développer une MICI. Ainsi, les antigènes alimentaires constituent avec les bactéries la plus grande source d'antigène au contact de la muqueuse intestinale.

De plus, l'alimentation qui a profondément changé ces 50 dernières années, est probablement le facteur influençant le plus la composition et l'activité

métabolique de la microflore intestinale et agissant indirectement sur les interactions hôte/agent(s) bactérie(s)/réponse immunitaire.

Plusieurs hypothèses alimentaires suggérant que le régime pauvre en fibre (légumes et fruits), surconsommation de sucres raffinés, de graisse et de protéines animales, de margarine, de fast-food, de graisses cuites, de microparticules et chaîne du froid non respectée, exposent à un risque élevé de MICI mais aucun n'a été formellement identifié (3,24,50,51).

L'association la plus constante est celle entre l'augmentation de la consommation de saccharose et l'apparition de la MC, puisqu'elle a été retrouvée, selon une étude, deux fois plus chez les malades au moment de diagnostic et ce ci de manière indépendante de tabagisme (3). En se basant sur plusieurs constatations, Xiaofa Qin soupçonne que la saccharine peut être un facteur de risque alimentaire dans les MICI. Il semble agir par l'inhibition des bactéries intestinales, l'affaiblissement de protéases digestives et donc la digestion de la couche de mucus et de la barrière intestinale (les bactéries de la protéase-mucus-Barrière hypothèse). De même, le sucralose peut être également lié à une MICI par un mécanisme similaire à celui de la saccharine (52)

La plupart des études cas-témoins ont observé une association significative entre la consommation de sucres simples et la MC (24,53). Ce résultat a été interprété par le fait que quelques sucres simples favorisent le début de la MC et que les patients se présentant avec la MC consomment des quantités plus élevées de sucres rapidement absorbés pour soulager leurs symptômes (24, 54). Une revue de la littérature réalisée en 1998 a conclu que les difficultés méthodologiques ne permettent de tirer aucune conclusion concernant le rôle de sucres simples dans l'apparition des MICI (24, 53).

Selon une théorie récente, des microparticules telles que le dioxyde de titane agissent comme des transporteurs d'antigènes de la lumière vers la muqueuse

intestinale. In vitro, des complexes formés par des antigènes et les microparticules sont des stimuli puissants de lymphocytes T et les macrophages (24,51).

Un essai thérapeutique incluant 18 patients cortico-dépendants, randomisés recevant une alimentation normale réduite en microparticules a conclu à l'efficacité de ce dernier. Mais ce résultat n'est pas confirmé dans un procès subséquent multicentrique (24,55).

*a-1-7-L'hypothèse d'hygiène :*

Un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associé à un risque supérieur des MICI. A l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire (3,56).

D'une façon générale, l'amélioration des conditions d'hygiène, notamment dans l'enfance, favoriserait la survenue ultérieure de maladies allergiques et auto-immunes, dont la maladie de Crohn.

Ceci s'expliquerait par la réduction de l'exposition aux maladies infectieuses et ses conséquences sur le système immunitaire (3).

L'augmentation de la fréquence de l'eczéma dans l'enfance et l'absence d'infection à *Helicobacter pylori* qui est un meilleur marqueur d'une meilleure hygiène chez les patients ayant une maladie de Crohn (57), supportent l'hypothèse de l'effet délétère d'une meilleure hygiène qui pourrait intervenir pour expliquer l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn et non pas de la RCH dans les pays industrialisés (58). L'amélioration des conditions d'hygiène inclut l'hypothèse de la chaîne du froid, selon laquelle des bactéries survivant aux températures comprises entre - 1° C et + 10° C (par exemple *Listeria* ou *Yersinia*) pourraient contribuer au développement de la maladie de Crohn (24).

#### *a-1-8-L'allaitement maternel :*

Le rôle de l'allaitement maternel reste controversé protecteur, sans effet ou même facteur de risque.

Plusieurs études ont montré que l'allaitement artificiel exclusif (par opposition à l'allaitement maternel, exclusif ou non) favorise l'apparition de MICI (24,55,59,60,61). Tandis que d'autres études n'ont pas réussi à démontrer cette association (24,62,63).

Malgré le petit nombre d'études de haute qualité méthodologique (4 pour RCH et 4 pour la MC), les auteurs retrouvaient un Odds Ratio (OR) en faveur d'un rôle protecteur de l'allaitement maternel sur la survenue des MICI : OR = 0,56 [de 0.38 à 0.81] pour la RCH et de 0,45 [0,26 à 0,79] pour la MC (24,59). En analysant la totalité des études, l'effet protecteur de l'allaitement maternel semble être une réalité. Néanmoins, cette méta-analyse n'a pas inclus l'étude EPIMAD, dans laquelle l'allaitement maternel augmente le risque de la MC (24,64).

Comme il est actuellement connu, l'allergie est plus fréquente chez les patients souffrant de MICI. Il était communément admis que l'allaitement protège contre les allergies. Cependant, une étude longitudinale a démontré que, lorsqu'il est administré à long terme, l'allaitement maternel augmente le risque d'allergie (24,65,66). Cette constatation pourrait être expliquée par la présence de substances toxiques dans le lait maternel ou à un retard à l'acquisition d'infections pendant la petite enfance lié à l'immunité conférée par l'allaitement maternel. Ce retard conduirait à un défaut d'immunorégulation et conséquemment à la perte de l'homéostasie de l'immunitaire muqueuse intestinale (57).

#### *a-1-9-Les facteurs psychologiques et stress :*

Environ la moitié des patients souffrant de MICI attribuent le développement de leur maladie à un problème psychosocial ou à un trait de leur personnalité, entretenant ainsi l'idée non fondée d'une origine psychosomatique de l'affection (3).

La plupart des études associant le déclenchement d'une MICI avec la survenue d'un stress sont rétrospectives, ce qui limite leur pertinence.

Une étude française récente a montré ; en analyse univariée ; que le nombre d'évènements de vie stressants était plus élevé dans les mois précédant la survenue d'une maladie de Crohn, mais pas d'une RCH. Toutefois, en analyse multi-variée cette augmentation n'était plus un facteur indépendant de survenue d'une maladie de Crohn, car il était influencé notamment par les niveaux de dépression et d'anxiété du patient (67). Cette étude confirme un résultat antérieur obtenu au Danemark, ayant montré qu'en cas d'évènements de vie majeurs (décès d'un enfant), la survenue ultérieure d'une MICI n'était pas augmentée.

Une dizaine d'études prospectives ont cherché à savoir si la survenue d'un stress ou la façon de le gérer était associée aux poussées de MICI ; elles ont été revues récemment par RG Maunder (68), elles montrent que le plus souvent l'évolution des MICI n'est pas influencée par le stress. De plus, il n'y a pas de bénéfice thérapeutique sur l'évolution des MICI au cours des essais visant à réduire le stress (psychothérapie, relaxation, ...). Un état dépressif ou anxieux est plus fréquemment noté chez les patients porteurs de MICI lors des poussées que dans la population générale; ça peut être tout simplement une conséquence de la maladie et il est corrélé à son degré de sévérité. Sa présence altère la qualité de vie et pourrait ; peut être ; influencer négativement l'évolutivité de la maladie, comme pour d'autres affections.

Chez l'animal, le stress et l'induction d'un état dépressif peuvent aggraver ou réactiver une colite chimiquement induite. Le stress peut modifier la production de mucus et la perméabilité colique ; il peut même générer des altérations épithéliales, favoriser l'adhésion et la pénétration des bactéries et entraîner une inflammation muqueuse avec infiltrat cellulaire. Les effets du stress feraient intervenir notamment le CRH (corticotrophin releasing hormone), la substance P et les mastocytes qui

pourraient altérer les défenses muqueuses (favorisant le passage d'antigènes et l'interaction hôte-bactéries) et/ou activer les cellules immunitaires de la lamina propria (69,70).

a-2- les facteurs infectieux:

a-2-1-*Les facteurs infectieux spécifiques :*

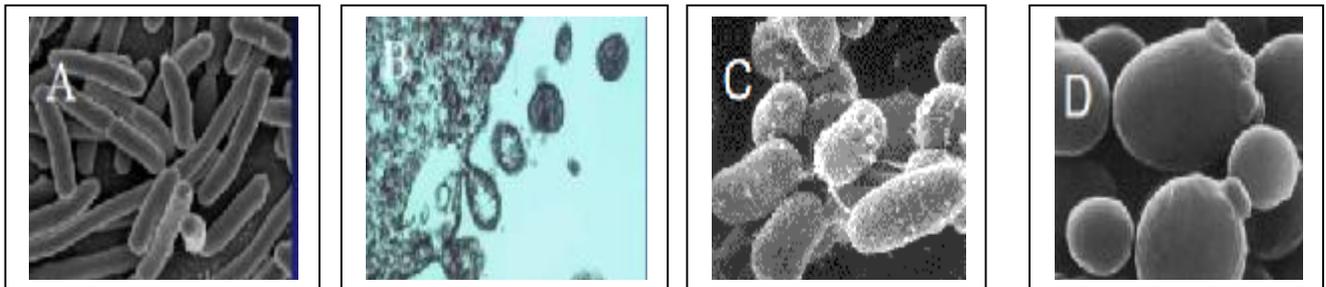


Figure n° 23 : A: E.Coli

B: Particules de virus de de la rougeole

C: Mycobactérium Paratuberculosis

D: Saccharomyces cervicea

Ø Mycobacterium avium paratuberculosis ( MP ) :

La polémique autour du rôle du MP dans le développement des MICI en général et de la MC en particulier découle de la détection de sphéroplastes de mycobactéries dans des cultures de tissus provenant de sujets atteints de la MC. L'étude ultérieure de ces sphéroplastes par technique de polymérisation (PCR) et par hybridation in situ (ISH) a montré que ces derniers étaient porteurs de la séquence IS 900 spécifique du MP (71,72).

ü Arguments impliquant le MP dans la physiopathologie de la MC :

La mise en évidence du MP par culture et/ou par technique moléculaire ou sérologique, au niveau de la muqueuse digestive de patients atteints de la MC serait la preuve la plus conséquente de son implication dans la physiopathologie de cette affection. De nombreuses études (cas-témoins) comparant les taux du MP au niveau

de tissus intestinaux de malades ayant la MC avec les tissus de sujets témoins, ont obtenu des résultats assez divergents ne permettant pas d'associer le MP à la MC. Mais les derniers travaux publiés mettent l'accent sur cette association en mettant en exergue l'importance des taux du MP chez les sujets atteints de MC en comparaison avec des sujets ne présentant pas cette affection, même s'ils n'avancent aucune hypothèse sur le rôle étiologique du MP au cours de la MC (73,74,75,76,77).

L'isolement de *Mycobacterium paratuberculosis* après culture de tissus prélevés chez des patients atteints de maladie de Crohn a suscité de nombreux travaux qui malheureusement s'avèrent toujours aussi controversés (24,78).

La culture de *Mycobacterium paratuberculosis* à partir de prélèvements intestinaux ou du lait des mères allaitantes et atteintes d'une maladie de Crohn et l'identification plus fréquente de son ADN bactérien chez les patients atteints de maladie de Crohn (30 à 60%) comparés à ceux atteints de rectocolite (4 à 16%) ne permettent pas de tirer des conclusions formelles sur son rôle.

La mise en évidence par une technique d'hybridation in situ de la mycobactérie dans 40% des prélèvements de maladie de Crohn avec granulome et seulement 5% ou 9% des patients sans granulome ou atteints de RCH fournit des arguments plus solides permettant en outre de déterminer spécifiquement la présence de ce micro-organisme au niveau des macrophages des lésions de maladie de Crohn (79).

L'identification du fragment génomique IS900 de *Mycobactérium paratuberculosis* dans les granulomes prélevés après microdissection laser est décrite dans 50 % des granulomes au cours de la maladie de Crohn et jamais isolé dans les granulomes d'autres origines (75). La recherche du fragment génomique IS900 par PCR chez 100 patients atteints de MC, 100 de RCH et 100 contrôles a

confirmé une positivité significativement plus élevée au cours de la MC (52 %) que lors de la RCH (2 %) ou chez les sujets témoins (5 %) (24,57,80).

Il n'existait pas de différence de positivité en fonction du siège, iléal, colique ou rectal des prélèvements. Dans une autre étude, la culture de *Mycobacterium paratuberculosis* était positive chez 63 % et 10 % des biopsies réalisées chez les sujets atteints de MC et les contrôles alors que parallèlement le fragment génomique IS900 de *Mycobacterium paratuberculosis* par PCR était retrouvé chez 83% et 10 % des sujets, tous ceux ayant une culture positive ont également un résultat PCR positif. Ces résultats sont concordants avec une étude de réaction sérologique dirigée contre des antigènes de clones recombinant spécifiques de *Mycobactérium paratuberculosis*, positive dans 80 % des sérums de patients atteints de maladie de Crohn bien que l'ADN spécifique de *Mycobacterium paratuberculosis* soit identifié au niveau sanguins chez 46 % des patients atteints de MC, 45% de ceux atteints de RCH et 20 % des contrôles.

De même la culture de *Mycobacterium paratuberculosis* après 12 semaines, était positive chez 50 % des prélèvements sanguins de patients atteints de MC et que 22 % ou 0 % de ceux atteints de RCH ou les témoins (57).

ü Arguments en défaveur de l'implication du MP :

- Arguments épidémiologiques

C'est l'argument le plus fort avancé par les chercheurs soutenant l'hypothèse que le MP n'est pas un facteur de risque dans la MC.

En effet à l'heure actuelle, aucune étude épidémiologique n'a réussi à concilier certaines des caractéristiques épidémiologiques de la MC avec le supposé rôle causal que pourrait jouer une infection chronique par le MP dans l'étiologie de cette affection. Effectivement, l'évaluation épidémiologique de sujets issus de milieu rural n'a montré aucun risque accru de la MC, les conditions environnementales, telles que l'insalubrité et la surpopulation qui favorisent la transmission d'agents

infectieux, semblent protéger contre la MC. Enfin l'absence de preuves de transmission verticale ou horizontale de la MC exclut le rôle d'agents pathogènes transmissibles dans l'étiopathologie de la MC (71).

Enfin, des études épidémiologiques ont retrouvé une discordance entre la fréquence des infections par le *Mycobacterium paratuberculosis* (MP) chez les chats et l'incidence des MICI à l'échelle nationale de certains pays. C'est le cas par exemple en Scandinavie où un fort taux d'incidence des MICI contraste avec une faible proportion de chats infectés par le MP. A l'inverse, au Chili (pays de l'Amérique de sud) le taux de chats infectés par le MP équivaut à celui d'Amérique du nord avec un taux plus faible d'incidence de MICI.

La moindre prévalence en milieu rural, ainsi que dans les régions socio-économiques ou de conditions sanitaire moins favorables, l'absence de preuve de transmission directe. Sont tous des arguments épidémiologiques contre le rôle étiologique de MP dans la MC (81,82).

#### - Arguments thérapeutiques

- Influence des traitements de la MC

Cet argument met en lumière l'incompatibilité entre la prise en charge médicamenteuse (l'efficacité de traitement immunosuppresseur, des corticoïdes et anti TNF) et le rôle présumé du MP dans la physiopathologie de celle-ci (57). Si la MC était effectivement due à une infection chronique par le MP, on devrait observer non pas une amélioration mais plutôt une dégradation de l'état des malades avec l'émergence de formes graves d'infections à mycobactéries atypiques.

Cependant, on ne dispose actuellement d'aucune donnée clinique et/ou expérimentale sur l'effet d'un traitement par TNF sur des sujets présentant une infection par le *Mycobactérium Paratuberculosis* (MP). Concernant les autres immunosuppresseurs, il semble que les thiopurines inhibent in vitro la croissance du

MP et que les corticoïdes soient associés à une baisse des taux de détection du MP (83).

- Antibiotiques antimycobactériens atypiques et MC

Evaluer l'efficacité d'un traitement antimycobactérien chez des sujets atteints de la MC serait sans doute la meilleure façon d'apprécier l'impact de cette bactérie sur cette affection.

Néanmoins, l'efficacité des immunosuppresseurs en particulier anti-TNF dont le principal effet redoutable est la réactivation d'une tuberculose latente constituent autant d'arguments qui ne viennent pas conforter les données microbiologiques précédentes. La disponibilité récente des antibiotiques de type macrolides possédant une activité intra-cellulaire (l'azithromycine et la clarithromycine) devrait permettre d'initier de nouveaux essais contrôlés car les mycobactéries atypiques comme *Mycobacterium paratuberculosis* sont généralement résistant aux antituberculeux classiques (24). La première étude contrôlée randomisée utilisant une association d'antibiotiques incluant les macrolides précédemment cités ne confirment pas les données microbiologiques même si deux essais ouverts ont récemment rapportés une rémission clinique chez 72 et 94 % des patients (77).

#### Ø Le Virus de la rougeole :

L'hypothèse que la MC serait une vascularite chronique due à la persistance du virus de la rougeole, après une primo infection par une souche sauvage du virus, découle d'études qui ont mis en évidence des particules virales de paramyxovirus dans les granulomes endothéliaux dans la MC (83). Par la suite, Certaines constatations épidémiologiques, comme celle de Montgomery, ont identifié comme facteur de risque l'infection concomitante par le virus de la rougeole et de la rubéole survenue avant l'âge de 6 ans (84,85). Cependant, aucune des études qui ont suivi, n'a confirmé ces constatations. Les nouvelles données épidémiologiques des 10 dernières années montrent toutes une diminution des cas de rougeole, grâce

notamment à la vaccination et une augmentation du nombre de cas de MC mettant sans doute un point final à cette hypothèse (57,86).

Le virus de la rougeole a été mis en évidence en immunohistochimie et en hybridation in situ dans les cellules endothéliales de l'intestin de malades atteints de MC (24,87). Ces résultats initiaux, n'ont pas été confirmés par la suite (88,89).

Une étude épidémiologique portant sur une cohorte historique de 3545 malades vaccinés en 1964 contre la rougeole et un groupe témoin de 11407 sujets non vaccinés, a retrouvé un odds ratio (OR) 3 fois plus élevé de développer la MC (IC à 95 % [1,45-6,23]) et de 2,53 (IC à 95 % [1,15-5,58]) de développer la RCH dans le groupe vacciné (24,90) .

Une autre étude, émanant du même groupe concernant 7616 sujets nés en 1970 n'a pas retrouvé d'association entre la vaccination par le virus de la rougeole avant l'âge de 5 ans et la survenue de la MC (OR = 0,67 ; IC [0,27-1,63]) ni de la RCH (OR = 0,57 ; IC [0,20-1,61]). En revanche, une tendance à développer la MC a été observée chez les sujets vaccinés après l'âge de 2 ans ; (OR = 1.05 ; IC [1-1,10]) (24,91).

Deux autres études cas-témoins portant sur des effectifs d'environ 150 malades appariés à 2 témoins ou plus par malade, ne retrouvent pas non plus de lien entre la vaccination contre la rougeole et les MICI (24,92,93).

Une étude de cohorte hospitalière (1959 MC et 2018 RCH) portant sur une durée de 20 ans ne retrouve pas non plus d'association entre la vaccination, la MC et la RCH (24,94).

Une autre étude épidémiologique nord Américaine montre que le vaccin combiné rougeole -oreillon- rubéole n'augmente pas le risque des MICI, par contre il le réduit s'il est introduit avant l'âge de 18 mois (95).

Ces données ne sont pas en faveur d'un lien entre le vaccin contre la rougeole et la survenue d'une MICI.

Une autre étude s'est intéressée à la survenue d'une MICI chez les enfants nés de mère infectée par le virus de la rougeole pendant la grossesse. En analysant les données de 25000 accouchements en 10 ans, les auteurs retrouvent quatre cas de rougeole survenus pendant la grossesse ; trois de ces enfants ont développé une MC (24,58), ils suggèrent ainsi que cette exposition virale représente un facteur de risque majeur de survenue de MC. Une étude ultérieure n'a pas reproduit une telle association avec l'infection précoce par le virus de la rougeole (24,95). Au total la responsabilité de la rougeole dans la genèse des MICI peut être raisonnablement écartée.

#### Ø Le virus des oreillons :

Dans le prolongement de l'hypothèse incriminant le virus de la rougeole, les études épidémiologiques ont suggéré une relation entre une infection par le virus des oreillons avant l'âge de 2 ans et le risque de rectocolite ulcéro-hémorragique alors que l'infection dans la même année par le virus des oreillons et de la rougeole était un facteur de risque de maladie inflammatoire chronique de l'intestin quelque soit le type.

Le virus des oreillons entraîne une infection persistante, un travail a recherché en RT-PCR, l'expression tissulaire de gènes codant pour des hémagglutinines du virus des oreillons.

Au niveau des lymphocytes sanguins et des prélèvements intestinaux de patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite ulcéro-hémorragique aucune expression de ces gènes n'a été retrouvée malgré la présence de sérologies positives dans ces différents groupes.

La discordance avec les résultats de l'étude épidémiologique tient peut-être au fait que dans cette étude les patients qui avaient reçu une vaccination ROR avaient été exclus.

#### Ø *Listeria monocytogène* :

C'est l'agent infectieux le plus récemment mis en cause. Sa présence a été détectée en immunohistochimie dans le tissu de 75 % des patients avec MC, comparés à 13 % chez les patients atteints de RCH et 0% des sujets contrôles. Ainsi 83% des résultats positifs ont une infection concomitante à *Escherichia.Coli* et streptocoque, suggérant une invasion secondaire aspécifique des tissus ulcérés par les organismes endoluminaux (23,24,85).

D'autres études de *Listeria monocytogenes* dans le tissu intestinal ; par amplification génique ou par immunohistochimie ; n'ont pas retrouvé de différence entre les patients atteints de la MC et les témoins (24,31,33).

#### Ø *Saccharomyces cerevisiae* :

Des anticorps dirigés contre une levure alimentaire nommée *Saccharomyces cerevisiae*, ont été mis en évidence dans le sérum de patients atteints de maladie de Crohn. Cette réponse humorale est spécifique d'une séquence de 4 résidus de mannose présents dans la paroi d'une souche de *Saccharomyces cerevisiae*. La présence de ces anticorps est à la base d'un test immuno-enzymatique standardisé permettant de quantifier les anticorps dénommés ASCA (*Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies*) ; en fonction du test utilisé et du seuil de positivité la sensibilité varie de 40 à 75 % et la valeur prédictive positive pour le diagnostic de maladie de Crohn de 70 à 95%.

Les ASCA sont également présents chez 20% des parents sains de patients atteints de maladie de Crohn suggérant qu'ils pourraient être un marqueur infra-clinique de la maladie mais l'antigène à l'origine de ces anticorps reste à identifier.

La séquence mannose à l'origine de la réaction est ubiquitaire et pourrait correspondre à un épitope porté par d'autres micro-organismes ou auto-antigènes

Ø Escherichia Coli adhérente et invasive :

L'Escherichia coli (E. coli) est un bacille gram négatif très commun de la flore commensale humaine, habituellement non pathogène. Il joue un rôle important dans la stabilité de la flore luminale et dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Certaines souches ont développé des facteurs de virulence et acquis des capacités de prolifération et d'adhérence les rendant pathogènes chez l'homme (96).

Selon certaines études l'E.coli invasive peut être trouvée dans la muqueuse iléale de 20-30 % des patients atteints de MC contre 5 % des contrôles (24,73,73 bis). Ces bactéries ne sont pas virulentes comparativement aux autres espèces responsables de diarrhées aiguës infectieuses, mais peuvent envahir les cellules épithéliales intestinales.

En outre, ces bactéries sont phagocytées par des macrophages et persistent au sein de leur cytoplasme plutôt que d'être détruits (24,97).

Leur écologie et le mode de transmission sont encore mal connus. Le récepteur de surface de E.coli invasives sur l'entérocyte a été découvert récemment, il appartient aux protéines de la famille CEA appelé CEACAM6. Celui-ci est anormalement exprimé par les entérocytes iléaux chez les malades atteints de la MC. En outre, la stimulation de la sécrétion d'interféron-gamma ou de facteur de nécrose tumorale-alpha et l'infection par ces bactéries augmente l'expression des récepteurs CEACAM6 dans des cultures de cellules épithéliales intestinales, ce qui indique que la E. Coli invasive adhérente peut promouvoir son propre colonisation chez les patients atteints de la MC.

La présence de mycobactérium tuberculosis ou d'E.Coli au sein de la muqueuse intestinale des patients atteints de MC pourrait être le résultat d'une élévation de la perméabilité intestinale et/ou d'un déficit d'élimination bactérienne, et par conséquent à une déficience immunitaire innée (24,98). Ce qui pourrait empêcher l'élimination des bactéries intracellulaires qui persistent dans la

muqueuse intestinale, induisant une stimulation chronique de l'immunité adaptative spécifique.

En outre, il a été montré récemment que les mutations NOD2 conduisent à une augmentation de la perméabilité intestinale à *E. coli* dans les plaques de Peyers (24,99).

Les interactions entre les mutations de NOD2, le mycobactérium tuberculosis et l'*E. coli* chez les patients atteints de la MC doit être recherchée.

Ø L'*Helicobacter pylori* :

Traditionnellement la présence d'*Helicobacter pylori* (HP) protège contre les maladies auto-immunes en induisant une tolérance immunitaire. L'association d'HP et des MICI a été plusieurs fois étudiée. Dans ce cadre une revue de 30 études et méta-analyse récente a montré que l'HP était présent chez 27 % des patients atteints de MICI et 41 % de témoins. Avec un risque relatif de 0,64 (IC 95% : 0,54-0,75) suggérant ainsi un effet protecteur de cette l'infection sur le développement des MICI.

L'hétérogénéité entre les études et les conditions d'hygiène environnementales pouvant être un facteur confondant limitant la certitude de cette conclusion.

D'autres études sont également nécessaires pour mieux définir le mécanisme de cette association négative (100).

a-2-2- les facteurs infectieux non spécifiques :

✓ Rôle de la flore intestinale et la dysbiose :

La perte de l'équilibre entre les éléments protecteurs de la flore intestinale et ceux pathogènes, aussi appelé dysbiose, a été soupçonné jouer un rôle dans les MICI (101).

Il existe de nombreux arguments en faveur de rôle amplificateur ou peut-être inducteur des bactéries de la flore saprophyte endogène dans l'inflammation

intestinale. Chez l'homme, la muqueuse intestinale de patients atteints de MICI est colonisée par une flore abondante notamment au niveau des ulcérations et des fistules. Seksik et al ont observé une altération de la flore intestinale dominante, caractérisée par la diminution de groupe des bactéroïdes et une augmentation significative des entérobactéries (102,103). Swidsinski et al. Ont décrit des concentrations plus élevées de bactéries adhérentes à la muqueuse (104). En utilisant une méthode de fluorescence par hybridation in situ, ils ont observé des amas de bactéries en surface mais non en intra-épithélial, en cas d'inflammation modérée. En revanche, ils ont noté dans des zones d'inflammation plus sévères des bactéries ayant envahis la couche épithéliale.

Une autre équipe a montré en utilisant des techniques de microscopie électronique une prévalence élevée (22 %) de souches adhérentes-invasives de type *Escherchia Coli* dans la muqueuse iléale de patients atteints d'iléite de crohn (98).

Récemment, une association entre la présence d'anticorps anti-*S. cervisiae* (ASCA) et celle d'anticorps anti-*candida albicans* est évoquée (105).

Il a été également mis en évidence chez les patients atteints de MICI une augmentation des anticorps circulants dirigés contre la flore intestinale saprophyte, en particulier *E. coli*, *Eubacterium* et *Peptostreptococcus Bacteroides*, *S. faecalis*. La présence de ces anticorps circulants prouve une stimulation antigénique secondaire à une rupture de la barrière muqueuse.

Dans une étude, ces anticorps dirigés contre les Cocci grams positifs anaérobies étaient présents chez 5 % des sujets contrôles, 10 % des sujets atteints de RCH et 52 % des sujets atteints de maladie de Crohn.

Cependant, les arguments les plus probants en faveur du rôle de la flore intestinale dans la MC résident dans les études de la récurrence endoscopique après chirurgie intestinale. Après résection chirurgicale de l'iléon terminal avec anastomose iléo-colique, une récurrence endoscopique survenait dans 73% des cas à 1 an. Si

l'anastomose est protégée du flux fécal par une stomie d'amont, elle restait indemne de lésions ; une récurrence des lésions apparaissait en revanche peu après le rétablissement de la continuité digestive permettant au flux fécal d'atteindre à nouveau la région anastomotique (10,107).

Il existe après anastomose iléo-colique une modification de la flore bactérienne dans le néo-iléon, siège de la récurrence, avec en particulier une colonisation par une flore intestinale de type colique et présence en grand nombre d'E.coli et d'entérocoque chez les patients atteints de maladie de Crohn et de Bifidobactérie chez des sujets présentant la même intervention pour une autre cause. La récurrence de la maladie était associée à une augmentation du nombre de bactéries de type E.coli et de Bacteroides. L'augmentation du nombre de ces bactéries réduisant les nitrates un an après l'anastomose iléo-colique en particulier chez ceux présentant une récurrence anastomotique constitue des arguments solides pour suspecter le rôle pathogène de ces bactéries (107).

D'autres genres également associés à la récurrence des lésions comme Fusobacterium, soulignent le rôle de l'augmentation de la flore Gram- chez les patients atteints de maladie de Crohn contrastant avec la colonisation par une flore Gram+ anaérobie chez les patients non atteints de maladie de Crohn bénéficiant du même type de montage chirurgical.

#### ✓ Les infections périnatales :

Une étude a montré un risque plus élevé de MICI chez les malades ayant eu une gastroentérite aiguë dans les jours qui ont suivi la naissance.( 24,108).

D'autre part, l'équipe d'Ekbom (24,89) a montré que les MICI étaient plus fréquentes chez les enfants qui ont présenté une infection périnatale toutes localisations confondues dans cette étude cas-témoins incluant 257 cas de MC, autant de RCH et 514 témoins appariés pour l'âge, le sexe et l'âge maternel ou la parité, l'OR de présenter une maladie de Crohn chez les malades ayant présenté un

évènement périnatal infectieux consigné dans le dossier médical.était de 3,8 [IC : 2,6 à 5,8]

Ce risque était plus élevé pour les infections virales que pour les infections bactériennes (57).

#### a-3- L'antibiothérapie :

Son rôle a été récemment étudié au sein d'une cohorte prospective de malades (regroupant 5 % de la population du Royaume-Uni) suivis par des médecins généralistes britanniques (109). Au total, 587 malades atteints de MC ont été identifiés au sein de cette base de donnée et comparés à 1460 témoins appariés, il s'avère que les sujets atteints de MC étaient plus souvent fumeurs (28 % des cas vs. 20 % des témoins) et avaient, plus souvent que les témoins, reçus des antibiotiques dans les 2 à 5 ans qui ont précédé le diagnostic de MC (71 % des cas vs. 58 % des témoins).

Une telle association n'est pas forcément causale et l'on peut penser que les antibiotiques ont été prescrits pour des symptômes interprétés à tort comme des infections intestinales alors qu'il s'agissait de signes révélateurs de MC.

Si l'on restreint l'analyse aux malades qui n'avaient pas de symptômes gastro-intestinaux ni de médicaments à visée gastro-intestinale dans les trois à cinq ans avant le diagnostic, l'excès de risque conféré par l'antibiothérapie se maintient au même niveau.

Une autre explication serait que les malades atteints de MC sont de gros demandeurs de soins et obtiennent plus souvent que les témoins une prescription d'antibiotiques pour une infection banale. Cette hypothèse ne peut être écartée, mais elle n'est pas plus probable qu'une relation de causalité entre l'antibiothérapie et le déclenchement de MICI.

Une autre étude récente, a mis en évidence le rôle délétère de l'antibiothérapie dans un modèle de colite inflammatoire au sodium dextran sulphate chez la souris

invalidée pour le gène Myd88 (protéine activée par la reconnaissance de TLR4 avec son ligand) (57,110).

Dans ce modèle, les lésions coliques étaient plus sévères chez les souris traitées par les antibiotiques.

Cette étude dévoile une fonction jusqu'alors méconnue de la flore intestinale : le maintien de l'intégrité épithéliale. Cette fonction, qui est abolie par l'antibiothérapie, est sous la dépendance de la liaison entre les bactéries et le récepteur TLR4.

a-4- La vaccination :

La vaccination par le BCG entraîne une stimulation TH1 dont l'activité excessive est un des mécanismes essentiels de la MC.

L'étude du registre Epimad retrouve un Odds Ratio de développer une maladie de Crohn chez les sujets exposés au vaccin de 3,6 [IC à 95 % : 1,1-11,9] avec un effet dose (111).

Cette étude est la première à montrer un tel effet, dont la reproductibilité doit être testée dans les études à venir.

b- les facteurs génétiques :

b-1- les arguments génétiques

Plusieurs arguments renforcent la susceptibilité génétique :

*b-1-1-Les agrégations familiales :*

Dès 1934, Crohn faisait mention d'une forme familiale des MICI dans les années 1950, des études cas-témoins ont ensuite démontré que les agrégations familiales de MICI sont beaucoup plus fréquentes que ne le veut le hasard. L'ensemble des données disponibles indique clairement que l'existence d'antécédents familiaux de MICI est le principal facteur de risque de MICI (112), cette prédisposition familiale semble plus importante pour la MC que pour la RCH. Elle est, au moins en partie, commune aux deux maladies.

Pour la plupart des auteurs, 8 à 10% des sujets atteints de MC ont un ou plusieurs parents, tous liens de parenté confondus, atteints de MC. De larges fluctuations (allant de moins de 4% à plus de 20%) ont été publiées et peuvent être en partie expliquées par des différences méthodologiques. Il semble toutefois que la proportion de formes familiales soit plus élevée si le cas index est un enfant. Dans notre série 5,1% des malades atteints de la MC ont un ATCD familial de MICI (Tableau 40).

Pour la RCH, les agrégations familiales sont moins fréquentes et dans la plupart des études, environ 6 % des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH. Dans notre série 4,8 % seulement ont un ATCD familial de MICI (Tableau 40).

Dans une famille, si la concordance pour la maladie est la règle, les familles mixtes comportant à la fois une RCH et une MC ne sont pas rares, ce qui suggère des facteurs de risque partagés (génétiques et/ou de l'environnement familial) entre les deux maladies. Dans notre série la concordance est notée dans 80 % des cas.

Tableau 40 : Fréquence des formes familiales selon certaines séries.

Auteur	pays	Année	MC	RCH
T.Kitahora et al	Japan	1995	-	1,80 %
Suk-Kyun yang	Asiatique	2001	-	1,6 %-4,5 %
Rupert et al	Chine	2004	0 %	-
Manousos O.N et al	Grèce	1996	-	9,60 %
L.Halme et al	Scotland	2002	15,60 %	13,80 %
*Série algérienne	Algérie	2011	7 %	-
A.Esther et al	Puerto Rico	2003	18,10 %	17,10 %
TM.Bayless	Baltimore	1996	-	17 %
M.El yousfi et al	Fès	2011	1,8 %	3,3 %
Notre série	Rabat	2012	5,10 %	4,80 %

### *b-1-2-Les marqueurs infra-cliniques :*

Dans une famille, les sujets non atteints mais à risque de MICI, pourraient être identifiés à l'aide de marqueurs infra-cliniques (permettant de détecter le génotype anormal en l'absence du phénotype)

Dans la MC, les marqueurs infra-cliniques les plus étudiés sont la perméabilité intestinale, qui est augmentée chez 10 à 25% des parents sains au premier degré de patients atteints de la maladie (113). et des anticorps sériques appelés ASCA dirigés contre une levure alimentaire (*Saccharomyces Cerevisiae*). Les ASCA sont également présents chez 20% des parents sains au premier degré de patients atteints de MC (114).

Dans la RCH, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) sont présents dans environ 70% des cas (115). L'augmentation de ces anticorps chez des parents sains au premier degré de patients atteints de RCH reste discutée (116).

### *b-1-3-Les études des jumeaux :*

Le rôle de terrain génétique a été mis en évidence lors des études des jumeaux. une étude suédoise de référence a montré pour la maladie de crohn, que le taux de concordance chez les monozygotes (58%) était significativement supérieur aux taux observés chez les dizygotes (3,9%), elle a montré aussi que les taux de concordance étaient supérieurs dans la maladie de crohn par rapport à la RCH, ou le taux des monozygotes (6,3%) n'était pas significativement supérieur à celui des dizygotes (0%) Une seule paire mixte a été observée (117,118).

De façon générale la concordance entre jumeaux monozygotes est de 20 % à 62 % pour la MC et 6 % à 19 % pour la RCH, selon les études.

Ces résultats sont en faveur d'une composante génétique forte mais non exclusive (3).

#### *b-1-4-Les facteurs ethniques :*

Des différences d'incidences ont permis de démontrer l'existence de facteurs ethniques.

La maladie de crohn est plus fréquente dans les populations de race blanche (119), rare chez les noirs et exceptionnelle chez les Asiatiques. De faibles prévalences ont ainsi été constatées aux Etats-Unis, chez les groupes d'Indiens d'Amérique du Nord, les Noirs américains, les migrants latino-américains, les Maoris et les Asiatiques.

Chez les Juifs vivants en dehors d'Israël, la prévalence des MICI varie beaucoup d'un pays à l'autre, mais elle est toujours plus élevée que chez les non-Juifs. Cette prévalence est parallèle à celle de la population générale : dans des zones où la prévalence est déjà élevée (comme à Malmö en Suède), elle est aussi plus élevée chez les Juifs vivant dans cet environnement que chez les Juifs vivant dans une zone géographique où la prévalence est initialement basse (comme au Cap en Afrique du Sud). Dans des études plus récentes, la prévalence des MICI en Israël tend à augmenter, en particulier dans les secondes générations, c'est à dire les Juifs nés de parents ayant immigrés en Israël. Par contre les MICI sont beaucoup plus rares chez les Arabes vivant en Israël.

Chez les Juifs vivant en Israël, les premières études faites dans les années 70 et 80 avaient montré des incidences beaucoup plus basses chez les Juifs nés en Asie, en Afrique ou en Israël même (120).

Toutefois, les groupes ethniques ne se distinguent pas seulement par leur patrimoine génétique, mais aussi par de nombreux facteurs d'origine sociale et culturelle (121).

### *b-1-5-L'identification de gène :*

La prédisposition génétique aux MICI fortement suspectée sur les arguments développés ci-dessus a été l'objet de nombreux travaux de recherche pour identifier les gènes en cause.

En 1996, un criblage large du génome humain identifia un locus possédant une liaison forte avec la maladie de crohn et dénommé locus IBD1 situé sur le chromosome 16 (16q) (122).

En 2001, trois publications simultanées décrivent le gène CARD15 (caspase recrutement domain-containing protein 15), gène de susceptibilité pour la maladie de crohn, trois mutations ont été rapportées et impliqués dans la pathogénie de la MC (123,124).

Dans la RCH le seul gène de susceptibilité qui a été isolé est l'ECM1 (125, 125bis).

### *b-2- Les caractéristiques des formes familiales :*

Concernant le tableau clinique, les formes familiales de MICI sont souvent associées à un âge précoce de début de la maladie : 22 ans contre 26,5 pour les cas sporadiques dans une série française de 176 patients atteints de formes familiales de MC comparé à 1377 avec Crohn non familial (126). Inversement, il semble que les patients chez lesquels la maladie se déclare avant 21 ans aient une histoire familiale de MICI plus fréquente (35 % des cas dans une série américaine). La même tendance existe pour la RCH mais moins bien documentée (123).

Il semble d'autre part exister dans les formes familiales une prédominance féminine aussi bien dans la MC que dans la RCH.

Pour ce qui concerne la localisation de la MC, dans la série française l'atteinte colique pure a été moins fréquente dans les formes familiales que dans les cas sporadiques, par contre l'atteinte iléo-colique était plus fréquente. Dans notre série, la fréquence de l'atteinte iléo-colique chez les patients présentant un ATCD

familial de MICI est supérieure (44,4 %) à celle du reste du groupe (36,5 %). L'atteinte de l'intestin grêle semble liée au jeune âge du début de la maladie alors qu'inversement, l'atteinte colique pure est plus fréquente chez les patients âgés de 40 ans ou plus.

En ce qui concerne la gravité de la maladie, une série récente de 1164 cas sporadiques comparés à 152 cas familiaux de l'hôpital Rothschild (à Paris), n'a pas mis en évidence de différence quant à la lourdeur du traitement médical (le recours aux immunosuppresseurs était identique dans les deux groupes) et la sévérité des résections chirurgicales, donc il ne semble pas qu'une forme familiale soit plus sévère qu'une forme sporadique.

L'âge plus jeune du début de la MC dans les formes familiales pourrait être dû à un phénomène d'anticipation génétique. Celui-ci est défini par l'association d'un âge de début d'une maladie chronique de plus en plus jeune avec une sévérité de plus en plus importante à mesure des générations.

Dans notre série, l'âge de groupe avec un ATCD familial est de  $27,2 \pm 14,7$  ans pour la maladie de crohn et de  $30,17 \pm 12,5$  ans pour la RCH, inférieur à l'âge de groupe correspondant.

Selon Leena Halme et al, un haut degré de concordance phénotypique dans les agrégations familiales ont été confirmés (112,128).

Un degré élevé de concordance pour la localisation de la maladie par paires parent-enfant et frère a également été démontrée (127). En revanche, la plupart des études n'ont trouvé aucun effet des antécédents familiaux positifs sur la gravité et l'évolution de la MC (112). Mais il n'y a pas d'arguments solides pour les différences phénotypiques entre les formes familiales et sporadiques des MICI à l'exception de l'âge d'apparition (127,129). Les taux de concordance élevés de manifestations extra-intestinales de la MC ont été démontrés dans deux études (130,131).

## B- Topographie des MICI :

### 1- la maladie de crohn :

#### a- Distribution anatomique des lésions :

La MC peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche jusqu'à l'anus, même si le colon et l'iléon terminal sont les régions préférentielles de la maladie.

La distribution anatomique des lésions varie selon l'ancienneté et l'évolution de la maladie (132,133).

#### *a-1-Localisations distales :*

Une classification sommaire basée sur les sites anatomiques atteints fait ressortir :

- 30 à 40 % de forme grêlique pure : dans ce cas l'atteinte iléale représente 80 % des cas, alors que les formes duodénales et jéjunales ne sont retrouvées que dans 5 % des cas.
- 20 à 30 % de forme colique pure : les pancolites (atteinte de tout le colon) représentent 50 % des formes coliques, les atteintes du colon droit et du colon transverse ne représentent que 19 % des cas.
- 40 à 50 % des malades présentent une atteinte mixte ou grêlo-colique (134,135,136).

Nos résultats sont de façon globale concordant avec les données de la littérature (Tableau 41 page 97).

Selon Polito et al, l'âge au moment du diagnostic peut influencer la localisation et la sévérité de la maladie, il rapporte que l'âge jeune (20 ans et moins) est plus associé à l'atteinte grêlique (88,7 % vs 57,5 %), ainsi que les formes sténosante (45,8 % vs 28,8 %). Néanmoins l'âge avancé (40 ans et plus) est associé à une plus grande prévalence de l'atteinte colique (84,8 % vs 71,2 %) et le sous-type inflammatoire (54,5% vs 34,4%). Ce qui est concordant avec nos résultats (123), (Fig. n°11 page 37).

### *a-2- Les localisations hautes :*

Les Localisations oesogastroduodénales sont rares au cours de la MC dans notre série 14 cas colligés parmi 175 malades soit une fréquence de 8 %, La fréquence de ces localisations peut atteindre 28 % des cas quand elles sont recherchées systématiquement par endoscopie et par biopsies. Dans notre série l'atteinte haute est associée dans tous les cas à celle distale. En fait l'atteinte jéjuno-iléale est accompagnée d'une atteinte oesogastroduodénale dans 67 % des cas (137). La prédominance masculine que nous avons constaté dans notre série (sex-ratio de 1,3), semble être une particularité de ces localisations proximales de la MC (138). Les MAP sont y associées dans 50 % des cas selon nos résultats soulignant le caractère étendu de la maladie.

### *a-3- Les Lésions anopérinéales (LAP) :*

Les LAP sont très caractéristiques de la MC et d'une grande valeur diagnostique. Elles sont d'autant plus fréquentes que la MC est distale et quasi constantes en cas d'atteinte du rectum. Leurs incidences varient selon les études entre 15 à 80 %, 34 % dans notre série. Elles sont retrouvées dans 20 à 30 % des atteintes iléales 50 à 60 % dans les MC coliques. Selon nos résultats les LAP sont associées beaucoup plus aux localisations iléo-coliques et colique pure (80 %) et isolées dans 3,4 % des cas. Elles peuvent être présentes à n'importe quel stade de la maladie et dans un tiers des cas elles précèdent même les atteintes intestinales (134,135,139,140). Même si la prévalence globale de la maladie de Crohn intestinale est très variable d'un pays à l'autre, il ne semble pas y avoir de différence significative ni géographique ni en fonction de l'âge et du sexe concernant les lésions ano-périnéales (LAP), (141). Dans notre série une légère prédominance féminine est notée (sex-ratio de 1,6).

Tableau 41 : distribution anatomique des lésions de la MC selon certaines séries.

Auteur	Année	Pays	Localisation iléo-colique	iléale pure	Colique	atteinte Haute	LAP
Rupert W.L.Leong et al	2004	Chine	44 %	4 %	30 %	19 %	-
M.Serghini et al	2011	Tunisie	37 %	28 %	35 %	4,80 %	27,70 %
*Série algérienne	2011	Algérie	51,40 %	29,60 %	19 %	5,70 %	25,60 %
Notre série	2012	Maroc	55,00 %	11,50 %	33,5 %	8 %	34 %

\*Laboratoire de recherche sur les MICI (Algérie)

#### b- Phénotype :

Une des avancées importantes dans l'analyse de l'histoire naturelle des MICI a été l'individualisation, sur le plan évolutif, de trois phénotypes principaux : les formes fibrosantes et sténosantes, les formes perforatives et fistulisantes et les formes inflammatoires (142). La répartition des 3 phénotypes varie selon les études et le mode de sélection des malades. Dans notre série la forme fistulissante représente 34,2 %, 12 % pour celle sténosante et 53,8 % pour celle inflammatoire (Tableau 42 page 98). Il existait une corrélation entre le jeune âge au moment du diagnostic (< 20 ans), l'atteinte iléale, la forme sténosante, la fréquence élevée de forme familiale de MICI et le recours à la chirurgie (123).

Certaines études ont montré que si la localisation de la maladie reste globalement fixe dans le temps (moins de 15 % de changement de localisation à 10 ans), le profil évolutif était beaucoup moins stable. Dans près de 50 % des cas, le profil phénotypique se modifie, les changements les plus fréquents étant le passage d'une forme inflammatoire à une forme sténosante ou fibrosante (27 % dans un délai médian de 5,5 ans) ou à une forme pénétrante (29,4 % dans un délai de 6 ans). Ce changement phénotypique semble être un phénomène relativement stable au cours du temps, 25 à 33 % des formes inflammatoires devenant sténosantes ou perforatives tous les 5 ans. Ce résultat, s'il était confirmé par une étude sur le

pronostic à très long terme, implique que, avec un recul suffisant, tous les MC évolueraient vers une forme sténosante ou pénétrante (143). Cette hypothèse est à rapprocher des résultats obtenus par l'équipe de l'hôpital Rothschild (Paris) qui a montré que le taux actuariel à 20 ans de formes inflammatoires, sténosantes et pénétrantes étaient respectivement de 12, 18 et 70 % (144).

Cette instabilité phénotypique de la MC est importante à prendre en compte dans les études de corrélation phénotype-génotype. Des études récentes ont montré de manière assez concordante que la présence de mutations du gène CARD15 était associée à un âge plus jeune au moment du diagnostic et à une localisation iléale de la MC (122,145,146) et à un profil de type fibrosant et sténosant (147), ce résultat n'étant pas retrouvé par Ahmad et al (145).

L'étude de la corrélation génotype, expression phénotypique menée dans notre service sur un échantillon de notre série a démontré que la mutation CARD15 est corrélée à une localisation iléo-caecale de la MC, à une présentation fistulisante et sténosante ainsi qu'à une évolution sévère avec recours fréquent à la chirurgie et aux immunosuppresseurs (M.Tamzaourt).

Tableau 42 : Distribution des différents phénotypes selon certaines séries

Auteur	Année	Phénotype pénétrant	Sténosant	Inflammatoire
Rupert W.L.Leong et al	2004	45%	18%	37%
M.Serghini et al (Tunisie)	2011	23,40%	27,40%	37%
*Etude prospective (Algérie)	2011	25,70%	33,60%	40,70%
Notre série	2012	34,20%	12%	53,80%

## 2- Distribution anatomocliniques des lésions de la RCH :

Pour la RCH, la répartition topographique des lésions est globalement la suivante : 50 % de formes coliques gauches, 15 % de formes pancoliques et 30 % de proctites. Dans l'étude EPIMAD (148), il semble exister une diminution du pourcentage des formes coliques gauches qui est passé de 58 à 52 % en 2 ans, au profil des formes pancoliques (12-20 %), alors que le pourcentage de proctites est resté globalement stable (30 %). Une augmentation de l'incidence des formes pancoliques a également été rapportée aux Etats unis de l'Amérique (149). Par contre dans notre série on assiste à une légère prédominance des formes distales (41,6%), (30,4% des formes coliques gauche et 28 % des localisations pancoliques).

## CONCLUSION

Les maladies inflammatoires chroniques cryptogénétiques de l'intestin sont des affections multifactorielles, qui ne sont pas rares, touchent principalement les adolescents et les adultes jeunes, avec un gradient décroissant nord-sud. Leur incidence a augmenté au cours de ces 20 dernières années, l'Afrique est considérée comme une zone à faible incidence.

Notre étude a permis de soulever quelques caractéristiques épidémiologiques et anatomocliniques des MICI d'une population marocaine qui ne diffère pas en globalité des autres séries nationales et mondiales.

L'incidence dans notre contexte semble être en augmentation, la fréquence de la maladie de Crohn augmente plus rapidement alors que celle de la RCH tend vers une stabilisation.

La prédominance féminine pour les deux entités et la diminution de la fréquence de tabagisme dans le groupe de la maladie de Crohn sont des particularités de notre série.

Notre étude a également révélée une prédominance féminine des manifestations anopérinéales incitant à une amélioration de leur prise en charge.

Le contexte génétique ne semble pas avoir une part importante dans la physiopathologie de ces maladies dans notre situation vu la fréquence diminuée des ATCD familiaux et des mutations NOD2/CARD15.

La réalisation d'un registre national des MICI s'avère nécessaire et permettra non seulement de bien connaître les paramètres épidémiologiques de ces affections, mais aussi d'optimiser leur prise en charge.

## RESUME

Les maladies Inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin sont des affections chroniques à morbidité importante incluant trois entités : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et les colites indéterminées. Elles sont réparties de façon inégale dans le monde. Les plus fortes incidences sont initialement décrites en Europe du Nord et aux états unis de l'Amérique. L'Afrique par ailleurs est considérée comme un continent de faible incidence.

Notre étude, portant sur 325 malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin suivis au service de la clinique médicale B, colligés sur une période de 7ans ( 2005-2011), a pour objectifs de préciser le profil épidémiologique, les caractéristiques sociodémographiques, génétiques, topographiques et phénotypiques de ces affections, ainsi que de soulever les particularités de notre population.

Dans notre série la fréquence des MICI est en augmentation annuelle elle est relativement plus élevée dans la maladie de Crohn (58 %) que dans la RCH (42 %). De même, la fréquence de la maladie de Crohn augmente plus rapidement alors que celle de la RCH tend vers une stabilisation.

L'âge moyen global de nos malades est de 33,7+/-11,5 ans avec des extrêmes allant de 12 à 64 ans et un pic de fréquence entre 30 et 40 ans, les malades atteints de la MC sont significativement plus jeunes (32,46+/-11,5 ans), que ceux de groupe RCH ( 35,4+/-11,4 ans ) avec un P=0,027. Le sexe féminin est prédominant dans les deux entités MC et RCH avec un sex-ratio respectivement de 1,57 et de 1,4. La quasi-totalité de nos malades est d'origine urbaine et le niveau socio économique est bas dans 67,3 %.

Notre série, présente une fréquence basse de tabagisme dans la maladie de Crohn (13,7 %), avec 14,4 % de fumeurs dans la RCH, l'ATCD d'appendicectomie n'est noté que dans le groupe Crohn (6,8 %) avec un P significatif de 0,005, 3 % présentant un ATCD de tuberculose et 20 % des patientes sont sous contraception orale.

Sur le plan génétique, 5,1 % des malades atteints de la MC ont un ATCD familial de MICI et 4,8 % pour ceux de la RCH. Ces malades sont caractérisés par un âge jeune de début comparativement aux groupes correspondants, la mutation NOD2/CARD15 est présente chez 13,86 % des malades suivis pour la MC.

Pour ce qui est de la topographie des lésions, la localisation iléo-colique est la plus fréquente dans la maladie de Crohn (55 %), beaucoup plus chez les jeunes, alors que celle colique est caractéristique des patients d'âge avancé. Dans la RCH les localisations distales sont prédominantes (41,6 %), celles coliques gauches sont d'autant plus fréquentes que l'âge augmente. Les lésions ano-périnéales (LAP) sont caractéristiques de la maladie de Crohn (34 %), les LAP type fistules simples et fissures sont par ailleurs notées chez 8,8 % des malades atteints de la RCH (P=0,000), la concordance en matière de la localisation est de 66,6 % pour ceux ayant un ATCD familial de MICI.

Dans la MC les phénotypes inflammatoire, fistulisant et sténosant représentent respectivement 53,8 %, 34,2 %, et 12 % des cas et dans ces deux derniers phénotypes la localisation grêlique représente 87 %.

Dans notre série, la mutation NOD2/CARD 15 est corrélée à une localisation iléo-colique de la MC, à une présentation fistulisante et sténosante ainsi qu'à une évolution plus sévère de la maladie.

Au terme de ce travail les MICI ne sont pas rares dans notre contexte, notre étude a contribué à une meilleure connaissance de leurs caractéristiques épidémiologiques, topographiques, phénotypiques et génétiques. La réalisation d'un registre national de ces affections s'avère nécessaire et permettra non seulement de bien connaître les paramètres épidémiologiques mais aussi d'optimiser leur prise en charge ultérieurement.

## SUMMARY

Inflammatory bowel diseases are chronic diseases that have a high morbidity, including three entities: Crohn's disease, ulcerative colitis, and indeterminate colitis. They are unevenly distributed around the world. The high incidences are initially described in Northern Europe and in the USA. Africa is also seen as a continent of low incidence.

In our study, 325 patients with inflammatory bowel disease are followed in the medical clinic B department, during a period of 7 years (2005-2011), our aims are to clarify the epidemiological profile ; socio-demographic ; genetic ; topographic and phenotypic characteristics ; as well as to raise the peculiarities of our population.

In our series, the incidence of IBD is annually increasing, it's relatively higher for Crohn's disease (CD) (58%), compared to ulcerative colitis (UC) (42%). the incidence of CD increases more rapidly, while that of UC tends to stabilize.

the overall mean age was 33.7 + / -11.5 years, extremes ranging from 12 to 64 years and a peak of incidence between 30 and 40 years, patients with CD are significantly younger (32, 46 + / -11.5 years) than UC group (35.4+ / -11.4 years), (P=0,027). The female predominance is noted for the two entities, the sex ratio for CD and UC respectively are 1.57 and 1.4. Almost all of our patients are of urban origin, socio-economic level is low in 67.3%.

Our series has a low frequency of smokers in CD (13.7 %), 14.4 % is their frequency in UC, the appendectomy history is noted only in the Crohn's group (6.8%) significant statistically (0,005) , 3% have tuberculosis history, and 20 % receives oral contraceptives.

Genetically 5.1% of patients with CD have a family history of IBD and 4.8 % of those with UC, early age is characteristic of this family group in both entities CD and UC, the NOD2/CARD15 mutation is present in 13.86 % of patients with CD.

Regarding the topography of lesions, ileo-colic location is most common in Crohn's disease (55%), especially more marked in young, the colic location is characteristic of older ages. The distal Location in UC are predominant (41, 6%), those left colic are more frequent with increasing age. Anoperineal lesions (APL) are characteristic of Crohn's disease (34%), the APL like simple fistulas and fissures are also noted in 8.8 % of patients with UC (P=0,000), concordance of site is observed in 66,6 % for patients with a positive family history.

The inflammatory, fistulizing, fibrostenosing Crohn's phenotyps represents respectively 53.8%, 34.2%, 12% of cases, and in the last phenotypes, the small bowel location is present in 87%. In our series, NOD2/CARD15 mutation is correlated with ileocolic location of CD and a more severe evolution of the disease.

In the end, IBD are not uncommon in our context, this study has contributed to a better understanding of their epidemiological, topography, phenotypic and genetic characteristics. The realization of a national registry of these affections is necessary and allows not only to know the epidemiological parameters but also to optimize their management

# ملخص

أمراض التهاب الأمعاء مجهولة السبب هي أمراض مزمنة, تضم ثلاثة أصناف : مرض كراون , مرض التهاب القولون التقرحي و الالتهابات غير المصنفة. وتنتزع عبر العالم بشكل غير منتظم حيث يعرف شمال أوروبا و الولايات المتحدة الأمريكية أكثر النسب ارتفاعا في حين تعتبر القارة الأفريقية من بين المناطق الأقل نسبة.

ان الهدف من هذه الدراسة التي تهتم 325 مريضا بمرض التهاب الأمعاء المزمن الذين تم تتبعهم في المصلحة الطبية بآء خلال فترة 7 سنوات (من يناير 2005 الى دجنبر 2011), هو تحديد المظهر الوبائي العام و المميزات السوسيو ديموغرافية, الوراثة, الموضعية, النمطية و كذا تحديد الخصائص المميزة لساكنتنا .

من خلال هذه الدراسة يمكن القول أن هناك ارتفاعا سنويا متزايدا في نسبة هذه الأمراض كما أن نسبة مرض كراون (58%) أكبر نسبيا مقارنة بمرض التهاب القولون التقرحي (42%). متوسط السن الاجمالي هو  $11.5 \pm 33.7$  سنة ويتراوح بين 12 الى 64 سنة, كما أن أعلى نسبة للمرض تتواجد بين سن الثلاثين و الأربعين بالإضافة الى ذلك, المرضى المصابين بمرض كراون أقل سنا ( $11.5 \pm 32.46$  سنة) من الذين يعانون من مرض التهاب القولون التقرحي ( $11.4 \pm 35.4$  سنة) .

بصفة عامة الاناث أكثر اصابة من الذكور بنسبة 1.57 في مرض كراون و 1.4 بالنسبة لمرض التهاب القولون التقرحي.

أغلبية المرضى ينحدرون من وسط حضري و مستواهم الاقتصادي متدني في 67% من الحالات . في ما يخص التدخين دراستنا سجلت نسبة منخفضة من المدخنين بالنسبة لمرض كراون (7, 13%), 14.4% بالنسبة لمرض التهاب القولون التقرحي.

من جهة أخرى استئصال الزائدة لم يخص إلا مرضى كراون بنسبة 6.8%, أما سوابق مرض السل فشكلت نسبة 3% غالبيتهم مرضى كراون (4.6%) 20% من المريضات يستعملون موانع الحمل عن طريق الفم.

بخصوص العوامل الوراثية 5.1% هي نسبة مرضى كراون الذين لهم على الأقل فرد من العائلة مصاب بمرض التهاب الأمعاء المزمن و 4.8% هي نسبتهم في مرض التهاب القولون التقرحي. كما أن طفرة  $NOD2/CARD15$  تشكل نسبة 13.76% من عموم مرضى كراون.

تشكل الاصابة المتزامنة للدقاق و القولون الموضع الأكثر نسبة في مرض كراون (55,5%), خاصة عند الشباب. في حين أن اصابة القولون تهتم أكثر المتقدمين في السن. أما بخصوص مرض التهاب القولون التقرحي فالمواقع السفلى هي الأكثر نسبة (41,6%), كما أن اصابة القولون الأيسر تزداد مع تقدم السن.

اصابة المنطقة الشرجية العجانية تشكل نسبة 34% في مرض كراون و هي أكثر بكثير من نسبتها في مرض التهاب القولون التقرحي (8,8%) خاصة و أنها تميزه.

66,6% هي نسبة توافق مواضع الإصابة بين المرضى و ذويهم المصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمن.

النمط المظهري الالتهابي النفاذي و التضبقي يشكلون على التوالي نسبة 53,8%, 34,2%, و 12% و في هذين

الأخيرين تشكل نسبة إصابة المعى الدقيق 87%.

من جهة أخرى ترتبط طفرة NOD<sub>2</sub>/CARD<sub>15</sub> بالإصابة المتزامنة للدقاق و القولون , و بالنمط التضبقي و النفاذي و

كذلك بتطور خطير للمرض.

بخلاصة أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة ليست بنادرة في سياقنا, هذه الدراسة أدت الى فهم بعض خصائصها الوبائية ,

الموضعية , النمطية و الوراثة, كما نؤكد على أهمية الشروع بانجاز سجل وظيفي لهذه الأمراض لما سيكون له من أهمية في معرفة

أدق لخصائصها و كذا في تطوير الإستراتيجيات العلاجية.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Joseph B. Kirsner : *The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases ; inflomrnatory Bowel Diseases. 1995, 1:2-26 0.*
2. EDWARD V. LOFTUS : *Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel sDisease:Incidence, Prevalence, and Environmental Influences, JR.GASTROENTEROLOGY. 2004 ;126:1504-1517.*
3. A.Cortot, G.Pineton de Chambrun, G.Vernier-Massouille et al. : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? Gastroenterologie clinique et biologique. 2009, 33,681-691.*
4. J.Lamoril, J.-C Deybach, P.Bouizegarène et al. : *Maladie de crohn et génétique connaissances actuelles 2007 ; Immuno-analyse et bilogie spécialisée. 2007, 150-137.*
5. Zhi-Feng Zhang, Ning Yang, Gang Zhao, Lei Zhu et al. : *Association between the Pro12Ala Polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma 2 and Inflammatory Bowel Disease : A Meta-Analysiserche January 19, 2012.*
6. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V et al. : *Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2007 ; 102 : 122-131*
7. C.Jung, J.-P.Hugot : *Inflammatory Bowel Diseases : the genetic revolution ; Gastroenterology Clinique et biologique. 2009, 33,Suppl.3,S123-S130*
8. Alkins BM. : *A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci . 1989; 34 : 1841-54.*
9. Cosnes J. : *Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Progrès en hépato-gastroentérologie. Doin, Paris. 1998 :141-52.*

10. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Et al. : Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 171-6. 2
11. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 808-14.
12. Gewenole et al. : Epidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, *La revue de praticien.* 2005 :55.
13. Sartor RB. : *Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases.* *Gastroenterology.* 2008 ; 134:477-594.
14. Packey CD, Sartor RB. : *Commensal Bacteria, Traditional and Opportunistic Pathogens, Dysbiosis and Bacterial Killing in Inflammatory Bowel Diseases.* *Curr Opin Infect Dis.* 2009 June; 22 (3): 292-301
15. Eric Leroubours, Guillaume Savoye, Claire Guedon et al. : *Epidémiologie et histoire naturelle des MICI* *Gastroenterol Clin Biol* (2003) ; 27;1S76-1S80.
16. S Shivananda, J Lennard-Jones, R Logan, N Fear et al. : *the EC-IBD Study Group Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD),* *Gut* 1996; 39: 690-697.
17. Dr Suk-Kyunyang and all *epidemiology of IBD in Asia, August (2001).*
18. Rupert Wand et al: *the epidemiology and phenotype of crohn's disease in the chinese population ; IBD. sep 2004, volume10.*
19. Morita. N, Toki. S, Hirohashi. T, Minoda. T : *Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan : nationwide epidemiological survey during the year 1991 ; J Gastroenterol.* Nov 1995 ; 30 Suppl 8:1-4.
20. Steven R. Brant MD, and Geoffrey C. Nguyen,MD,PhD : *Is There a Gender Différence in the Prévalence of Crohn's Disease or Ulcerative Colitis : Inflamm Bowel Dis.* Sep 2008, Volume 14,

21. T.Hammada, M.-C.Lemdaoui, F.Boutra, D.Zoughailech. et al :Aspects épidémiologique des maladies inflammatoire de l'intestin dans une population algérienne *J.Afr.Hépatol.Gastroentérol.* 2011 , 5 293-302,
22. El Youssfi, N Aqodad, DA Benajah, El Abkar,i A Ibrahimi : La recto colite hémorragique à Fès : quels aspects épidémiologiques et cliniques ? : *GASTROENTEROL clin et biol* 2009, 33.
23. K Farahat, I Sobhani, G Bonnaud, TVallot et al : Rectocolite ulcéro hémorragique : épidémiologie, physiopathologie diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, paris), Gastro-entérologie,9-059-A-10,1999,24p.*
24. F.Carbonnel, P.Jantchou,E. MonnetJ. Cosnes et al : Environmental risk factors in crohn's disease in ulcerative colitis an update :*gastroenterologie clinique et biologique.* 2009, 33, suppl 3, S145- S157
25. Calkins BM.: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989 ; 34 : 1841-54
26. Halfvarson J,Bodin L, Tysk C,LindbergE,Jarnerot G. et al :Infammatory bowel Disease in Swedish twin cohort : a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics.*Gastroenterology.* 2003;124:1767-73
27. CosnesJ, Beaugerie L,Cabonnel F,Gendre JP. : Smoking cessation and the course of Crohn's disease : an intervention study.*Gastroenterology* 2001 ;120 :1093-93
28. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, et al. : Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:1009-24.
29. Ioannis E. Koutroubakis, Ioannis G. Vlachonikolis et al: Role of Appendicitis and Appendectomy in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis: A Critical Review. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2002,8(4):277-286.

30. *Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF. Et al :Appendicectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status, and risk of inflammatory bowel disease :a case control study. Gut. 1998;43:494-8*
31. *Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A et al: Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. Gut. 2002 ;51 : 803-7.*
32. *Morten Frisch, associate professor et al: Appendicitis, mesenteric lymphadenitis, and subsequent risk of ulcerative colitis: cohort studies in Sweden and Denmark. BMJ .2009;338:b716*
33. *Waraich T, Sarsfi eld P, Wright DH. The accessory cell populations in ulcerative colitis: a comparison between the colon and appendix in colitis and acute appendicitis. Hum Pathol. 1997;28:297-303.]..*
34. *Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, Glimcher LH et al: Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T cell receptor mutant mice. Cell. 1993;75: 275-82.*
35. *Godet PG, May GR, Sutherland LR: Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut 1995;37:668-73, 112*
36. *García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA: Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:309-15.] [112 García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:309-15.*
37. *J. Cosnes, F. Carbonnel, F. Carrat, L. Beaugerie, J.P. Gendre Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study Gut, 45 (1999), pp. 218-222.*
38. *A. Timmer, L.R. Sutherland, F. Martin : Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease Gastroenterology, 114 (1998), pp. 1143-1150*

39. *Wright JP. Factors influencing first relapse in patients with Crohn's disease :J Clin Gastroenterol, 15 (1992), pp. 12–16*
40. *L.R. Sutherland, S. Ramcharan, H. Bryant et al. : Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease : Dig Dis Sci, 37 (1992), pp. 1377–1382 / 40 bis A.J. Wakefield, A.M. Sawyerr, M. Hudson, A.P. Dhillon, R.E. Pounder Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease Dig Dis Sci, 36 (1991), pp. 1147–1150*
41. *1 M. Rhodes, R. Cockel, R.N. Allan, P.C. Hawker : Colonic Crohn's disease and use of oral contraception Br Med J (Clin Res Ed), 288 (1984), pp. 595–596*
42. *E.J. Boyko, M.K. Theis, T.L. Vaughan, B. Nicol-Blades : Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use Am J Epidemiol, 140 (1994), pp. 268–278*
43. *Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Persson PG et al : Incidence of Crohn's disease in Stockholm County 1955–1989. Gut 1997;41:480–6.,*
44. *Sandler RS, Eisen GM. :Epidemiology of infl ammatory bowel disease in Kirsner JB ed. Infl ammatory bowel disease. 5th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2000:89–112.130*
45. *Sonnenberg A. Disability from infl ammatory bowel disease among employees in West Germany. Gut 1989;30:367–70.*
46. *Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. : Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Epidemiol 2001; 154:328–35*
47. *Silvio Danese, Miquel Sans, Claudio Fiocchi : the role of inflammatory bowel disease : the role of environmental factors : Auto immunity reviewe, volume 3, issue 5, July 2004, page 394–400*
48. *Boggild H, Orhede E, Tuchsén F. : Occupation, employment status and chronic infl ammatory bowel disease in Denmark. Int J Epidemiol 1996;25:630–7*

49. Schan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, et al. : Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Sep ;34 (6) : 649-55.
50. Russel MG, Engel LG, Muris JW, Limonard CB, et al. : Modern life in the epidemiology of the bowel disease : a case control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:243-9
51. Ekbom A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:497-508
52. Xiaofa Qin: Etiology of inflammatory bowel disease: A unified hypothesis. *World J Gastroenterol* 2012 April 21; 18(15): 1708-1722.
53. Barreau F, Meinzer U, Chareyre F, Berrebi D, et al. : CARD15/NOD2 is required for Peyer's patches homeostasis in mice. *PLoS ONE* 2007;2:523.
54. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. : A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:229-38.
55. Lomer MC, Hutchinson C, Volkert S, Greenfield SM, et al. : Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr.* 2004;92:947-55.].
56. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347:911-20
57. Prévost JANTCHO, Elisabeth MONNET, Frank CARBONNEL. : Les facteurs d'environnement dans la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol .* 2006 ; 30 :859-867,
58. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM. Et al.: A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 14 : 529-34.

59. Gruber M, Marshall JR, Zielesny M, Lance P. : A case-control study to examine the influence of maternal perinatal behaviors on the incidence of Crohn's disease. *Gastroenterol Nurs* 1996;19:53-9.4
60. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G et al. : Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998 ; 27:397-404 5
61. Bergstrand O, Heller G, : Breast-feeding during infancy in patients who later develop crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1983 ;18 :903-6
62. Koletzko S, Sherman P , Corey M, Griffiths A : Role of infant feeding practices in development of crohn's disease in childhood. *Br Med J* 1989 ;298 :1716-8,106,
63. Thompson NP, Pounder RE, Wakefield AJ. : Perianal and childhood risk factors for inflammatory bowel disease: a case controlle study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:385-90.
64. Van Kuriningen HJ, Freda BJ, a clustering of crohn's disease in Mankato, Minnesota *Inflamm Bowel dis* 2001 ; 7:27-33]
65. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, et al. : Breast feeding and risk of inflammatory bowel disease : a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 :1342-52.
66. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, et al. : Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7
67. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V et al. : Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 122-131).

68. *Maunder RG. : Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. Inflamm Bowel Dis 2005 ; 11 : 600-608*
69. *Collins SM. : Stress and the gastrointestinal tract. IV. Modulation of intestinal inflammation by stress : basic mechanisms and clinical relevance. Am J Physiol 2001 ; 280 : G 315-8.*
70. *Qiu BS, Vallance BA, Blennerhasset PA, Collins SM, : The role of CD4+ in the susceptibility of mice to stress-induced reactivation of experimental colitis. Nat Med 1999;5:1178-82*
71. *Mendoza JL, Lana R, Diaz-Rubio M. : Mycobacterium Avium subsp. paratuberculosis and its relationship with Crohn's disease. World J Gastroenterol 2009 January 28; 15(4): 417-422.*
72. *Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Coutu JA. Spheroplastic phase of mycobacteria isolated from patients with Crohn's disease. J Clin Microbiol. 1986;24:357-363.*
73. *Ryan P, Bennett MW, Aarons S, Lee G, et al. : PCR detection of Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease granulomas isolated by laser capture microdissection. Gut 2002 ; 51 : 665-70. / 73 bis Ryan P, Kelly RG, Lee G, Collins JK, O'Sullivan GC, et al. : Bacterial DNA within granulomas of patients with Crohn's disease-detection by laser capture microdissection and PCR. Am J Gastroenterol 2004;99:1539-43*
74. *2. Bull TJ, McMinn EJ, Sidi-Boumedine K, et al. Detection and verification of Mycobacterium aviumsubsp paratuberculosis in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. J Clin Microbiol 2003; 41:2915-23.*

75. Naser S A, Ghobrial G, Romero C. et al Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004. 364:1039–1044.,).
76. F Autschbach, S Eisold, U Hinz, S Zinser, et al. : Inflammatory bowel disease: High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. *Gut* 2005;54:944–949.
77. Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, et al. : *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:607–613.
78. Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, et al. : Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1145–50.
79. Walmsley RS, Anthony A, Sim R, Pounder RE, Wakefield AJ. : Absence of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, and *Klebsiella pneumoniae* antigens within inflammatory bowel disease tissues. *J Clin Pathol* 1998;51:657–61
80. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004;364:1039–44.
81. Chiba M, Fukushima T, Inoue S, Horie Y, et al. : *Listeria monocytogenes* in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:430–4
82. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle– reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008; 57:1185–91.
83. Van Schaik, G. Haro, F. Mella, A.a. Kruze, et al. : Analysis to Validate a Commercial ELISA to Detect Paratuberculosis in Dairy Herds of Southern Chile. *Prev. Vet. Med.* 2007. 79, 59–69.

84. *Roblin X, Pofelski J, Martin A, Flutaz A, et al. : Infections et MICI : Hépatogastro, volume 15, n° 2, 91-7, mars-avril/ 84 bis Montgomery SM, Morris D, Pounder RE et coll. Paramyxovirus infection in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. Gastroenterol. 1999; 116:796-803.*
85. *Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ et al. : Perinatal exposure to measles virus is not associated with the development of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1999; 5:104-06*
86. *Ghosh S, Armitage E. : Detection of persistent measles virus infection in Crohn's disease: current status of experimental work. Gut 2001;48:748-752*
87. *Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. : Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. World J Gastroenterol 2006;12:1234-42.]*
88. *Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R. et al. : early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease.Br Med J 1979;1:382.*
89. *Ekbom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A,et al. : Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease : a case-control study. Am J Epidemiol 1990; 132:1111-9.*
90. *Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, et al. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. J Med Virol 1993; 39:345-53.]*
91. *Afzal MA, Minor PD, Begley J, Bentley ML, et al. : Absence of measles-virus genome in inflammatory bowel disease. Lancet 1998;351:646-7.*
92. *Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, et al. : Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. Gut 1996; 38 : 211-5.*
93. *Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. : Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet 1995;345:1071-4*

94. Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, Ebrahim S, Pounder RE, Wakefi eld AJ. Measles vaccination and infl ammatory bowel disease: a national British cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3507-12.
95. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, et al. : Measles-mumps-rubella and other measlescontaining vaccines do not increase the risk for infl amatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:354-9
96. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. : Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2004 Feb; 2 (2):123-40.
97. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, et al. : Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease *Gastroenterology.* 2007 Jun;132 (7) :2313-9.
98. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, et al. : High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gas troenterology.* 2004;127:412-21
99. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, Perruchot MH, Colombel, et al. : Adherent Invasive *Escherichia coli*strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun.* 2001;69:5529-3
100. Jay Luther MD, Maneesh Dave MD, Peter Higgins DR MD, PhD , et al. : Association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et la maladie inflammatoire de l'intestin: Une méta-analyse et systématique de la littérature \* (*Inflamm Bowel Dis.* 2009.
101. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. : Dysbiosis in infl ammatory bowel disease. *Gut.* 2004; 53:1-4
102. André Van Gossum : Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) *Nutrition clinique et métabolime* 21 (2007) 81-84

103. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, et al. : *Alteration of the dominant faecal bacterial groups in patients with crohn's disease of the colon. Gut 2003;52:237-42*
104. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, et al. : *Mucosal flora in inflammatory bowel disease . Gastroenterology 2002 ; 122 :44-54*
105. Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, et al. : *Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006; 130:1764-75*
106. HARPER PH, LEE EC, KETTLEWELL MGW et al . : *Role of the faecal stream in the maintenance of crohn's colitis. Gut, 1985,26:279-284.*
107. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré JM, et al : *Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 : 939-46*
108. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, et al. : *Preillness dietary factors in inflammatory bowel disease. Gut, 1997;40:754-60.*
109. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. : *Antibiotic use and the development of Crohn's disease. Gut, 2004;53:246-50*
110. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S.et al. : *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004;118:229-41*
111. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, et al. : *Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. Gut 2005;54: 357-63.*
112. Leena Halme, Paulina Paavola-Sakki, Ulla Turunen, Maarit Lappalainen,et al. : *Family and twin studies in inflammatory bowel disease : World J Gastroenterol 2006 June 21;12(23):3668-3672*

113. May GR, Sutherland LR, Meddings JB : *Is small intestinal permability really increased in relatives of patients with Crohn's disease Gastroenterology, 1993,104 : 1627-1632),*
114. Colombel JF, Sendid B, Quinton JF et al. *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies : a new subclinical marker for Crohn's disease. Gastroenterology, 1996,110:886A)*
115. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D et al. : *Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies in inflammatory bowel disease : prevalencde and diagnostic role. Gut, 1998,42: 788-791*
116. STAGG AndrewJ. WHELAN Kevin, LINDSAY James O. : *Family studies in Crohn's disease: new horizons in understanding disease pathogenesis, risk and prevention Gut, 2012, vol. 61, n°2, pp. 311-318.*
117. P.Desreumzux, A.Cortot, J.-F.Colombel : *Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :*
118. J. Halfvarson, F. Bresso, M. D'Amato, G. Jarnerot, et al : *CARD15/NOD2 polymorphisms do not explain concordance of Crohn's disease in Swedish monozygotic twins ; Digestive and Liver Disease 37 (2005) 768-772*
119. Reimund, Duclos, Baumann : *Génétique et maladie inflammatoires de chroniques idiopathiques de l'intestin ; Ann.Med.Interne 1996 ;147*
120. Loftus Jr. EV. : *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17*
121. Jayatani, Probert, Pinder : *épidémiologi of Crohn's disease in Indian Migrants and the Indigenous Population in Leicestershire ; Quaterly Journal of Medicine 1992,New series 82,298 : 125-138*

122. Cuthert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002 ;122:867-74
123. Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, et al. : Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease *Gastroenterology*. 1996 Sep;111(3):580-6
124. J.Lamoril, J.-C Deybach, P.Bouizegarène : *Maladie de crohn et génétique connaissance actuelles 2007 ;Immuno-analyse et biologie spécialisée* 22(2007)137-150
125. C.Jung, J.-P.Hugot : *Inflammatory Bowel Diseases : the genetic revolution ; Gastroenterology Clinique et biologique (2009) 33,Suppl.3,S123-S130./ 125 bis* Fisher SA, Tremelling M, Anderson, Gwilliam R et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 2008,40: 710-2
126. Colombel, Grandbastien, Gower-Rousseau ; *Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families* *Gastroenterology* 1996 ;111 :604-607
127. Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603 PubMed
128. THEODORE M. BAYLESS, AARON Z. TOKAYER, JOSEPH M. POLITO II A. E. DAVID, et al : *Crohn's Disease : Concordance for Site and Clinical Type in Affected Family Members—Potential Hereditary Influences* *GASTROENTEROLOGY*, 1996 ;111:573-579
129. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, Gendre JP, et al. : *Crohn's disease severity in familial and sporadic cases.* *Gut* 1999; 44: 91-95.

130. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, et al. : *Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1396-1400.*
131. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H, Jewell DP. : *Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. Gut 1996; 38: 738-741.*
132. Verwaerde JC. *Gastro-entérologie. Hépatologie. Hématologie. Elsevier Masson, 1995 - 544 pages.*
133. Autier J, Miyara M, Moulin N, Buyse S. : *Module 8: immunopathologie, réaction inflammatoire. Estem, 2004 - 192 pages.*
134. Drs S. Alaoui-Slimani, A. Bendahmane, I. Ahmadi\*, W. Badre, et al. : *La maladie de Crohn Espérance Médicale • 151 Mars 2011 • Tome 18 • N° 176 2*
135. Gendre JP, Modigliani R. : *Maladie de Crohn. In: Rambaud JC, ed. Traité de gastroentérologie. Paris: Flammarion, 2000 : 625-45.*
136. Beaugerie. : *Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? Rev Prat 2005 :55*
137. Higuero T, Merle C, Thiéfin G, Coussinet S, et al. : *Maladie de Crohn jéjuno-iléale : étude cas témoins, Gastroentérologie Clinique et Biologique Février 2004 ; Volume 28 (2) ; P 160-166*
138. Reynolds HL, Stello TA. : *Crohn's disease of the forgot. Surgical Clin North America 2001 ; Volume 81 ;P117-35 (17),*
139. Vilotte J. *Proctologie. Estem, 1995 - 648 pages Saussure P.*
140. Bouhnik Y. : *Maladie de Crohn de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-057-G-10, 2007.*
141. D. BOUCHARD, J. DENIS : *Maladie de Crohn anopérinéale : Acta endoscopica 1999 ; V : 29-n°3*

142. Gasche S, Scholmerich J, Brynskov. : *A simple classification of Crohn's disease: report of a working party of the world congress of gastroenterology, Vienna 1998. Inflamm Bowel Dis, 2000;6:8-15*
143. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, et al. : *Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut 2001; 49:777-82.*
144. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, et al. : *Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8:244-50.*
145. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, et al. : *The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. Gastroenterology 2002 ; 122:854-66.]*
146. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, et al. : *CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2002 ;70:845-57.]*
147. Breu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, et al. : *Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:679-88.]*
148. Registre EPIMAD. *Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn et de la Rectocolite hémorragique (1988-1999) dans le nord de la France. Résultats non publiés.*
149. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, et al : *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gut, 2000;46:336-43.*