

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 65

APPROCHE DE LA GENETIQUE
DE LA MALADIE DE CROHN
(REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Rhita ALAMI HASSANI

Née le 07 Octobre 1991

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Crohn – CARD 15 – Multifactorielle – Génétique – Microbiote.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. O. CHOKAIRI

Professeur d'Histologie et d'Embryologie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. F. ROUBAA

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du*
CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENCHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah

Le tout puissant

Qui m'a inspiré

Et m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A MES CHERS PARENTS,

Mohamed ALAMI HASSANI et Karima SIDKI

*Pour votre amour, pour avoir toujours cru en moi
et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières
et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...*

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste
valeur le respect et l'amour que je vous porte.*

*Sans vos précieux conseils, votre générosité et votre dévouement,
je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

*Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai
eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive
reconnaissance, de mon profond amour et du grand respect que je vous
dois et je prie Allah le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé
et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.*

A mes chers Frères Nacer et Naoufal

*L'amour que je vous porte est sans égal, votre soutien
et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.
Je vous dédie ce travail en témoignage des profonds sentiments
fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit
et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle
que vous représentez pour moi.*

*Je vous souhaite une vie comblée de bonheur et de succès
et qu'elle soit telle que vous l'avez toujours souhaitée*

A la mémoire de ma chère grand-mère

Fatima EL OUDGHIRI

*Je te dédie ce modeste travail en regrettant que tu ne puisses
être à mes cotes dans cette étape importante de ma vie.*

*Je garderai toujours dans mon cœur ton amour, ta bienveillance
et tous les bons moments passés en famille grâce à toi.*

*Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricorde
apaise ton âme.*

A mon cher Grand-père paternel

Mohamed ALAMI HASSANI

*Que ce travail soit le témoin de mon affection, ma reconnaissance,
ma gratitude et mon respect le plus profond*

Tu ne cessais de me prodiguer prière et bon souhait de réussite.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A ma chère Dada

*Ton amour inconditionnel, tes prières
et ton soutien resteront gravé dans ma mémoire.*

*Je ne saurais exprimer ma grande
considération et mon affection.*

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A La mémoire de mes chers grands parents maternels

Belaid SIDKI et Lalamama ALAMI HASSANI

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

*Que vos âmes reposent en paix, Puisse Allah le tout
puissant vous couvrir de sa saint miséricorde et vous accueille
dans son éternel paradis*

A ma chère famille

*Que ce travail puisse vous exprimer mon profond
attachement, mon affection et mon respect.*

A tous mes amis et mes collègues

*Hajar Mouhib, Basma Bakkali, Hajar Akki,
Sofia Alami, Ali Kabir et tous ceux qui ont été à mes côtés
tout au long de ces années d'étude.*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, en guise de
reconnaissance et d'amitié pure, veuillez trouver dans ce travail
l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus
respectueux avec mes vœux de succès et de bonheur*

A tout le personnel des services

avec qui j'ai passé mes stages,

*A tous les professeurs qui ont participé
à ma formation*

*A tous ceux qui ont pour mission de soulager
et d'aider les personnes dans le besoin*

je vous remercie pour tous vos efforts et vos précieux conseils



Remerciements

*A Notre Maître Et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Mimoun Zouhdi.
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous faites l'insigne honneur d'accepter
la présidence de notre thèse.*

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

*Veillez cher président et maitre, croire à l'expression
de notre plus profond respect et notre sincère admiration*

*A Notre Maître Et Rapporteur de Thèse
Monsieur le professeur Omar Chokairi
Professeur d'Histologie et d'Embryologie*

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes
au choix du sujet de cette thèse.*

*Pour les efforts inlassables que vous avez déployés
pour que ce travail soit élaboré.*

*Pour votre soutien indéfectible et votre compétence
à toutes les étapes de ce travail.*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de
même que le témoignage de mon profond respect.*



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame le professeur Sakina El Hamzaoui
Professeur de Microbiologie*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre respect et notre profonde gratitude.*



*A Notre Maître Et Juge De Thèse
Madame le professeur Fedoua Rouibaa
Professeur de Gastro-entérologie*

*Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant,
votre gentillesse ainsi que votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
grande attention et notre profond respect.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AC anti-OmpC	: Anti corps anti-Outer membrane protein C)
ALAT	: Alanine aminotransferase
ARN	: Acide Ribonucléique
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ASCA	: Anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisia</i>
ATG16L1	: Autophagy-related protein 16-1
ATGL	: Adipose triglyceride lipase
ATP	: Adenosine triphosphate
CARD15	: Caspase recrutement domain-containing protein 15
CCL	: <u>Chemokine ligands</u>
CDAI	: Crohn's disease activity index
CFTR	: Canal chlore impliqué dans la mucoviscidose lorsque le gène est muté .
CRP	: Protéine c réactive
CU	: Colite ulcéreuse
DLG	: Disques de grande taille.
E.coli	: Escherichia coli
EPIMAD	: Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques du Tube Digestif.
FMT	: La transplantation de microbiotes fécaux
GWAS	: Genome-wide association study
Hd	: Human alpha-defensin
HLA	: Antigènes des leucocytes humains
HPepT1	: Transports muramyl dipeptide.
IBD	: Inflammatory bowel disease
IFX	: Infliximab
IgA	: Immunoglobuline A.
IKKc	: Nuclear factor kB inhibitor complex

IKKg	: Inhibitor of nuclear factor κ B Kinase γ
IL	: Inter-Leukine
IL23R	: Interleukin 23 Receptor,
IRGM	: Immunity-related GTPase family M protein
IRGM	: Immunity Related GTPase M
IRM	: imagerie par résonance magnétique
JUNK	: JUN N-terminal Kinase
LAL	: Lipopeptides et acide lipoteïchoïque.
LAP	: Lésions AnoPérinéales.
LLR	: Lots of Leucine Repeats.
LPS	: Lipopolysaccharide (composant bactérien).
LRR	: Leucine Rich Repeat
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
MC	: maladie de Crohn
MDP	: Muramyl-DiPeptide
MICI	: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NALP1	: Nacht, leucine-rich repeat and pyrin domain containing protein
NFS	: Numeration de la formule sanguine
NF-κB	: Facteur Nucléaire kappa B
NLR	: NOD-like Receptors.
NLRP3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3,
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
OCTN	: Organic cation/ergothioneine transporter
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man.
PAMP	: Motifs moléculaires associés aux pathogènes
P-ANCA	: Anticorps anticytoplasmique des polynucléaires neutrophiles
PCR	: Réaction d'amplification en Chaîne par Polymérisation
PRR	: Pathogen Recognition Receptor
RCH	: Recto-colite hémorragique
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism

RICK : RIP-like interacting CLARP kinase
RIP : Receptor interacting protein
RLR : Retinoic acid inducible gene1 Like Receptors
RR : Risque Relatif
TAK1 : TGF- β Activated Kinase 1
Th : T helper
TLR : (Toll Like Receptors)
TLR : Récepteurs Toll-like
TNF : Tumor necrosis factor
VS : Vitesse de sédimentation
Xbp1 : X-box binding protein 1

TABLE DES FIGURES

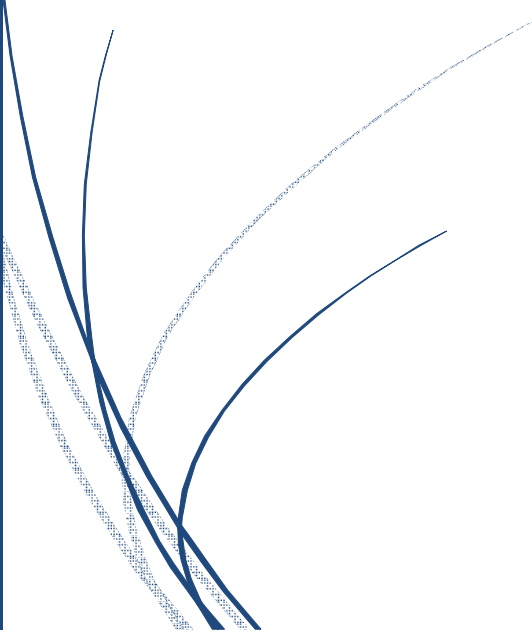
Figure n°1 : Evolution du taux d'incidence de la MC	8
Figure n° 2 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)	9
Figure n° 3 : Distribution Nord-Sud de l'incidence de la maladie de Crohn.....	10
Figure n°4 : Interactions multifactorielles des maladies inflammatoires du tube digestif.....	17
Figure n°5 : Fonction de la protéine CARD15 et la de barrière épithéliale intestinale.	21
Figure n° 6 : Physiopathologie de NOD2/CARD15.....	23
Figure n°7 : Vue d'ensemble des manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn.....	31
Figure n°8 :Une approche thérapeutique individuelle pour la FMT dans la maladie de Crohn	61
Figure n° 9 : Séquence possible de l'apparition d'une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin à partir des données épidémiologiques.....	68
Figure n°10 : Localisation chromosomique des différents loci IBD de susceptibilité liés aux MICI	71
Figure n°11 : Structure du gène et de la protéine NOD2/CARD15.....	72
Figure n°12 : Maintien de l'homéostasie intestinale et mécanismes de reconnaissance bactérienne par les cellules épithéliales intestinales et les cellules dendritiques ou les macrophages	76
Figure n° 13 : Carte des risques moléculaires prédisposant à la MC.....	85

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Symptômes extra-intestinaux dans les MICI.....	41
Tableau 2 : Classifications de Vienne et de Montréal pour la MC.....	49
Tableau 3 : Différence entre la RCH et la maladie de Crohn.....	43
Tableau 4 : principaux loci associés aux MICI.....	67



Sommaire



INTRODUCTION	1
PARTIE I GENERALITES SUR LA MALADIE DE CROHN	3
1. MALADIE DE CROHN : HISTORIQUE ET DISTINCTION AVEC LA RCH	4
2. L'EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN :	6
2.1. L'incidence de la maladie de Crohn	6
2.2. La prévalence de la maladie de Crohn.....	9
2.3 La répartition géographique de la maladie de Crohn	10
2.4. Le facteur ethnique de la maladie de Crohn	11
2.5. La répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe	11
3. ROLE DES FACTEURS DE RISQUES ET DU SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LA MALADIE DE CROHN	12
3.1. Facteurs génétiques :	12
3.2. Facteurs infectieux :	13
3.3. Facteurs environnementaux :	14
3.4 Les événements intervenant en période néonatale et durant l'enfance	18
- L'allaitement maternel	18
- Les infections périnatales	18
3.5. Les mécanismes immunitaires :	18
4. MICROBIOTE INTESTINAL ET LA MALADIE DE CROHN.....	26
5. SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN.....	30
A. Les manifestations générales.....	32
B. Les manifestations digestives	33

1. La diarrhée	33
2. Les douleurs abdominales	34
3. Nausées, vomissements et douleurs gastriques	34
C. Complications digestives	35
1. Sténoses, obstructions et occlusions intestinales	35
2. Les fistules intestinales.....	36
3. Les abcès intestinaux.....	37
4. Autres complications intestinales	37
D. Lésions ano-périnéales.....	38
E. Les manifestations extra-digestives	40
6. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE CROHN	43
6.1. L'examen clinique de la maladie de Crohn	43
6.2. Les examens paracliniques de la maladie de Crohn.....	43
A- Examens biologiques	43
1. Bilan biologique standard.....	44
2. Bilans complémentaires	44
3. Examens bactériologiques et parasitologiques.....	45
4. Recherche de marqueurs sérologiques.....	45
B- L'imagerie médicale.....	46
1. L'endoscopie.....	46
a- L'iléo-coloscopie par voie basse	46
b- L'endoscopie par voie haute	46
c- L'entérocopie par voie haute	46

2. Examens radiologiques	47
C- Tests génétiques :	47
7- LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA MALADIE DE CROHN	50
7.1 La distinction entre maladie de Crohn colique et rectocolite hémorragique	50
7.2 La diarrhée aiguë révélant une iléo-colite de la maladie de Crohn.....	51
7.3. L'iléite aiguë isolée de la maladie de Crohn.....	52
7.4. Le Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn avec la tuberculose.....	53
7.5. Le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn avec la colite ulcéreuse	56
7.6. Les autres diagnostics différentiels de la maladie de Crohn.....	56
8. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	57
9-LE MICROBIOTE FECAL, UNE NOUVELLE THERAPIE :.....	59
10- SUIVI EVOLUTIF ET PRONOSTIC	62
1. Evolution de la maladie de Crohn	62
2. Pronostic de la maladie de Crohn.....	62
PARTIE II : L'ETUDE GENETIQUE DE LA MALADIE DE CROHN	64
1. LA MALADIE DE CROHN : UN MECANISME INCONNU ET UNE ORIGINE « MULTIFACTORIELLE »	65
2. IMPORTANCE DE LA SUSCEPTIBILITE GENETIQUE DANS LA PATHOGENESE DE LA MC.....	66
3- LE GENE NOD2/CARD15 : GENE MAJEUR DE SUSCEPTIBILITE LIE A LA MC	69
3.1. La découverte du gène majeur de la maladie de Crohn	69
3-2 Localisation chromosomique et structure.....	70
3-3 Les fonctions de la protéine CARD 15/NOD2	73

4-POLYMORPHISMES DE NOD2	77
5-HETEROGENEITE EPIDEMIOLOGIQUE DES MUTATIONS SUR CARD15...	79
6-IMPORTANCE DU GENOTYPE EN PRATIQUE CLINIQUE.....	80
7-RELATION GENOTYPE-PHENOTYPE.....	81
8-LES AUTRES GENES CANDIDATS ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE DE CROHN.....	83
CONCLUSION	86
RESUMES	88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92



Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une entérocólite inflammatoire, idiopathique, granulomateuse et transmurale dont l'évolution est chronique touchant l'ensemble du tube digestif [162; 163 ; 164].

La MC a été décrite la première fois en 1932 par le docteur Crohn. Depuis, son incidence n'a cessé de s'accroître dans les pays développés et aussi actuellement dans les pays en voie de développement [172].

Son origine et sa physiopathologie sont inconnues [165; 166 ; 167 ; 168]. Si des troubles du système immunitaire semblent être la cause principale des lésions intestinales [167 ;168 ;169 ;170], d'autres facteurs, environnementaux, génétiques et vasculaires, ont aussi probablement un rôle étiologique [168 ; 169 ; 170 ;171].

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, morphologiques (en règle fournis par l'endoscopie digestive) et histologiques[164; 173]. L'âge moyen de début de la maladie de Crohn est de ± 24 ans mais la maladie peut se révéler à tout âge, depuis la première enfance jusqu'après l'âge de 70 ans [47].

La symptomatologie est en générale fruste évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission [162; 165 ; 166 ; 167 ;176], non traitée elle évolue progressivement vers l'apparition de complications graves et redoutables conduisant à la réalisation de gestes chirurgicaux invasifs [177 ; 178], d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et une prise en charge correcte.

L'objectif de notre travail est de réunir les données épidémiologiques, cliniques et évolutives de la Maladie de Crohn mais surtout de contribuer à une meilleure connaissance de la génétique de cette maladie complexe et multifactorielle.



Partie I

*Généralités sur la Maladie de
Crohn*

1. MALADIE DE CROHN : HISTORIQUE ET DISTINCTION AVEC LA RCH

La MC doit son nom à un médecin américain, le Dr Burrill B. Crohn (1884-1983). C'est en 1932, qu'il publie avec deux confrères, le Dr Ginzburg et le Dr Oppenheimer, une étude sur 14 cas d'iléites terminales («*Terminal Ileitis: A New Clinical Entity*») décrivant avec précision les lésions typiques de la pathologie. Par la suite, il fût découvert que des lésions du même type pouvaient être localisées à d'autres niveaux aboutissant à la définition actuelle de la MC [1].

La MC est une MICI qui peut toucher tous les segments du tube digestif et s'accompagne de manifestations extra-intestinales. Elle est généralement découverte chez les adultes jeunes et présente une évolution prolongée sans guérison spontanée.

Elle est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes [2] [3].

L'étiologie de la MC reste actuellement inconnue, mais de nombreux spécialistes s'accordent sur une origine multifactorielle faisant intervenir le système immunitaire, la génétique, l'environnement et la présence d'agents pathogènes [4] [5].

La MC constitue, avec la rectocolite hémorragique (RCH), la principale représentante de la famille des MICI. Il est d'ailleurs parfois difficile, lors des premières manifestations cliniques, de les différencier. En pratique, on les distingue grâce à la localisation et à la nature des lésions inflammatoires [6] :

Dans la RCH, les lésions touchent toujours le rectum et s'étendent de manière rétrograde en remontant vers le côlon. On distingue les RCH distales à l'origine de rectites (40 %) et de recto-sigmoïdites (30 %), les RCH qui atteignent l'angle droit (15 %) et les RCH pancolites localisées au niveau du rectum et sur la totalité du côlon. Les lésions sont homogènes, continues, sans laisser de territoire sain et restreintes à la muqueuse et à la sous muqueuse du tissu digestif. La limite de ces lésions est généralement bien nette [7] [8].

En revanche, la MC peut concerner tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus). Néanmoins, les lésions prédominent le plus souvent au niveau de l'iléon, du côlon et de l'anus. Dans la MC les lésions sont discontinues. Elles présentent une topographie segmentaire avec la présence d'intervalles de muqueuse saine au sein d'une zone lésée. Ces lésions hétérogènes, de formes et de profondeurs variables, sont dites transmuraux quand elles touchent la paroi digestive dans toute son épaisseur [7] [9].

2. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN :

L'augmentation de la fréquence depuis la dernière décennie fait de la MC un vrai problème de santé publique ; certes les progrès des moyens de diagnostic et sa bonne compréhension ont permis une meilleure appréciation de celle-ci et un diagnostic plus rapide.

Selon une étude européenne multicentrique, elle toucherait en moyenne 5,6 personnes supplémentaires pour 100 000 chaque année, même si cette incidence est très variable selon les régions [10]. On estime que plus de 200 000 personnes en sont atteintes dans l'Union Européenne [11].

Au Maroc, malheureusement on ne dispose pas de statistiques globales à l'heure actuelle en raison de l'absence d'un registre national des MICI. Les chiffres disponibles émanent des séries hospitalières des 4 centres hospitaliers universitaires, et rapportent quelques centaines de cas [103].

2.1. L'incidence de la maladie de Crohn

L'incidence de la maladie de Crohn depuis une quarantaine d'années dans les pays occidentaux semble liée au mode de vie, aussi bien chez les populations occidentales nord-européennes et anglo-saxonnes, que dans les populations du tiers-monde noires et d'Amérique latine.

L'incidence moyenne de la MC est évaluée à 0,7–14,6/100 000 habitants par an avec un gradient décroissant nord–sud (Figure 3) [12]. En effet, une différence d'incidence des MICI est reportée selon l'âge, la région géographique et l'époque [13].

Des études en différents endroits du monde ont montré une incidence de la maladie de Crohn plus élevée chez les Juifs, notamment Ashkénazes, avec cependant des différences géographiques marquées [14-15]. On retrouve généralement une même incidence chez les deux sexes [10], et la maladie s'étend habituellement dans une même famille.

De nombreuses études avaient suggéré une incidence plus importante de la maladie en milieu urbain qu'en milieu rural sans pouvoir tenir compte du biais causé par la localisation des centres d'étude dans les villes [14 , 16].

Depuis 1996, seules deux études épidémiologiques ont été menées [17-18]. Selon la première, la mortalité due aux MICI était inférieure sur la période observée dans les métiers manuels et d'élevage, et supérieure chez les travailleurs plus sédentaires, exerçant un métier d'intérieur [17]. La distribution de cette mortalité était pour la maladie de Crohn [17]. La seconde n'a pas mis en évidence de différence entre la prévalence de la maladie de Crohn chez les éleveurs laitiers exposés ou non des cas cliniques de paratuberculose [18].

Au Maroc, une étude réalisée au sein du service de GASTROENTÉROLOGIE DE MÉDECINE "C" du CHU Ibn-Sina sur la période allant de 2010 à 2014 , a précisé que le taux d'incidence de la MC oscillait entre 1,94 % et 3,88 % par année (voir figure 1), avec une incidence moyenne de 2010 à 2014 de l'ordre de 3,1% par année. [158]

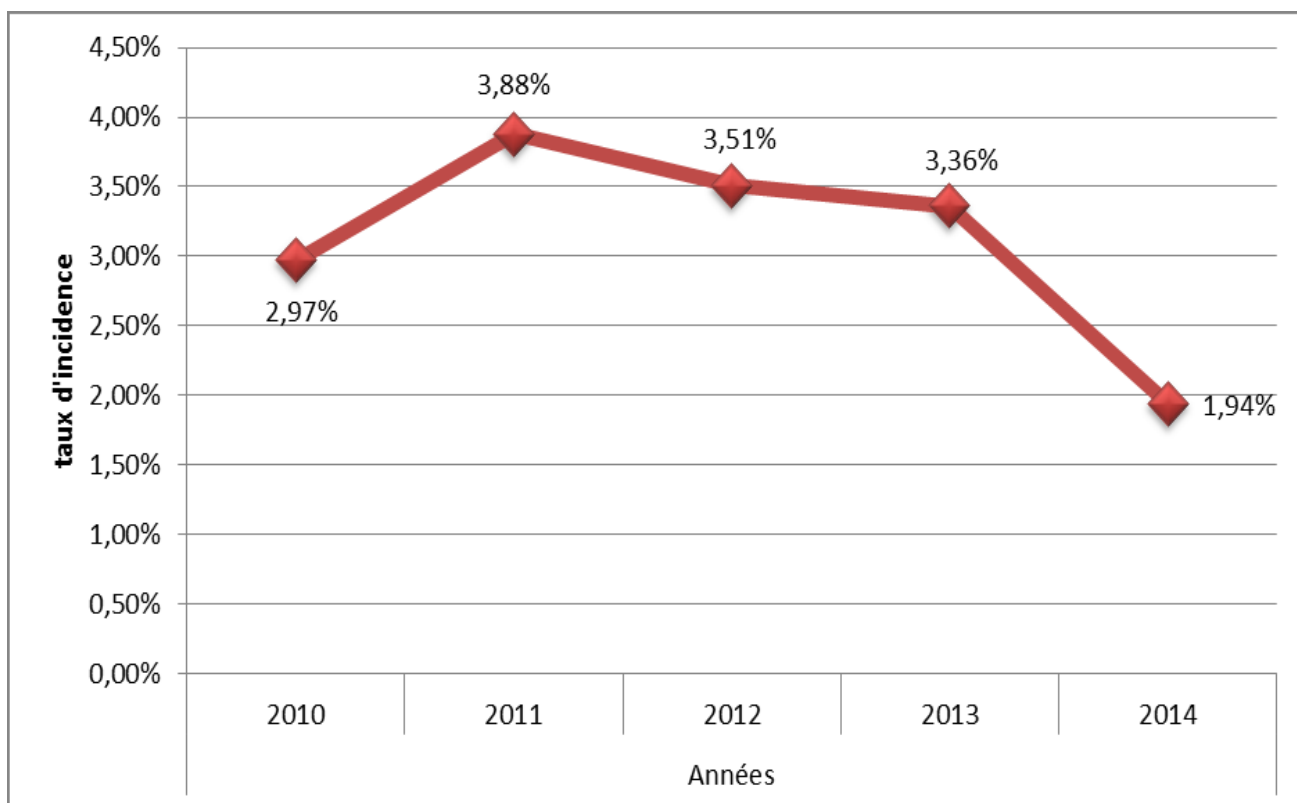


Figure n°1 : Evolution du taux d'incidence de la MC.[158]

2.2. La prévalence de la maladie de Crohn

Globalement, la prévalence de la maladie de Crohn est de 50 à 150 personnes pour 100 000 dans les pays industrialisés [19]. Elle est estimée à plus de 200 000 personnes pour l'Union Européenne [11]. Selon l'Association Nationale des colites et maladie de Crohn du Royaume-Uni, la maladie de Crohn touche une personne sur 1200 dans ce pays, soit 83 personnes pour 100 000 [20].

En 1991, elle touchait 133 personnes sur 100 000 dans la région d'Olmsted dans le Minnesota, aux Etats-Unis [21] (Figure 2).

Au Maroc, une étude réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat a estimé que parmi l'ensemble des patients hospitalisés dans ce service, 2,8% sont atteints de la maladie de Crohn [22].



Figure n° 2 : Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)

2.3 La répartition géographique de la maladie de Crohn

La distribution mondiale de la maladie dans le monde est hétérogène. Elle dessine un gradient nord sud, avec plus de cas dans les régions d'Europe et d'Amérique du nord. Cette disparité nord sud semble être liée au développement socio-économique des régions. Le nombre de cas de MC étant plus élevé dans les régions du monde les plus industrialisées.

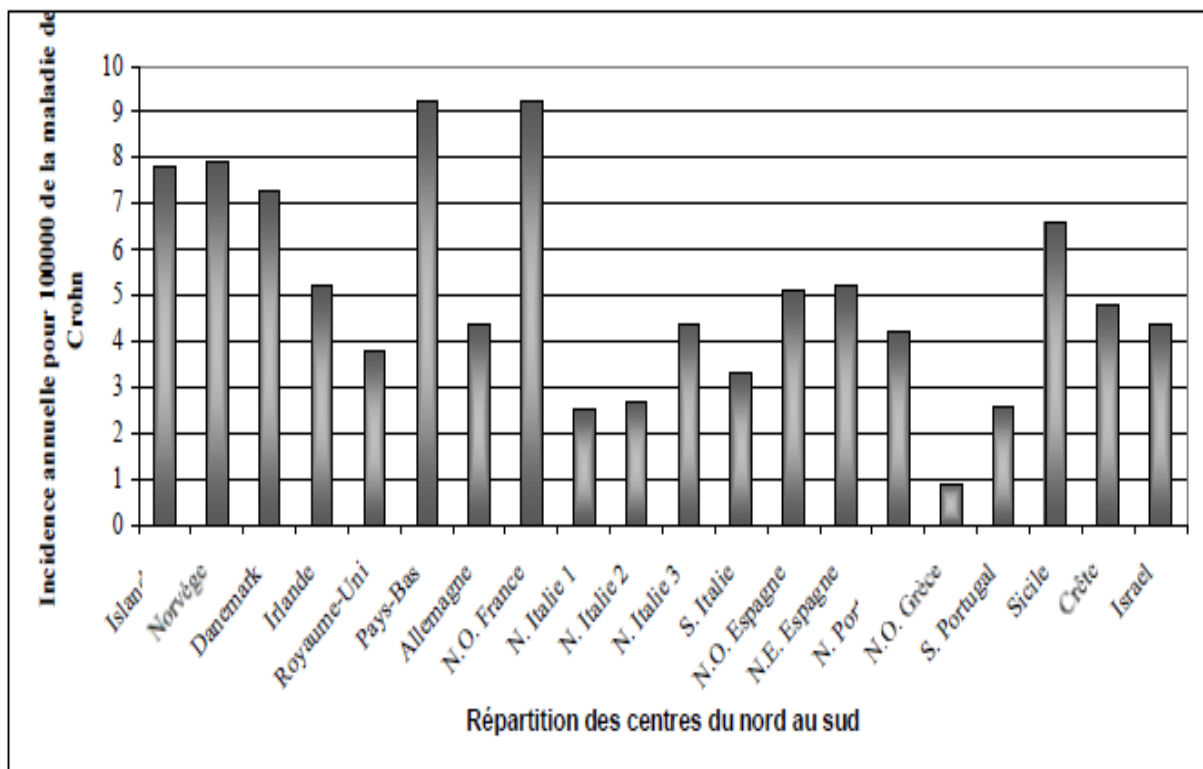


Figure n° 3 : Distribution Nord-Sud de l'incidence de la maladie de Crohn [12]

2.4. Le facteur ethnique de la maladie de Crohn

La MC touche plus fréquemment les sujets de race blanche. Les études démontrent que la population blanche de souche européenne présente plus de risque et ce quel que soit le pays. Le peuple juif, quant à lui présente un risque 3 à 8 fois plus élevé que les non-juifs en particulier chez les juifs Ashkénazes d'Europe centrale [23].

2.5. La répartition de la maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe

La maladie peut survenir à tout âge, mais le pic de fréquence est observé chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans, avec une incidence particulière aux Etats-Unis, en Angleterre et en Europe du Nord.

C'est une maladie du sujet jeune qui peut être grave, et en tant que telle, impose une prise en charge spécialisée à long terme. La plupart des personnes touchées développent la maladie avant 35 ans, le plus souvent entre 15 et 25 ans [24, 10, 23-25].

Au Maroc sur une période d'étude s'étendant de 1981 à 2014, la moyenne d'âge des malades atteints d'une MC était de 32,24 +/- 11,56 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 76 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes d'âge des hommes et des femmes ayant une MC. [158]

3. ROLE DES FACTEURS DE RISQUES ET DU SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LA MALADIE DE CROHN

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 [23].

3.1. Facteurs génétiques :

L'étude de plusieurs données épidémiologiques a permis, dans un premier temps, aux chercheurs d'émettre l'hypothèse d'une composante génétique de la maladie [4] [186].

En effet dans la MC on note :

- la présence d'un phénomène d'agrégation familiale [187], c'est-à-dire une augmentation supérieure des cas parmi les apparentés. Le risque de développer une MC pour les apparentés du premier degré (père, mère, frère, soeur, enfant) est de l'ordre de 1 à 3 % et ce même risque est 10 fois moins important pour les apparentés du deuxième degré (oncle, tante, neveu, nièce) [188],
- une concordance de la localisation et de l'évolution de la maladie entre les individus atteints, à l'intérieur d'une même famille [4],
- dans le cas des jumeaux homozygotes, un risque de développer une MC chez le deuxième jumeau de 20 à 62% selon les études [23],

- une association de la MC à d'autres pathologies génétiquement déterminées telles que la pelvi-spondylite rhumatismale, le syndrome de Turner ou encore le syndrome de Hermansky-Pudlack [4].

Par la suite, une meilleure connaissance de l'architecture du génome humain, par son séquençage, a permis la recherche et la mise en évidence de plusieurs gènes associés à la MC [186]. La réalisation d'études statistiques a abouti à la localisation chromosomique puis à l'identification de gènes de susceptibilité et à la mise en évidence de mutations.

3.2. 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 : [23]

- l'implication d'un agent infectieux spécifique persistant : 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 : 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.

3.3. Facteurs environnementaux : (Figure N° 4)

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 2ème génération chez les immigrants 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.[23]

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 [23], aucune hypothèse n'a été validée à ce jour pour expliquer cet effet ambivalent.

La maladie de Crohn survient deux fois plus souvent chez les fumeurs ; 50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic, et elle est plus sévère chez les fumeurs : les poussées sont 50 % plus fréquentes, ainsi que les complications (abcès, fistules) et le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Le tabagisme passif dans l'enfance, mais pas à l'âge adulte, pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn. [23]

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 [23,29,30].

L'implication de l'**appendicectomie** au cours de la MC reste difficile à mettre en évidence. 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. [23]

D'autres facteurs sont suggérés incriminés dans la MC, 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. [23]

Par conséquent, aucune relation causale n'a été effectivement établie entre ceux-ci et la MC [33 ,34].

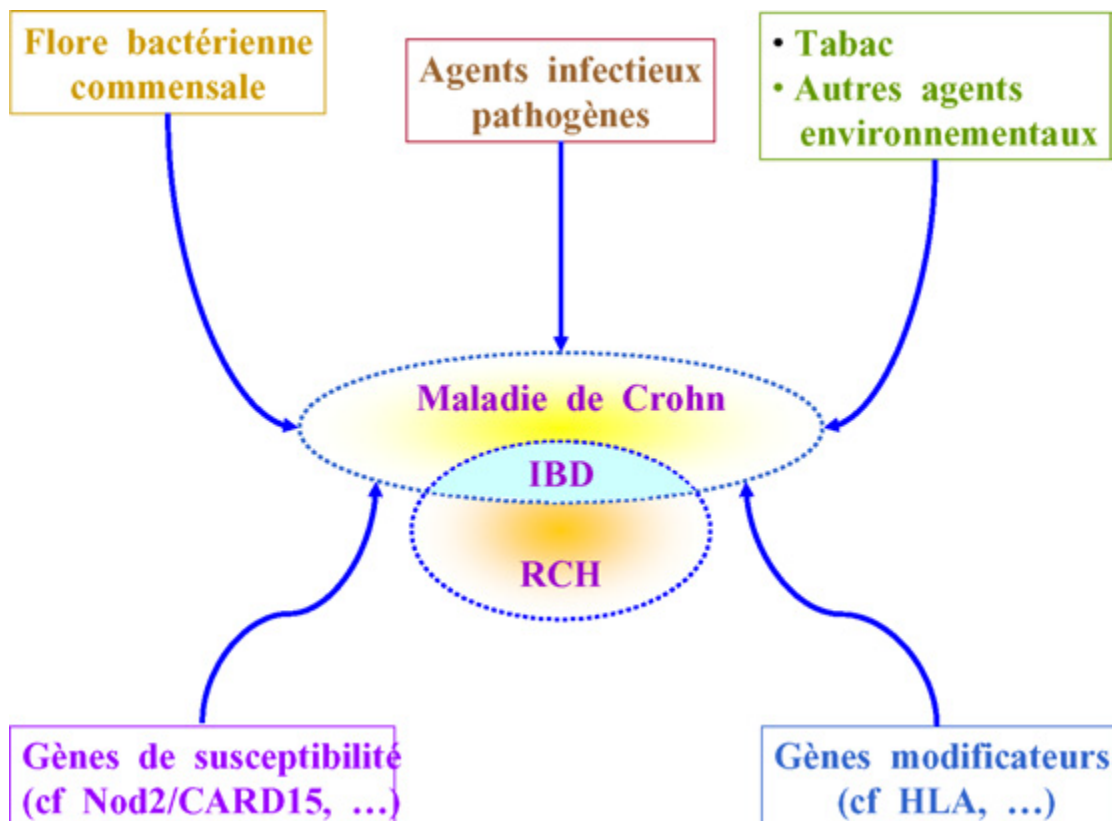


Figure n°4 : Interactions multifactorielles des maladies inflammatoires du tube digestif.[26]

Les nombreuses études d'épidémiologie et de génétique moléculaire ont démontré l'intrication de gènes de susceptibilité (gènes de prédisposition), de gènes modificateurs (gènes modulant le phénotype) et de facteurs environnementaux (tabac, agents infectieux...) dans le déclenchement et le développement de la MC.[26]

3.4 Les événements intervenant en période néonatale et durant l'enfance

❖ L'allaitement maternel

Plusieurs études concernant l'allaitement maternel et le développement de la MC ont été menées avec des résultats assez contradictoires. Mais une méta-analyse regroupant les données de 17 études a retrouvé un rôle protecteur de l'allaitement sur la survenue de la MC avec un odd-ratio (OR) de 0,45. Cependant, une autre étude, menée par EPIMAD, retrouve un effet néfaste (OR= 2,1). Cet effet serait dû à la présence de toxines dans le lait maternel ou à l'effet protecteur de l'allaitement en lui-même, qui induirait à long terme une perte de l'homéostasie immunitaire de la muqueuse intestinale de l'enfant [23,35].

❖ Les infections périnatales

Les infections périnatales sont considérées comme un facteur de risque de MICI. En effet une étude montre que les nouveau-nés ayant présenté une gastroentérite aiguë dans les jours qui ont suivi leur naissance avaient un risque plus élevé de développer une MICI [33,59]. Une autre étude cas-témoin menée par l'équipe d'Ekbom a révélé que les MICI sont plus fréquentes chez les enfants qui ont présenté des épisodes infectieux périnataux (OR=38 pour la MC) [23,35].

3.5. Les mécanismes immunitaires :

Le mécanisme responsable de l'initiation de l'inflammation chronique de l'intestin de la maladie de Crohn est encore mal élucidé [11]. On la présente généralement comme un mécanisme complexe impliquant une prédisposition polygénique et multifactorielle, un dérèglement immunologique ainsi qu'une exposition à des facteurs environnementaux. Certains gènes ont été identifiés

mais ceux-ci n'expliquent qu'une minorité des cas. Trois théories concernant le mécanisme de cette maladie sont citées actuellement [19]:

- La réaction à une infection intestinale persistante,
- L'existence d'une barrière intestinale perméable aux antigènes luminaux comme les bactéries ou les aliments ou ne se réparant pas assez rapidement,
- La perte de la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte envers des antigènes ubiquistes. Cette dernière hypothèse, qui correspond à une rupture de tolérance contre la flore bactérienne de l'intestin s'accorde bien avec le rôle actuellement reconnu de l'équilibre des cytokines et avec les observations de colites expérimentales.

Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs. De nombreuses études ont confirmé le rôle d'une stimulation constante des systèmes immunitaires muqueux et systémiques pour perpétuer la cascade inflammatoire et conduire aux lésions intestinales [11]. La réponse immunitaire innée à des composants bactériens joue un rôle dans le développement de la maladie [36,37].

Le système immunitaire local peut être assimilé à un organe sensitif en alerte, sondant et interprétant son environnement, qui doit réagir aux agents pathogènes mais pas aux antigènes alimentaires ni à ceux de la flore normale [38]. L'inflammation chronique semble résulter de l'interaction d'un stimulus antigénique microbien persistant avec des facteurs de susceptibilité à déterminisme génétique conditionnant la réponse immunitaire de l'hôte et/ou la fonction de barrière muqueuse [19].

De nombreuses études démontrent que la maladie de Crohn est la conséquence de réponses immunitaires excessives de la muqueuse intestinale en réaction à des composants de la riche microflore et aboutissant à une activité anormale des cellules immunitaires de l'hôte.

Dans la MC, on observe une diminution de sécrétion des défensines de mécanisme inconnu et dont le rôle antimicrobien est bien connu. On sait aussi que l'épithélium intestinal est assez «poreux» et qu'il existe une interaction permanente entre la flore microbienne intestinale et le système immunitaire de la muqueuse. Cet état de tolérance immunitaire commence seulement à être compris.

Dans les conditions normales, La forme normale de la protéine CARD15 intervient dans la reconnaissance de pathogènes bactériens et active la voie du facteur nucléaire NF- κ B par reconnaissance du MDP (muramyl-dipeptide qui est dérivé du peptidoglycane bactérien) [24, 15, 39].

La flore intestinale ne provoque pas de réaction inflammatoire. OGURA *et al.* [37] ont suggéré que ce processus passait par une reconnaissance du LPS par des récepteurs Toll-like, et donc que les mutations intervenaient sur la partie innée de la réponse immunitaire aux bactéries.

Par ailleurs, ce qui semble plus certain est que la maladie de Crohn soit caractérisée par une réaction immunitaire classique type T helper 1 [40-41]. En cas de déficit d'activité du gène *NOD2/CARD15*, une réaction importante de TLR2 (régulé par NOD2) aux ligands des bactéries commensales initierait au moins en partie une réaction inflammatoire. La mutation du gène *NOD2/CARD15* pourrait ainsi provoquer une susceptibilité accrue des patients la possédant envers certains microorganismes intestinaux (Figure n°5).

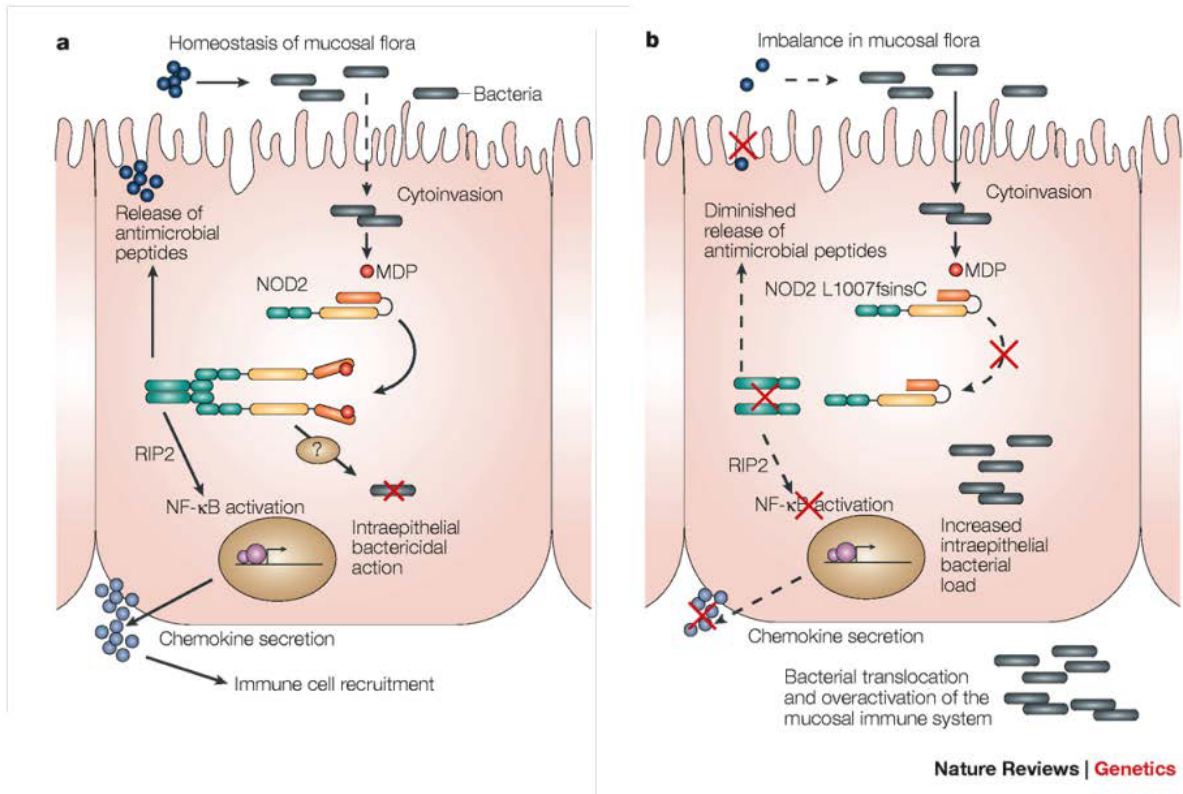


Figure n°5 : Fonction de la protéine CARD15 et la de barrière épithéliale intestinale. [160]

a- La reconnaissance intracellulaire du MDP de la paroi bactérienne par le domaine riche en leucine de CARD15.

b. Les variants CARD15 associés à la maladie de Crohn ont une réponse cellulaire épithéliale déficiente. D'après Nature Reviews Genetics 2005. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease.

Le mécanisme d'interaction précise avec MDP n'est pas encore parfaitement connu, mais, le transporteur hPepT1 permettrait le passage du MDP dans le cytoplasme.

Après interaction avec le motif MDP, CARD15 se dimérise et active par son domaine LLR toute une chaîne métabolique dont le complexe RICK kinase (RIP-like interacting CLARP kinase). L'ensemble aboutit à l'activation du complexe inhibiteur du NF- κ B ; IKKc (nuclear factor κ B inhibitor complex) ; la phosphorylation de l'inhibiteur de NF- κ B (IKK-P) provoquant l'inactivation de ce dernier et la libérant de NF- κ B. Celui-ci se dirige dans le noyau et grâce à son activité transcriptionnelle, permet l'activation de nombreux gènes pro-inflammatoires (cf. cytokines, défensines, TNFalpha).

Par ailleurs, l'activation de NOD2 aboutirait aussi au déclenchement d'une apoptose induite par la caspase 9. Par ce mécanisme, NOD2 présente une activité antibactérienne.

En effet, il a été démontré qu'une surexpression de NOD2 induit une élimination importante de *Salmonella typhimurium*. L'expression de NOD2 est augmentée dans les cellules de Paneth, qui secrètent normalement de nombreuses défensines mais dont la synthèse est déficitaire dans la MC. Par ailleurs, NOD2 modulerait TLR2.

Pour certains, l'action anti-inflammatoire de NOD2 serait la conséquence d'une limitation de l'activation de NF- κ B après stimulation bactérienne de TLR2 (qui reconnaît des lipopeptides bactériens mais aussi l'acide lipoteïchoïque présent sur les Gram-positifs).

Dans cette hypothèse, une mutation sur NOD2/CARD15 aboutirait à une hyperactivation de la voie métabolique induite par TLR2 et une inflammation. Cette hypothèse est cependant controversée (Figure 6) [42].

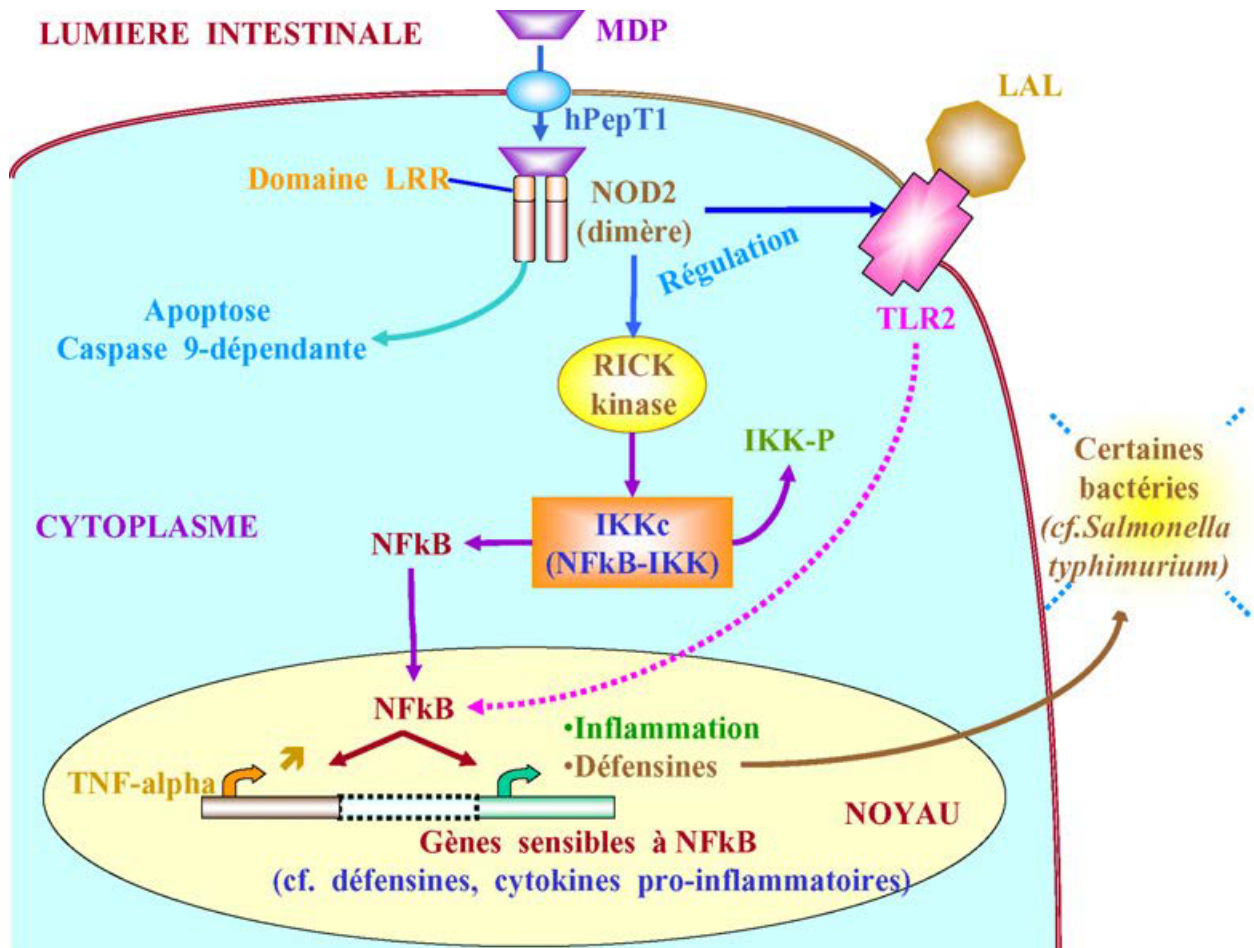


Figure n° 6 : Physiopathologie de NOD2/CARD15. [26]

Par ailleurs, des cellules spécialisées localisées à la base des cryptes de Lieberkühn dans l'intestin grêle, les cellules de Paneth, secrètent des peptides antimicrobiens dont les alphas défensines qui sont diminuées dans la MC (ce qui n'est pas le cas des autres peptides anti-infectieux secrétés par ces cellules).

Cette diminution semble liée à celle de NOD2 (par perte de fonction, conséquence des mutations) et aboutit notamment à une plus faible capacité à détruire *Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae* (phénomènes observés in vitro). Le déficit en alphadéfensine semble donc un mécanisme important dans la physiopathologie de la MC.

Certains ont émis l'hypothèse que la réponse excessive du système immunitaire serait secondaire au déficit en alphadéfensine. Cela reste encore à démontrer.

Le gène NOD2/CARD15 pourrait également jouer un autre rôle dans les cellules épithéliales intestinales, celui de permettre la destruction directe de bactéries intracellulaires [43].

En effet, ces auteurs ont montré que l'haplotype p.Leu1007fsins C était incapable de tuer les bactéries, par comparaison avec le type sauvage, suggérant un lien entre la détection et l'élimination des bactéries [44]. NOD2 a été identifié dans les cellules de Paneth de l'intestin, ce qui suggère un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire de ces cellules contre les bactéries intestinales [44]. De plus, ces éléments pourraient expliquer l'association sélective des mutations NOD2/CARD15 avec les formes iléales de la maladie de Crohn [44].

D'autres observations sont aussi à prendre en compte avant d'admettre cette théorie. Par exemple :

- La flore commensale étant en contact permanent avec le système immunitaire de la muqueuse, une croissance excessive de cette flore ne semble pas automatiquement induire une inflammation ;

- La MC au niveau de l'iléon est associée à un déficit en alphadéfensines. Mais, il n'y a pas de preuves que ce déficit existe ailleurs dans le tube digestif que les patients aient ou non une mutation dans le gène NOD2/CARD15 ;
- Il existe de nombreux modèles murins avec déficit fonctionnel des cellules de Paneth (et donc déficit en alphadéfensines et autres peptides anti-infectieux). Parmi ces modèles, existe des souris avec déficit en CFTR (canal chlore impliqué dans la mucoviscidose lorsque le gène est muté) et qui aboutit à une croissance importante de la flore intestinale. Ces souris ne développent pas de MC.

Par ailleurs, d'autres anomalies immunitaires sont observées au cours de la MC, telles que la résistance des cellules T à l'apoptose après activation et le rôle majeur de l'immunité innée.

Concernant les lymphocytes, il s'agit essentiellement d'une activation de réaction immunitaire classique des lymphocytes type T helper (Th1) [40 41, 45], les médiateurs principaux de l'inflammation étant IL-12, l'interféron gamma et le TNF- α (tumor necrosis factor) qui présente de larges propriétés biologiques. Dans le cadre de la maladie de Crohn, sa fonction la plus importante est d'agir en tant que cytokine pro-inflammatoire et régulateur de la survie cellulaire.

Ces phénomènes bien étudiés dans la MC ne permettent pas d'élucider les mécanismes inflammatoires responsables de la maladie. D'autres cytokines sont probablement en cause. Ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogénie des MICI, plus importante dans la MC.

4. MICROBIOTE INTESTINAL ET LA MALADIE DE CROHN

Le microbiote intestinal contient environ 10^{14} bactéries classées en 4 phyla bactériens : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, et Proteobacteria. Une grande partie des informations concernant cet écosystème a été générée par l'application de méthodes moléculaires visant la reconnaissance des acides nucléiques (16S ARNr) motifs moléculaires clefs de la taxonomie microbienne.[182]

Il apparaît clairement que la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont dues, chez des sujets génétiquement prédisposés, à une activation du système immunitaire muqueux intestinal inappropriée et que son stimulus est le contenu bactérien intestinal. L'évolution de l'incidence des MICI dans différentes zones géographiques souligne le rôle de facteurs d'environnement dans la pathogénie des MICI. La plupart des gènes actuellement reconnus comme impliqués dans la pathogénie des MICI (NOD2,IL-23R et ATG16L1 et IRGM) sont liés aux interactions entre les bactéries et le système immunitaire. Enfin, l'hypothèse impliquant un déficit en défensines (peptides antibactériens synthétisés dans l'intestin) dans la survenue de la MC renforce le rôle prépondérant de la barrière intestinale dans l'homéostasie intestinale.L'ensemble de ces éléments place le microbiote intestinal au centre de la pathogénie des MICI. [104]

Deux stratégies complémentaires ont été poursuivies :

- une recherche de micro-organisme « pathogène » candidat ;
- une analyse extensive du microbiote intestinal à la recherche d'un déséquilibre de composition (dysbiose). [104]

Une dysbiose, i.e. un déséquilibre entre des bactéries ‘délétères’ et ‘bénéfiques’, a été évoquée et recherchée dans les MICI. A côté des agents pathogènes classiques, le microbiote intestinal pourrait porter une pathogénicité de deux façons : par l’expansion d’espèces « pro-inflammatoires » ou par la diminution de bactéries protectrices « anti-inflammatoires ». La complexité du microbiote suggère que ces deux mécanismes pourraient contribuer à l’inflammation intestinale chronique rencontrée au cours des MICI.[182]

La topographie des lésions est un des premiers éléments évoqués pour impliquer le microbiote dans la pathogénie des MICI. L’iléon distal et le côlon représentent les segments ayant les concentrations bactériennes les plus élevées (10¹¹ à 10¹² bactéries/g de matière). Plusieurs études ont montré que la concentration de bactéries associées à la muqueuse est significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI que chez des sujets témoins. [104]

Une étude publiée par Frédéric Barbut, Francisca Joly et All en Décembre 2010, avait soulevé le rôle des bactéries dans la pathogénie des MICI et l’importance du microbiote au déclenchement de toute colite. Des expériences consistant à coloniser des souris axéniques avec une espèce bactérienne (rendant ainsi les souris monoxéniques) ont montré que les bactéries n’ont pas toutes les mêmes effets pro-inflammatoires et peuvent influencer sur le phénotype de l’entérocolite. Par exemple, chez les souris invalidées pour le gène de l’IL-10, *E. coli* induit une colite proximale alors que *Enterococcus faecalis* induit une colite distale. [104]

L’association génétique la plus clairement établie est celle du gène NOD2 avec la MC iléale. NOD2 est un senseur intracellulaire du peptidoglycane bactérien qui peut être activé par un composé bioactif minimal, le muramyl dipeptide (MDP) présent à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif ; NOD2 active les voies NFκB et MAP kinase. Une méta-analyse de 39

études a mis en évidence un odds ratio de 2,4 (IC95 % : [1,9-2,9]) pour les simples hétérozygotes et de 17,1 (IC95 %: [10,7-27,2]) pour les hétérozygotes composites et les homozygotes .Ces polymorphismes fonctionnels appuient l'hypothèse déjà ancienne que la MC résulterait d'une réponse immunitaire inadaptée au microbiote intestinal chez un hôte génétiquement prédisposé.Plusieurs travaux récents ont mis en évidence une défaillance de la barrière antibactérienne et particulièrement une dysfonction des défensines au cours de la MC.Les défensines sont des peptides antibactériens produits par les cellules de Paneth et ont un rôle majeur dans l'immunité innée de l'intestin grêle. Wehkamp et al. Ont montré que l'expression iléale des alphadéfensines (HD-5 et HD-6) est diminuée chez les patients atteints de MC iléale, et ce d'autant plus que les patients sont porteurs d'une mutation de NOD2. [104]

Une étude réalisée par Gautier Hoarau et All en Septembre 2017 qui visait à caractériser le microbiote fongique, conjointement au microbiote bactérien au cours de formes familiales de MC, avait utilisé une plateforme de séquençage à haut débit (Ion torrent PGM) pour caractériser le microbiote fécal (fongique et bactérien), échantillonné dans 9 familles multiplexes atteints de MC (20 patients, et 28 parents sains de premier degré), et 4 familles contrôles (21 individus sains non apparentés). Une étude bioinformatique a été réalisée pour analyser l'abondance, la biodiversité, et les interactions microbiennes. Les résultats avaient objectivé que le microbiote fécal des membres issus des familles multiplexes était statistiquement différent de celui des membres issus des familles contrôles. L'analyse en composante principale a montré qu'au sein des familles multiplexes, les patients MC et sujets sains apparentés partageaient un répertoire fongique commun. Les patients MC avaient en revanche un microbiote enrichi en *Candida*

tropicalis, *Escherichia coli* et en *Serratia marcescens*, et appauvri en bactéries bénéfiques (*Faecalibacterium prausnitzii*). De plus les taux d'ASCA (anticorps anti-*S. cerevisiae*), marqueur sérologique de la MC étaient corrélés à la présence de *C. tropicalis* ($p = 0,01$). Enfin, ils avaient mis en évidence une synergie entre *C. tropicalis*, *E. coli* et *S. marcescens*, suggérant une interaction microbienne in vivo pouvant participer à l'aggravation de l'inflammation intestinale. Ces données ont été validées par la suite in vitro avec un modèle de biofilm impliquant ces trois espèces. Cette étude avait conclu que dans ces formes familiales de MC, la dysbiose et les interactions microbiennes entre bactéries et champignons pourraient contribuer à l'aggravation de la réponse inflammatoire au cours de la maladie. [185]

En conclusion, des arguments convergent pour placer le microbiote intestinal au cœur de la pathogénie des MICI.

Ce microbiote est en interaction directe et indirecte avec les cellules épithéliales, les composants sécrétés de la barrière intestinale (mucus, IgA, peptides antimicrobiens, lysozyme) et le système immunitaire muqueux (cellules dendritiques, lymphocytes).

Par ailleurs, la dysbiose est un élément important puisqu'elle permet d'envisager une approche thérapeutique qui viserait à restaurer une normobiose. Nul doute que dans les années futures, une dysbiose des fonctions du microbiote fera l'objet d'une recherche intense (transcriptomique, protéomique, métabolomique bactérienne) et ouvrira de nouvelles perspectives thérapeutiques. [104]

5. SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN

La MC est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues, et plus ou moins complètes [2].

Lors des poussées, la nature des manifestations cliniques dépend de la localisation des lésions sur les différents segments du tube digestif. Les principales manifestations évocatrices de la MC sont d'ordre digestif, accompagnées de signes généraux et plus rarement de signes extra-intestinaux, diversement associés chez chaque malade [46].

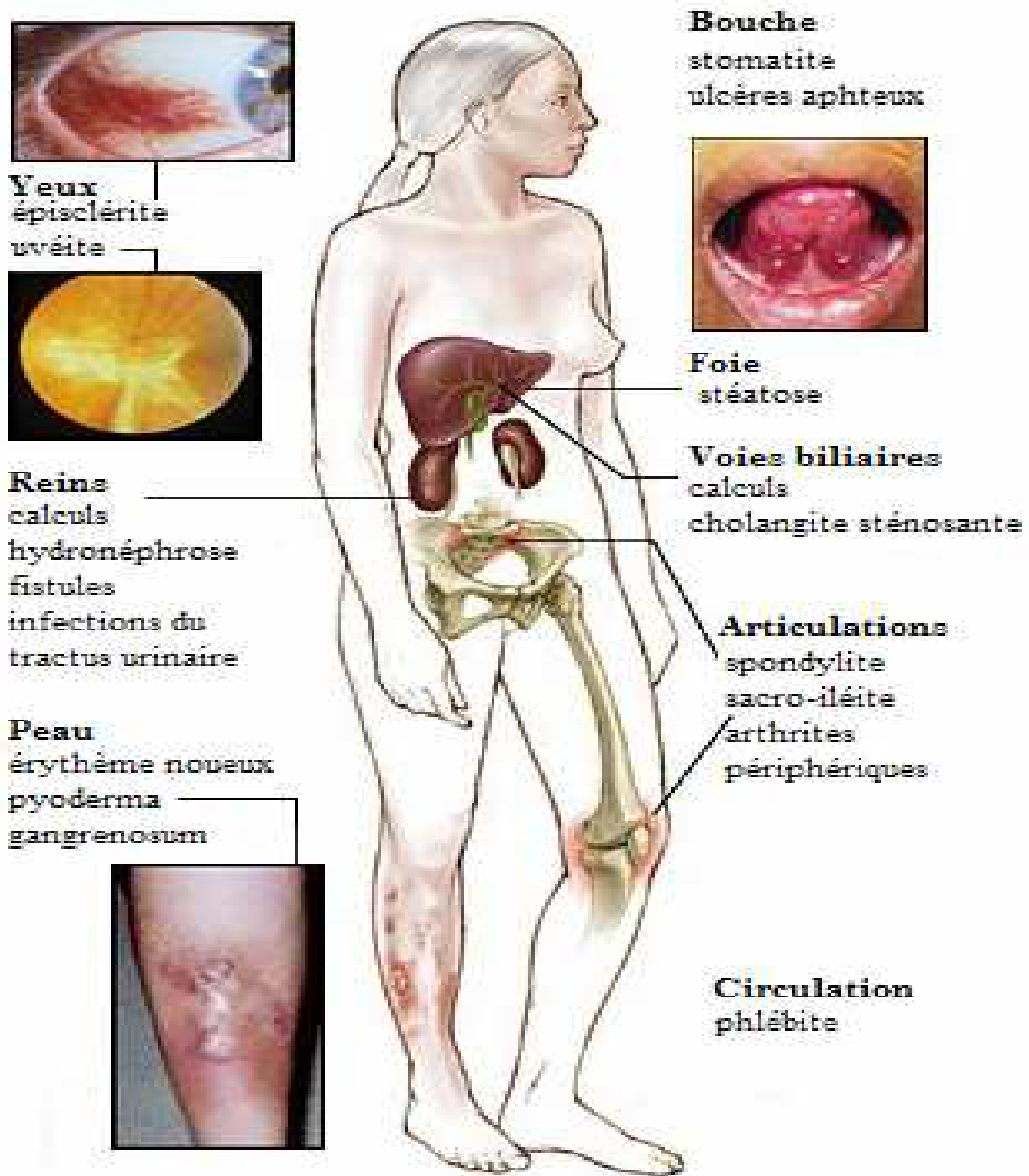


Figure n°7 : Vue d'ensemble des manifestations extra-intestinales de la maladie de Crohn [159]

A. Les manifestations générales

Une altération de l'état général accompagne souvent les poussées de la MC [5].

Elle peut se caractériser par :

- **de la fièvre**, d'intensité variable, qui est la plupart du temps le signe d'un épisode inflammatoire [48] [59],
- **une asthénie** allant d'une simple fatigabilité à l'effort jusqu'à une fatigue profonde [60],
- **une anorexie**, conséquence de la peur de l'alimentation en raison des douleurs abdominales postprandiales et de la diarrhée qu'elle déclenche [48] [59],
- **un amaigrissement** quasi constant lors des phases actives de la MC. Il résulte des restrictions alimentaires auxquelles s'ajoutent des phénomènes de malabsorption dû à l'altération de l'appareil digestif, engendrant perte de poids et carences [48] [59],
- **un retard staturo-pondéral et pubertaire** chez l'enfant et l'adolescent dû à la baisse d'appétit, aux diarrhées et à la malabsorption intestinale [61].
- **une anémie ferriprive** [62].

B. Les manifestations digestives

Les manifestations digestives sont nombreuses, associées ou isolées, en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Elles sont révélatrices de la MC dans la majorité des cas [46] [48].

La présentation clinique classique associe diarrhée et douleurs abdominales [49].

1. La diarrhée

La diarrhée est présente dans 90 % des cas. Souvent révélatrice, elle reste, en général, constante au cours de l'évolution de la maladie. La diarrhée, de nature variable, peut constituer différents tableaux.

- Une diarrhée chronique, installée insidieusement et d'évolution prolongée (plus de 10 jours), faite de 4 à 8 selles par jour, fécales, liquides, parfois sanglantes, diurnes et nocturnes. Souvent accompagnée de douleurs et d'une masse dans la fosse iliaque droite et d'un syndrome fébrile, elle peut réaliser un tableau pseudo-appendiculaire.

- Une diarrhée aiguë, plus ou moins fébrile, faite d'émissions glairo sanglantes associées à des selles liquides, des faux besoins, des épreintes et d'un ténesme. Cet ensemble évocateur d'une colite ou d'une iléo-colite est traditionnellement associé à des douleurs abdominales et d'une altération de l'état général.

- Une diarrhée chronique hydroélectrolytique de caractère moteur, sécrétoire ou exsudatif.

- Une stéatorrhée, traduisant un phénomène de malabsorption intestinal. Hors d'une résection chirurgicale, elle traduit une atteinte iléale longue ou une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle due à la stase [46] [48] [49] [50].

2. Les douleurs abdominales

A l'image de la diarrhée, les douleurs abdominales sont omniprésentes lors des poussées. De nature variable, leurs localisations sont révélatrices de la zone lésée.

- Douleurs intestinales, de type colique, en barre, subaiguës ou chroniques, elles sont associées ou non à un météorisme. Elles précèdent et sont soulagées par l'émission de selles ou de gaz.
- Douleurs de type grêlique, intermittentes, post-prandiales, péri-ombilicales ou hypogastriques. Elles sont associées à un ballonnement et à des borborygmes et elles sont soulagées par l'émission de gaz. Elles peuvent réaliser un syndrome de Koening en cas d'obstruction partielle du grêle.
- Syndrome appendiculaire, avec une douleur lancinante et fixe et la présence d'une masse au niveau de la fosse iliaque droite et de la fièvre signe une inflammation importante ou un abcès [46] [48] [49] [50].

3. Nausées, vomissements et douleurs gastriques

Les rares localisations gastro-duodénales (chez moins de 5% des malades) se caractérisent par la présence de nausées, de vomissements nauséabonds et de douleurs gastriques [51].

C. Complications digestives

Au fil du temps et suite à l'alternance entre poussées et phases de rémission, les lésions crohniennes pourront donner lieu à l'apparition de complications digestives. Ces complications résultent tantôt du caractère pénétrant des ulcérations, tantôt de l'épaississement pariétal de la paroi digestive dû à l'inflammation ou à la sclérose [48] [49].

1. Sténoses, obstructions et occlusions intestinales

La constitution d'une sténose intestinale est la complication la plus fréquente de la MC. Elle peut découler soit de l'inflammation aiguë, responsable de la formation d'un œdème, soit d'une fibrose chronique due au processus cicatriciel [50] [51] [52].

Le risque principal de la sténose est le syndrome obstructif dont la forme complète est l'occlusion [50]. On distingue :

- les sténoses inflammatoires survenant au cours d'une poussée de MC iléale, associées à un syndrome de Koenig dû à la distension de l'intestin en amont,
- les sténoses fibreuses chroniques d'une MC iléale connue depuis longtemps,
- les sténoses serrées d'une anastomose iléo-colique chirurgicale antérieure,
- les sténoses coliques.

Les sténoses d'origine inflammatoire répondent, en général, à un traitement médical alors que les sténoses cicatricielles nécessiteront une intervention chirurgicale en cas d'obstruction [50] [51] [52].

2. Les fistules intestinales

Certains patients développent des ulcérations qui pénètrent à travers l'intestin et forment des fistules en de nombreux endroits.

Ces fistules, plus souvent d'origine grêlique que colique, surviennent chez 20 à 40 % des personnes atteintes de MC [51].

On en distingue deux types :

- Les fistules internes faisant communiquer deux anses intestinales entre elles ou l'intestin avec l'arbre urinaire (en général la vessie). Elles sont alors à l'origine de pneumaturie ou de fécalurie et d'infections urinaires. Ces fistules peuvent également rejoindre les organes génitaux chez la femme (essentiellement le vagin) et sont à l'origine d'infections et d'une inflammation de la sphère gynécologique [52] [54].
- Les fistules externes ou entéro-cutanées. Elles suivent classiquement le trajet d'une cicatrice de laparotomie ou d'un drainage suite à un acte chirurgical. Plus rarement, elles s'extériorisent par l'ombilic ou le périnée [52] [54].

La constitution d'une fistule s'accompagne de douleurs, d'une altération de l'état général et de fièvre. En outre, si la fistule est mal drainée, elle peut donner lieu à la formation d'un abcès [52] [54].

3. Les abcès intestinaux

Dans la MC, les abcès intra-abdominaux surviennent chez 15 à 20 % des malades [51].

Ils peuvent plus rarement être extra-abdominaux. De survenue spontanée, ils sont le plus souvent secondaires à une fistule entérale ou colique mal drainée ou à une perforation intestinale. Ils peuvent également survenir en période post-opératoire [51] [52].

Les abcès siègent le plus souvent au niveau mésentérique et pelvien mais ils peuvent siéger au niveau rétropéritonéal, ou en intramusculaire dans le muscle abdominal ou périnéal. Ils s'accompagnent en général de signes de suppuration profonde, d'une altération de l'état général et de fièvre [51] [52].

Ces trois principales complications de la MC représentent toute la gravité de la MC.

Elles constitueront habituellement des indications chirurgicales. On considère qu'une intervention chirurgicale, pour une de ces complications, sera nécessaire chez un malade sur deux [50].

4. Autres complications intestinales

D'autres complications digestives beaucoup plus rares mais tout aussi graves peuvent survenir lors de la MC.

- La perforation intestinale constitue une urgence chirurgicale en raison des risques associés de péritonite aiguë [52].
- Les hémorragies digestives graves sont retrouvées dans les formes rectosigmoïdiennes [52] [54].

- Le risque néoplasique existe, notamment le risque de cancer du côlon, en cas d'atteinte colique importante, qui croît avec la durée de la maladie [48] [52].
- La colectasie aigue est une complication toxi-infectieuse rare qui nécessite une intervention en urgence face au risque d'évolution vers un mégacôlon toxique [52] [54].

D. Lésions ano-périnéales

Les lésions ano-périnéales (LAP) peuvent être isolées et constituer la première manifestation de la MC dans 5 à 35 % des cas. Elles peuvent apparaître en même temps que les manifestations digestives dans 10 à 20 % des cas ou encore se développer plus tardivement dans l'histoire de la maladie.

On considère que chez un patient porteur d'une MC, le risque d'apparition d'une LAP varie de 4 à 52 % selon les études. Ce risque est variable en fonction de la Localisation des manifestations intestinales et il sera d'autant plus grand que les lésions seront basses, sur le côlon et le rectum [55] [56].

Les LAP participent au même mécanisme pathologique qu'au niveau du tractus digestif.

A l'image des lésions intestinales, elles ont pour point de départ des petites ulcérations, qui seront plus ou moins creusantes et qui pourront, si elles touchent la couche musculaire, devenir très délabrantes.

En effet, en cas d'infections, ces lésions ulcérées peuvent évoluer vers un abcès ou aboutir à la formation de fistule anale réalisant un trajet à travers les muscles péri-anaux. Ces ulcérations peuvent au contraire involuer et cicatriser, engendrant un risque de sténose plus ou moins étendue.

Dans tous les cas, elles constituent un outil diagnostique majeur car elles sont très caractéristiques de la MC. Dans ce contexte, la classification de Cardiff permet une description standardisée et précise des LAP [55] [56].

Les LAP actives peuvent être, en fonction de leur localisation et de leur intensité, à l'origine de prurit, de douleurs anales, de douleurs à la défécation et d'incontinence.

Elles peuvent également avoir des répercussions sur la locomotion [57].

Ces symptômes considérés comme honteux et dégradants par les malades, ont très souvent un fort retentissement sur leur vie sociale et sexuelle.

Cette dégradation de la qualité de vie, associée à un risque de cancérisation tardive des lésions, impose une prise en charge et une surveillance régulières des LAP [55][56].

E. Les manifestations extra-digestives

La MC peut également être associée à des manifestations inflammatoires touchant d'autres organes. On parle de manifestations extra-digestives à l'origine de lésions le plus souvent articulaires, cutanées et oculaires.

Ces manifestations peuvent plus rarement toucher d'autres organes et être associées entre elles [63] [64].

Environ 25 % à 30 % des malades présenteront au moins une fois au cours de leur vie ce type de lésions. Certaines de ces manifestations peuvent même parfois représenter les premiers signes de la maladie [63] [64].

Manifestations extra-intestinales	Complications extra-intestinales
Maladies musculo-squelettiques	
Arthrite périphérique Spondylarthrite ankylosante Sacroiléite Maladie de Crohn métastatique	Ostéoporose et ostéonécrose pharmaco-induite Arthrite septique
Maladies muco-cutanées	
Erythème noueux Pyoderma gangraenosum Stomatite aphtheuse	Fissures anales Fistules Purpura. Glossite. Perte de cheveux. Perlèche. Candidoses. Mucosites / stomatites. Exanthème allergique
Maladies oculaires	
Uvéite Conjonctivite Episclérite	Kératopathie Infections opportunistes
Maladies hépatobiliaires	
Cholangite sclérosante primaire Hépatite granulomateuse	Cholélithiases Hépatite stéatosique
Maladies pancréatiques	
Pancréatite aiguë Pancréatite chronique	Pancréatite pharmaco-induite Pancréatite biliaire
Maladies vasculaires	
Thrombo-embolies	Anémie. Thrombocytose; Leucocytose. Hypercoagulation
Maladies rénales	
Protéinurie tubulaire	Lithiases rénales. Néphrite interstitielle aiguë Insuffisance rénale. Amyloïdose.
Maladies bronchopulmonaires	
Bronchite chronique Laryngotrachéite Pleurésie	Fibrose pulmonaire Pleurésie Infections opportunistes
Maladies cardiaques	
Péricardite	Péricardite
Maladies neurologiques	
Maladies démyélinisantes Névrite optique	Neuropathies périphériques Leucoencéphalopathies

Tableau 1 : Symptômes extra-intestinaux dans les MICI.

(Adapté de World Journal of Gastroenterology. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases).

En outre, ces manifestations extra-digestives ont une grande importance diagnostique.

Elles permettent d'orienter vers une MC en cas de signes digestifs non spécifiques ou, à l'inverse, de suspecter une origine intestinale en cas de manifestations périphériques.

6. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE CROHN

Le diagnostic de maladie de Crohn n'est fait que plusieurs mois ou années après les premiers symptômes [76] et, de plus, les lésions précèdent elles-mêmes ces symptômes d'une période relativement longue [25]. Le diagnostic est basé sur des critères essentiellement cliniques, endoscopiques et radiologiques, et ne dispose actuellement d'aucun traitement curatif. Le diagnostic de la MC repose sur des caractéristiques morphologiques ainsi que sur l'exclusion d'une maladie grêlique ou colique spécifique. Le diagnostic se basera essentiellement sur la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, mais surtout sur la coloscopie et la biopsie. Un diagnostic différentiel est parfois nécessaire pour éliminer d'autres pathologies intestinales. Actuellement, aucun test génétique diagnostique ou prédictif ne peut être proposé et de plus, aucune action préventive (hormis des mesures anti-tabac) ne pourrait être appliquée.

6.1. L'examen clinique de la maladie de Crohn

Des commémoratifs relatant une diarrhée et/ou des douleurs abdominales durant depuis plus de trois mois sont le premier de ces critères de diagnostic [77-78]. La présence de fistules ou d'abcès en relation avec la lésion intestinale en est un autre [78].

6.2. Les examens paracliniques de la maladie de Crohn

A- Examens biologiques

La valeur diagnostique des examens biologiques reste modeste. En effet, il n'existe aucun signe biologique spécifique de la MC. Les examens réalisés ont pour but de confirmer le caractère organique des symptômes, d'éliminer une cause infectieuse ou parasitologique et d'étudier le retentissement de la maladie [79].

1. Bilan biologique standard

- à la recherche d'une anémie, d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose,

(Une anémie est fréquente à la fois ferriprive et liée à l'inflammation chronique et peut permettre de détecter un saignement intestinal)

- à la recherche d'un syndrome inflammatoire : caractérisé par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP),
- à la recherche de carences en vitamines et en micronutriments : dosage des protides sanguins, cholestérolémie, albuminémie et bilan électrolytique (calcium, magnésium...) et dosages des oligo-éléments et des différentes vitamines [79] [80].

2. Bilans complémentaires

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

- créatinémie pour la recherche de néphropathies,
- ALAT, ASAT, gammaGT pour l'exploration initiale de la fonction hépatique
- phosphatases alcalines en cas de suspicion de cholangite sclérosante [79].

3. Examens bactériologiques et parasitologiques

Selon la présentation clinique, une coproculture ou un examen parasitologique des selles peuvent être demandé afin d'écartier une cause infectieuse ou bactériologique [79].

4. Recherche de marqueurs sérologiques

Les marqueurs sérologiques de choix des MICI sont, à ce jour, l'association ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisia*) et p-ANCA (anticorps anticytoplasmique des polynucléaires neutrophiles) [83] [82].

Les p-ANCA ont une spécificité supérieure à 88 % pour la RCH alors que les ASCA ont une spécificité supérieure à 90 % pour la MC. La valeur prédictive d'une MC en cas de résultat ASCA+/p-ANCA- est de l'ordre de 88 % [83].

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

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

La poursuite de ces recherches fait espérer la découverte d'une classification sérologique fiable qui pourrait constituer un outil diagnostique solide. Cependant à l'heure actuelle ils ne constituent qu'une aide supplémentaire parmi les faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques [83] [82].

B- L'imagerie médicale

L'exploration digestive grâce aux techniques d'imagerie médicale est indispensable pour établir le diagnostic de la MC. L'endoscopie est toujours la technique utilisée en premier lieu [83].

1. L'endoscopie

a- L'iléo-coloscopie par voie basse

L'iléo-coloscopie par voie basse avec biopsie en zones malades et zones saines est l'examen de référence pour établir le diagnostic et pour évaluer la topographie et la sévérité de la MC. Elle a pour but la recherche de lésions élémentaires de la MC iléocolique (ulcères, saignements, inflammation, sténose).

Les biopsies multiples du côlon et de l'iléon terminal sont par la suite envoyés en anatomo-pathologie à la recherche de signes histologiques (notamment de granulomes épithélioïdes) [83] [84].

Le diagnostic de MC est évoqué sur la présence de signes évocateurs d'une inflammation chronique focale ou d'extension variable dans la paroi, la présence d'anomalies des cellules de la crypte, un épaissement de la paroi. L'existence inconstante d'un granulome est un argument histologique important du diagnostic

b- L'endoscopie par voie haute

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées est recommandée à la recherche de localisations hautes de la maladie bien que la fréquence de celles-ci soit rare.[83] [84].

c- L'entéroscopie par voie haute

L'entéroscopie par voie haute n'est en général pas indiquée dans le diagnostic, en dehors de rares cas de suspicion de sténose au niveau jéjunal [83].

2. Examens radiologiques

La place des examens radiologiques dans le cadre de la MC s'est considérablement réduite suite à l'avènement de l'endoscopie.

L'imagerie abdominale avec produit de contraste recherche des signes de dilatations segmentaires de l'intestin grêle et/ou du côlon, la présence de fistules, de sténoses, des ulcérations caractéristiques de la maladie. L'échographie, le scanner et l'IRM sont des méthodes utilisées pour étudier notamment les zones non explorables par colonoscopie comme l'intestin grêle ou l'iléon.[84][85][87]

C- Tests génétiques :

Il n'existe actuellement aucune recommandation pour l'usage en pratique quotidienne de l'étude des mutations sur le gène *NOD2/CARD15* ou l'étude des gènes *OCTN1*, *OCTN2* et *DLG5*.

Actuellement, l'examen de choix dans le diagnostic de la MC reste l'endoscopie qui permet d'évaluer la topographie des lésions et d'en apprécier la sévérité. Les techniques radiologiques, hormis le transit du grêle, n'ont pas intérêt sauf dans des cas particulier (échec de l'endoscopie, sténose infranchissable).

L'entéro-scanner et l'entéro-IRM sont utiles dans l'exploration initiale du grêle et dans l'évaluation précise des complications digestives [87].

La connaissance des symptômes potentiels et la pratique d'une démarche diagnostique ciblée permettent de réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la pose du diagnostic.

Cependant, ce délai peut être très long, pouvant attendre trois ans dans certains cas.

Ceci s'explique, d'une part, par le fait que les patients consultent pour des signes qui leur semblent anodins qu'après plusieurs mois, et d'autre part, le diagnostic définitif, difficile à poser, l'est souvent tardivement après la première consultation [89].

La classification de la maladie de Crohn:

Selon les auteurs, cette classification peut être effectuée d'après le phénotype, l'activité de la maladie ou la réponse thérapeutique. Certains critères ont été établis pour différencier les phénotypes de la MC (critères de Vienne ou de Montréal) et sont basés sur l'âge d'apparition de la maladie, sa localisation et les signes cliniques (Tableau 2). Ces critères ont d'abord été évalués en 1998 à Vienne (critères de Vienne) et revus dans un second temps à Montréal (critères de Montréal).

Selon la localisation et l'intensité, le traitement diffère. L'inclusion de facteurs génétiques et sérologiques non inclus à ce jour est toujours en cours de discussion [91-92]. Selon le degré d'activité de la maladie, un index d'activité de la MC, le CDAI (Crohn's disease activity index) a été proposé. Il est basé sur les signes cliniques (état général, diarrhée, douleurs abdominales...).

Cet index n'est pas toujours corrélé à l'activité inflammatoire de la maladie au niveau du tube digestif. Il est donc nécessaire d'utiliser des indicateurs biologiques d'inflammation, tels que la CRP. Une augmentation de la CRP est associée à une MC active, observable en colonoscopie et une CRP normale est le plus souvent corrélée à une MC en rémission stable. Une CRP élevée avec une stabilité clinique apparente annonce en général la survenue d'une rechute de la MC. Selon la réponse thérapeutique.

Schématiquement, les patients sont classés selon la réponse aux corticostéroïdes en corticoïdes résistants ou dépendants.

	Vienne	Montréal
Âge de diagnostic	A1 : < 40 ans A2 : > 40 ans	A1 : < 16 ans A2 : 17 < âge < 40 ans A3 : > 40 ans:
Localisation	L1 : iléal L2 : colon L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon	L1 : iléal L2 : colon L3 : iléo-colique L4 : en amont du tiers distal de l'iléon
Intensité	B1 : non fistulissante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulissante	B1 : non fistulissante, non sténosante B2 : sténosante B3 : fistulissante P : atteinte périanale
A Montréal : L4 peut être associé à L1 à 3 en cas d'atteinte concomitante du gros intestin, P peut être associé à B1 à 3 en cas d'atteinte concomitante.		

Tableau 2 : Classifications de Vienne et de Montréal pour la MC [161]

7- LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA MALADIE DE CROHN

La maladie de Crohn est difficile à diagnostiquer car ses symptômes sont semblables à ceux d'autres maladies intestinales comme le syndrome du côlon irritable et la colite ulcéreuse [90][15], les infections du côlon dont la tuberculose intestinale et les colites induites par les médicaments[93]. Il est envisagé en fonction des situations cliniques.

7.1 La distinction entre maladie de Crohn colique et rectocolite hémorragique

Dans certains cas, il n'est pas possible de différencier la MC de son diagnostic différentiel, la RCH, également maladie inflammatoire du tube digestif restreinte au côlon, rectum et anus (Tableau 3).

	RCH	Maladie de Crohn
Localisation	Colon, rectum et anus	De la bouche à l'anus Atteinte segmentaire ou pluri-segmentaire
Lésions ana-path	Limité à la muqueuse et sous-muqueuse	Toute la paroi intestinale est atteinte (surtout la sous-muqueuse) Présence inconstante de granulomes
Clinique	Début entre 30 ans et 50 ans	Début entre 20 et 40 ans. Mais, elle peut démarrer chez l'enfant
Génétique	Pas d'association avec le gène <i>NOD2/CARD15</i>	Association avec le gène <i>NOD2/CARD15</i>
Facteurs environnementaux	Pas de relation avec le tabac	Effet aggravant du tabac
Dans 25% des cas, impossibilité de différencier RCH et maladie de Crohn, on parle de colite indéterminée.		

Tableau 3 : Différence entre la RCH et la maladie de Crohn[26]

Lorsque la différence entre ces deux maladies n'est pas possible (après colectomie et étude histologique de la pièce anatomique, [94]), on parle de colite indéterminée.

7.2 La diarrhée aiguë révélant une iléo-colite de la maladie de Crohn

Une maladie de Crohn débute dans 10 à 20% des cas de façon aiguë, du jour au lendemain, comme une gastro-entérite. Lors de la première consultation, qui intervient en général lors des 3 premiers jours de diarrhée, il n'est pas licite d'explorer la diarrhée, sauf exceptions (en particulier, si la diarrhée est cliniquement hémorragique ou si un syndrome dysentérique existe, la coloscopie est indiquée d'emblée).

Dans les autres cas, si la diarrhée persiste malgré trois jours de traitement symptomatique, il faut demander une coproculture et un examen parasitologique des selles. La présence d'hématies et/ou de leucocytes nombreux à l'examen direct des selles témoigne de l'existence d'une colite sous-jacente et indique immédiatement les examens endoscopiques. Si les examens de selles sont négatifs et que la diarrhée persiste, ou si la diarrhée persiste malgré le traitement de l'agent pathogène, le recours aux examens endoscopiques est nécessaire.

L'endoscopie doit décrire les éventuelles lésions endoscopiques iléo-coliques et faire des biopsies, en particulier en zone lésionnelle, pour analyse histologique et microbiologique. Une fois les prélèvements faits, il est licite de traiter la colite présumée infectieuse et/ou inflammatoire par une antibiothérapie empirique d'épreuve.

En cas de diarrhée chez un malade ayant séjourné en pays d'endémie amibienne, une cure de metronidazole doit être associée pour couvrir l'hypothèse amibienne, difficile à éliminer avec certitude. En étant rigoureux dans cette démarche chronologique, le clinicien pourra utiliser sereinement dans un deuxième temps les traitements anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs si le diagnostic de MICI se confirme alors que la mise en route de ces traitements pour une colite infectieuse non diagnostiquée peut avoir des conséquences dramatiques.

La confirmation du diagnostic de la maladie de Crohn peut venir de l'histologie initiale et/ou de l'évolution. Les signes histologiques ayant la meilleure valeur discriminante en faveur d'une première poussée de maladie de Crohn, sont les anomalies des glandes, la plasmocytose basale et les granulomes.

7.3. L'iléite aiguë isolée de la maladie de Crohn

Le diagnostic d'une iléite terminale isolée de début aigu fait discuter le diagnostic de première poussée de la maladie de Crohn de début aigu et les infections intestinales, en particulier à *Yersinia*, dont l'atteinte iléale terminale isolée est une forme anatomique de prédilection.

En Europe, les yersinioses sont surtout observées en Europe du Nord. Le mode de contamination principal par *Yersinia enterocolitica* est l'ingestion de porc insuffisamment cuit dans les 14 jours précédant le début de l'infection.

La consommation de lait cru et même pasteurisé (contamination secondaire du lait par le germe qui continue à se multiplier à 4 °C) est une source potentielle de cas sporadiques et de petites épidémies. Les transmissions nosocomiales, d'un individu à un autre, et par transfusion sanguine sont également possibles.

Le diagnostic de yersiniose iléale repose sur la culture de la bactérie à partir des selles et/ou des biopsies muqueuses iléales. Si ces dernières n'ont pu être faites ou sont négatives, il est théoriquement possible de faire secondairement le diagnostic par l'ascension significative (ou par un taux unique très élevé) du taux des anticorps anti-*Yersinia* O3, O9 et pseudo-tuberculosis.

L'intérêt de ce diagnostic rétrospectif est limité par l'existence de faux positifs de cette sérologie (réactivités antigéniques croisées avec d'autres bactéries) et par le fait que, les sérologies étant spécifiques des sérotypes, les 3 sérologies évoquées ci-dessus ne peuvent pas, en cas de négativité, prétendre éliminer définitivement l'hypothèse d'une iléite à *Yersinia*.

En pratique, il convient au moment de l'iléite aiguë de prescrire un traitement antibiotique par quinolones qui éradiquera l'éventuelle yersiniose en cause. Au décours de ce traitement antibiotique, si l'histologie initiale a été absente ou n'a pas été discriminante entre infection et maladie de Crohn, la persistance de lésions endoscopiques et/ou radiologiques iléales au-delà de 6 mois sera la signature que, si infection par *Yersinia* il y a eu, elle n'était pas seule en cause.

7.4. Le Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn avec la tuberculose

Fréquente au début du vingtième siècle, la tuberculose intestinale est devenue, au milieu du vingtième siècle, rare dans les pays développés, du fait de l'apparition des traitements antituberculeux, et de la diminution progressive des contaminations par *Mycobacterium bovis* (pasteurisation du lait, contrôles vétérinaires).

La réascension actuelle de l'incidence de la maladie dans les pays développés, en particulier en milieu urbain, est liée notamment à la pandémie par le VIH et à l'émergence de bacilles multi résistants chez les personnes démunies non observantes au traitement. *Mycobacterium tuberculosis hominis* est presque toujours en cause.

La contamination intestinale tuberculeuse peut se faire par 4 voies :

- Hématogène à partir d'une tuberculose pulmonaire active ;
- Passage par déglutition de germes dans le tractus digestif à partir d'une tuberculose pulmonaire active ;
- Alimentaire (rare, lait non pasteurisé) ;
- Atteinte par contigüité à partir d'un organe de voisinage lésé.

Une fois présentes dans l'intestin, les mycobactéries résidents préférentiellement dans la sous-muqueuse. La région iléo-caecale est le site électif des atteintes tuberculeuses intestinales. Les localisations tuberculeuses coliques segmentaires uniques ou multifocales, ne comportant pas une atteinte iléo-caecale associée, représentent 10 à 25% des cas de tuberculose intestinale. Ce sont elles qui posent parfois les problèmes diagnostiques les plus difficiles. Le tableau clinique de tuberculose colique comporte presque toujours des douleurs abdominales.

L'altération de l'état général est habituelle. La diarrhée, parfois hémorragique, est inconstante surtout dans les formes iléo-coliques droites. La fièvre est fréquente. Une masse de la fosse iliaque droite est palpée jusqu'à une fois sur deux. Le tableau digestif est associé à une tuberculose pulmonaire active dans 20% des cas environ, plus rarement à une atteinte péritonéale avec ascite. L'intradermoréaction à la tuberculine est positive dans 70 à 80 % des cas.

La tuberculose intestinale peut donc représenter un piège diagnostique différentiel redoutable avec la maladie de Crohn quand l'infection ne survient pas sur un terrain à risque avéré (migrant récent, malade dénutri et/ou immunodéprimé, notion de contagé récent) et quand elle n'est pas associée à une tuberculose pulmonaire active (cas le plus fréquent).

Elle peut mimer macroscopiquement à tous les étages du tube digestif l'ensemble des lésions de la maladie de Crohn. Les arguments de certitude du diagnostic de tuberculose intestinale (bacilles acido-alcool-résistants) à l'examen direct des biopsies sont presque toujours absents au moment du diagnostic initial.

Les cultures de biopsies intestinales sur milieu de Lowenstein sont positives tardivement et au mieux dans 40% des cas ; la valeur diagnostique de la réaction par chaîne en polymérase à partir des biopsies intestinales n'est pas encore établie. Il faut donc s'aider :

- Des caractères histologiques fins des granulomes, présents environ une fois sur deux dans la tuberculose intestinale et contenant du caséum (signe spécifique).
- Des granulomes tuberculeux sont typiquement plus gros que ceux de la maladie de Crohn, siègent essentiellement sous les ulcérations, sont volontiers confluent et sont absents en zone muqueuse non inflammatoire ;
- Des arguments indirects de contexte (Contagé, intradermoréaction à la tuberculine, atteinte pulmonaire séquellaire ou active) ;
- De la positivité du *Quantiféron*, test peu sensible mais très spécifique de la présence de *Mycobacterium hominis* vivant dans l'organisme (tuberculose latente ou avérée).

En cas de doute diagnostique persistant, un traitement d'épreuve antituberculeux est justifié.

7.5. Le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn avec la colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse cause des ulcères, une inflammation diffuse de la seule muqueuse du gros intestin, et implique le rectum dans 95% des cas [90]. Dans la colite ulcéreuse, la diarrhée s'accompagne de saignements rectaux, de mucus, d'urgences fécales, de ténésme et de crampes dans le quadrant abdominal inférieur gauche soulagées par la défécation.

Les formes légères ou modérées sont accompagnées d'une fièvre peu intense, d'anémie et d'hypo-albuminémie. Les formes sévères sont caractérisées par plus de six mouvements intestinaux hémorragiques par jour, conduisant à une anémie, une hypo-volémie, une tachycardie, et une hypo-albuminémie. Douleur et sensibilité abdominales sont généralement aussi présentes [14].

7.6. Les autres diagnostics différentiels de la maladie de Crohn

En cas de lésions suspendues ulcérées de l'intestin grêle, les techniques modernes d'imagerie (entéro-IRM) et d'endoscopie (entérocopie double ballon, vidéocapsule) permettent maintenant le plus souvent de faire la distinction entre des lésions inflammatoires de la maladie de Crohn et des lésions néoplasiques ulcérées (adénocarcinome, lymphome).

Il peut être difficile dans certains cas de distinguer la maladie de Crohn d'autres maladies inflammatoires chroniques: maladie de Behçet, autres vascularités, maladies granulomateuses chroniques caractérisées par un déficit fonctionnel congénital des cellules phagocytaires.

8. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La maladie de Crohn ayant un impact physique, psychologique et social sur le patient, il importe pour sa bonne gestion à long terme de prendre en compte le traitement, l'information et le soutien psychologique des patients [62]. Le traitement de la maladie de Crohn dépend essentiellement de la sévérité de la maladie, de sa localisation, des complications et de la réponse aux précédentes thérapeutiques.

La stratégie mise en place doit viser à augmenter la durée de vie du patient, à diminuer la durée et l'intensité de sa maladie en contrôlant l'inflammation et en traitant les symptômes, de corriger les déficiences nutritives, à lui éviter les complications, et à lui permettre de conserver une qualité de vie aussi proche de la normale que possible [99].

Le traitement symptomatique comprend des anti-diarrhéiques, des spasmolytiques, des pansements intestinaux et une alimentation sans résidus. Le suivi diététique et nutritionnel est important pour limiter les intolérances alimentaires et palier à une malnutrition.

Durant les phases actives de la maladie une alimentation entérale liquide est utilisée, faisant place à une alimentation parentérale totale temporaire dans les formes graves.

Le traitement conventionnel implique en première approche les aminosalicylés qui diminuent l'inflammation intestinale. Dans les formes sévères, l'inflammation peut être contrôlée par des corticostéroïdes [100].

Etant donné l'apparition d'effets secondaires et de cortico-dépendance, les corticostéroïdes sont prescrits pour une période courte et pas en traitement d'entretien. En cas de cortico-résistance, cortico-dépendance ou de formes fistulisantes, un traitement par immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate) peut être envisagé.

Depuis une dizaine d'années, les thérapies biologiques telles que des antagonistes et anticorps dirigés contre des interleukines ou contre le « tumor necrosis factor alpha » (TNF α) sont testées dans le cadre d'études randomisées.

Actuellement, seul l'Infliximab (IFX) (un anticorps chimérique anti-TNFalpha) est utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn active et réfractaire à d'autres traitements et dans les formes fistulisantes [101].

Deux autres anti-TNF, l'adalimumab et le certolizumab pegol sont proches de la commercialisation. Seule une étude publiée par Vermeire et al. a montré qu'au cours de la MC les sujets homozygotes, hétérozygotes simples ou composites et les sujets ne présentant aucune mutation, avait une réponse similaire au traitement par anticorps monoclonal anti TNF-alpha [102].

Le traitement chirurgical est proposé en cas d'échec du traitement médical et en présence de complications chroniques ou aiguës (perforations). Des antibiotiques tels que le metronidazole ou la ciprofloxacine sont efficaces dans les localisations ano-périnéales de la MC.

Une prise en charge psychologique doit être systématiquement envisagée, même si elle n'est pas toujours acceptée et par conséquent suivie

9-LE MICROBIOTE FECAL, UNE NOUVELLE THERAPIE :

La transplantation de microbiotes fécaux (FMT : *Fecal microbiota transplantation*) désigne l'infusion d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu. L'objectif de la FMT est de restaurer une écologie microbienne adaptée au cours de maladies où le microbiote a été déséquilibré. La démonstration formelle de l'efficacité de la FMT dans l'infection à *Clostridium difficile* a favorisé son développement dans de nouvelles indications comme les maladies métaboliques ou inflammatoires. Cependant, les protocoles et l'efficacité de la FMT rapportés dans la littérature diffèrent. Les données actuelles rapportent une tolérance excellente, ses indications devraient donc se multiplier, nécessitant d'établir des recommandations pour encadrer la sélection des donneurs et homogénéiser la technique de préparation. [183]

Ainsi la FMT a suscité de l'intérêt en tant que nouvelle option de traitement pour les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI). Alors que les publications décrivant la FMT comme thérapie pour les Maladies inflammatoires de l'intestin ont plus que doublé depuis 2012, les recherches qui étudient l'efficacité du traitement de la FMT ont été rares. Une étude a été réalisée par Ruben J. Colman et David T. Rubin en Décembre 2014, pour évaluer l'efficacité de la FMT en tant que traitement pour les patients atteints de Maladies inflammatoires de l'intestin. [105] pour ce faire une recherche systématique de la littérature a été effectuée jusqu'en mai 2014. Les critères d'inclusion exigeaient que la FMT soit l'agent thérapeutique principal. La rémission clinique et / ou la cicatrisation des muqueuses ont été définies comme des résultats primaires. Les études ont été exclues si elles ne mentionnaient pas les résultats cliniques ou si elles incluait

des patients infectés. Les résultats avaient objectivé que dix-huit études (9 études de cohorte, 8 études de cas et 1 essai contrôlé randomisé) ont été incluses. 122 patients ont été décrits (79 colite ulcéreuse (CU), 39 la maladie de Crohn (MC), 4 IBD non classés). Dans l'ensemble, 45% (54/119) des patients ont obtenu une Rémission Clinique pendant le suivi. Parmi les études de cohorte, la proportion de patients ayant obtenu une Rémission Clinique était de 36,2% avec un risque modéré d'hétérogénéité. Les analyses de sous-groupes ont démontré une estimation groupée de la rémission clinique de 22% pour la CU et 60,5% pour la MC. Cette étude avait conclu que la FMT est un traitement sûr mais d'efficacité variable pour les Maladies Inflammatoires de l'intestin. Plus d'essais contrôlés randomisés sont nécessaires et devraient étudier la fréquence de l'administration de la FMT, la sélection des donneurs et la standardisation de l'analyse du microbiote. [105]

Avec les recherches en cours, il pourrait être possible de prendre en charge des patients atteints de la maladie de Crohn avec des thérapies de restauration microbienne en plus du traitement conventionnel immunosuppresseur. Les étapes potentielles pour adapter la thérapie pour ces patients incluent le séquençage complet du gène de l'hôte et le séquençage du microbiome des selles et des muqueuses associées. Ainsi de nouvelles technologies et les données disponibles vont permettre de déchiffrer les changements dysbiotiques dans le microbiome de l'hôte, et calculer les déficits ou l'excès de taxons microbiens (bactériens, viraux ou fongiques); ainsi traiter les patients avec des consortiums microbiens définis scientifiquement ou avec des selles de donateurs spécifiques[184].(Figure n°8)

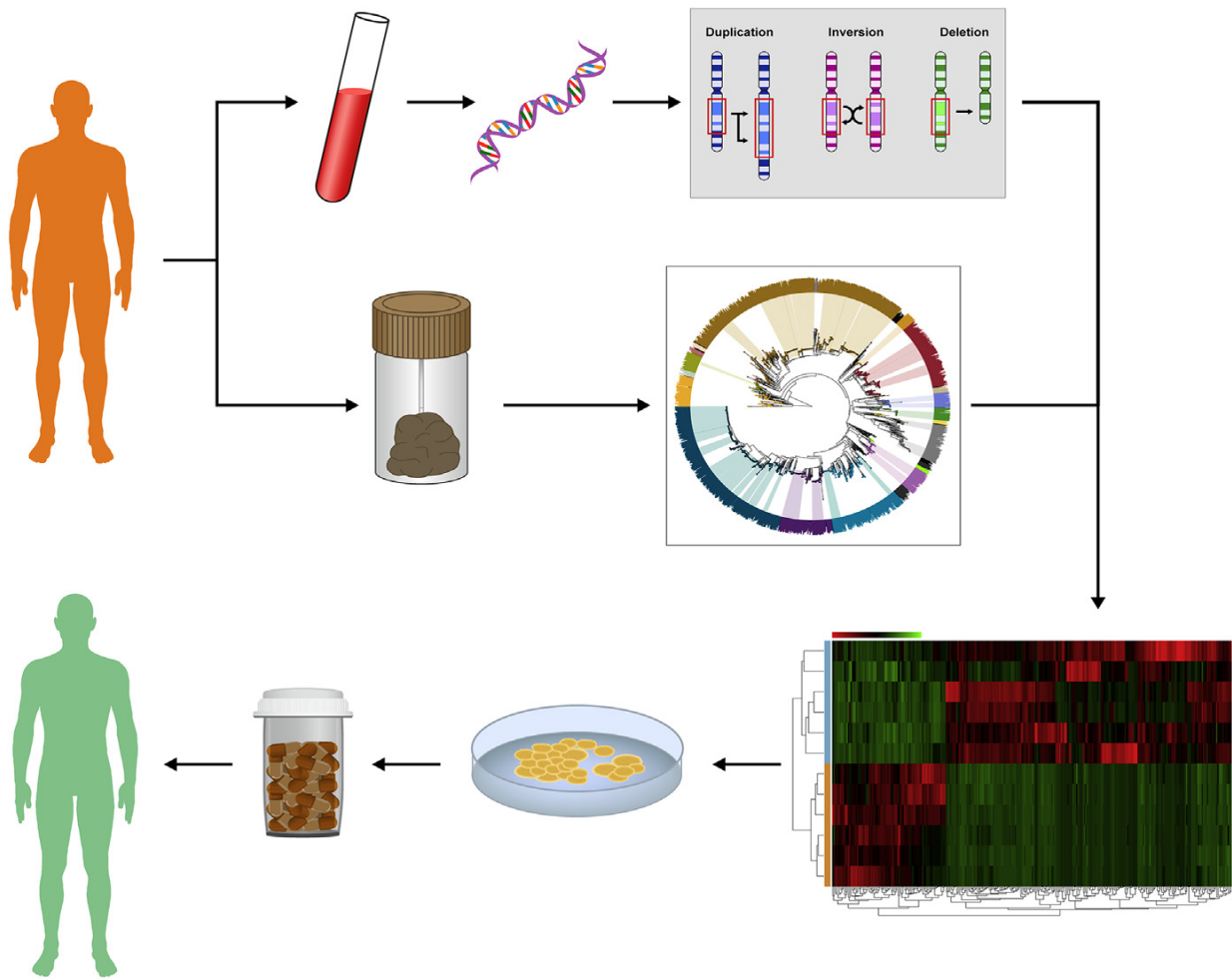


Figure n°8 : Une approche thérapeutique individuelle pour la FMT dans la maladie de Crohn[184]

10- SUIVI EVOLUTIF ET PRONOSTIC

1. Evolution de la maladie de Crohn

L'évolution de la MC se fait habituellement par poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes. Dans de rares cas, cette évolution pourra se faire sur un mode continu chronique actif [96].

L'évolution et la gravité de la MC sont très variables d'un malade à l'autre et, chez le même malade, d'une phase évolutive à l'autre [96]. L'évolution de la MC est extrêmement difficile à schématiser. Elle dépendra essentiellement de la localisation des lésions à l'origine des différents symptômes et des différentes complications possibles.

Malgré l'absence de critères prédictifs, on observe en général deux schémas opposés :

- une évolution rapide et grave imposant une chirurgie rapide avec un risque important de récurrence,
- une évolution lente, où la chirurgie n'est nécessaire qu'après un long délai, et qui présente un risque de récurrences post- opératoires plus tardives [97].

2. Pronostic de la maladie de Crohn

La MC est une maladie où il n'existe pas, à ce jour, de traitement curateur et seuls 10 % des patients présenteront une rémission clinique prolongée en l'absence de traitement [98].

La MC reste donc une maladie chronique invalidante et destructrice. Les retentissements sur la vie quotidienne des malades seront variables, mais, en raison de son évolution imprévisible, prolongée et récidivante, elle constitue souvent un facteur d'handicap à long terme, avec des répercussions sur la vie socioéconomique, professionnelle et familiale des malades [97] [98].

De ce fait, de nombreuses inquiétudes sont rapportées par les malades avec, en tête, l'incertitude de l'avenir induite par le caractère imprévisible de la maladie et la peur de l'opération et de la stomie digestive [95].

La progressivité des lésions anatomiques peut conduire au développement de complications non accessibles au traitement médical, conduisant à un traitement chirurgical. La probabilité de recours à la chirurgie est de 40 à 55 %.

La chirurgie ne guérissant pas la maladie, la récurrence surviendra plus ou moins tard avec un risque évalué à 30 % d'une nouvelle opération dans les dix années qui suivent. Le risque de stomie définitive est d'environ 10 % après 20 ans d'évolution [96].

Enfin, on considère que l'espérance de vie des malades est légèrement diminuée dans la MC. Ceci s'explique principalement par un tabagisme plus fréquent que dans la population générale et par l'augmentation du risque de cancer [96] [98].



Partie II :

*L'étude génétique de la maladie
de Crohn*

1. LA MALADIE DE CROHN : UN MECANISME INCONNU ET UNE ORIGINE « MULTIFACTORIELLE »

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale, d'origine multifactorielle, impliquant potentiellement une dérégulation de la réaction immunitaire muqueuse vis-à-vis d'un microbiote intestinal déséquilibré sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques.[185]

En effet la physiopathologie de la MC s'articule autour de trois acteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire dérégulée conduisant à l'inflammation et aux lésions. Les variations épidémiologiques observées dans le temps (incidence, prévalence) et dans l'espace suggèrent l'intervention de facteurs de risque environnementaux, mais seuls le rôle du tabac et de l'appendicectomie sont établis. Les études chez les jumeaux et l'existence de formes familiales ont souligné l'importance des facteurs de risque génétiques. Depuis la découverte du gène *NOD2/CARD15*, impliqué entre autres, dans la réponse immunitaire innée et l'élimination des bactéries (autophagie) débouchant sur de nouvelles hypothèses physiopathologiques dont l'élément clé est la microflore intestinale. Une modification de celle-ci parallèlement aux modifications du mode de vie en rapport avec la modernisation de nos sociétés, pourrait expliquer en partie l'influence de l'environnement. [23]

Les facteurs génétiques (voir infra) et environnementaux jouent clairement un rôle dans la MC.

2. IMPORTANCE DE LA SUSCEPTIBILITE GENETIQUE DANS LA PATHOGENESE DE LA MC

Le rôle du terrain génétique a été mis en évidence lors d'études sur des jumeaux. Les études ont montré que le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes (« les vrais jumeaux ») était de 36 % alors qu'il n'était que de 4% chez les jumeaux dizygotes . Ces études ont montré non seulement l'intervention de facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie mais aussi dans le phénotype de celle-ci. Ces résultats ont été confirmés dans des études de prévalence dans des familles avec maladie de Crohn. [109]

Selon l'origine géographique ou ethnique, entre 2 et 22 % des patients ont un membre apparenté au premier degré atteint de MC. Ces différents travaux permettent de retrouver deux facteurs :

- un risque accru de développer une MC chez des apparentés d'un patient atteint de MC (le risque étant plus grand pour la fratrie) ;
- plus la MC débute à un âge jeune, plus la contribution génétique au développement de la maladie est importante ;

Il existe des formes familiales de MC (8 à 40 % selon les études), le risque relatif (RR) de développer une MC étant de 10 pour un apparenté au premier degré.

L'ensemble de ces données démontre l'importance du fond génétique dans le développement de la maladie de Crohn. Par ailleurs, ces données ont amené à rechercher des gènes impliqués dans cette pathologie. La stratégie classique d'analyse de liaison à l'aide de marqueurs moléculaires du génome a permis de localiser de nombreux loci impliqués dans les maladies inflammatoires du tube digestif, ces techniques contribuant à la recherche de gènes impliqués non seulement dans la MC, mais aussi dans la RCH. [109]

Ces loci répartis dans l'ensemble du génome ont été appelés IBD (inflammatory bowel disease) suivi d'un numéro (de 1 à 19) (Tableau 4). Certains de ces loci sont spécifiques de la MC (cf. IBD1 sur le chromosome 16, chr16q, Omim 266600), d'autres de la RCH (cf. IBD2 sur le chromosome 12, chr 12q, Omim 601458) ou aux maladies inflammatoires du tube digestif en général (IBD3 sur le chromosome 6, chr 6p, Omim 604519).

Ces études de localisation sur le génome humain démontrent que la MC et la RCH sont des maladies polygéniques partageant aussi certains facteurs de risque génétiques (Figure n9).

D'autres travaux ont montré le rôle joué par l'environnement sur ces maladies (par exemple, le tabac). Les maladies inflammatoires du tube digestif sont donc des maladies multifactorielles. [109]

Locus IBD	Chromosome	Gènes identifiés (exemples de gènes dans le locus)	Pathologie
IBD1	16q13	<i>NOD2-CARD15</i>	Maladie de Crohn
IBD2	12q14	Inconnu (<i>VDR, STAT6, MMP18, b2-intégrine</i>)	Rectocolite hémorragique
IBD3	6p	Inconnu (<i>HLA, TNF</i>)	Maladie inflammatoire du TD
IBD4	14q11-12	Inconnu (<i>TCR, LTB4 récepteur</i>)	Maladie de Crohn
IBD5	5q31-33	<i>SLC22A4/5</i>	Maladie de Crohn
IBD6	19p13	Inconnu (<i>ICAM1, C3, TBXA2</i>)	Maladie inflammatoire du TD
IBD7	1p36	Inconnue (Famille des récepteurs au TNF)	Maladie inflammatoire du TD
IBD8	16p12	Inconnu	Maladie de Crohn
IBD9	3p26	Inconnu (<i>CCR5, CCR9, hMLH1</i>)	Maladie inflammatoire du TD
	10q23	<i>DLG5</i>	Maladie inflammatoire du TD

Tableau 4 : principaux loci associés aux MICI [26]

Séquence possible d'apparition d'une MICI à partir des données épidémiologiques

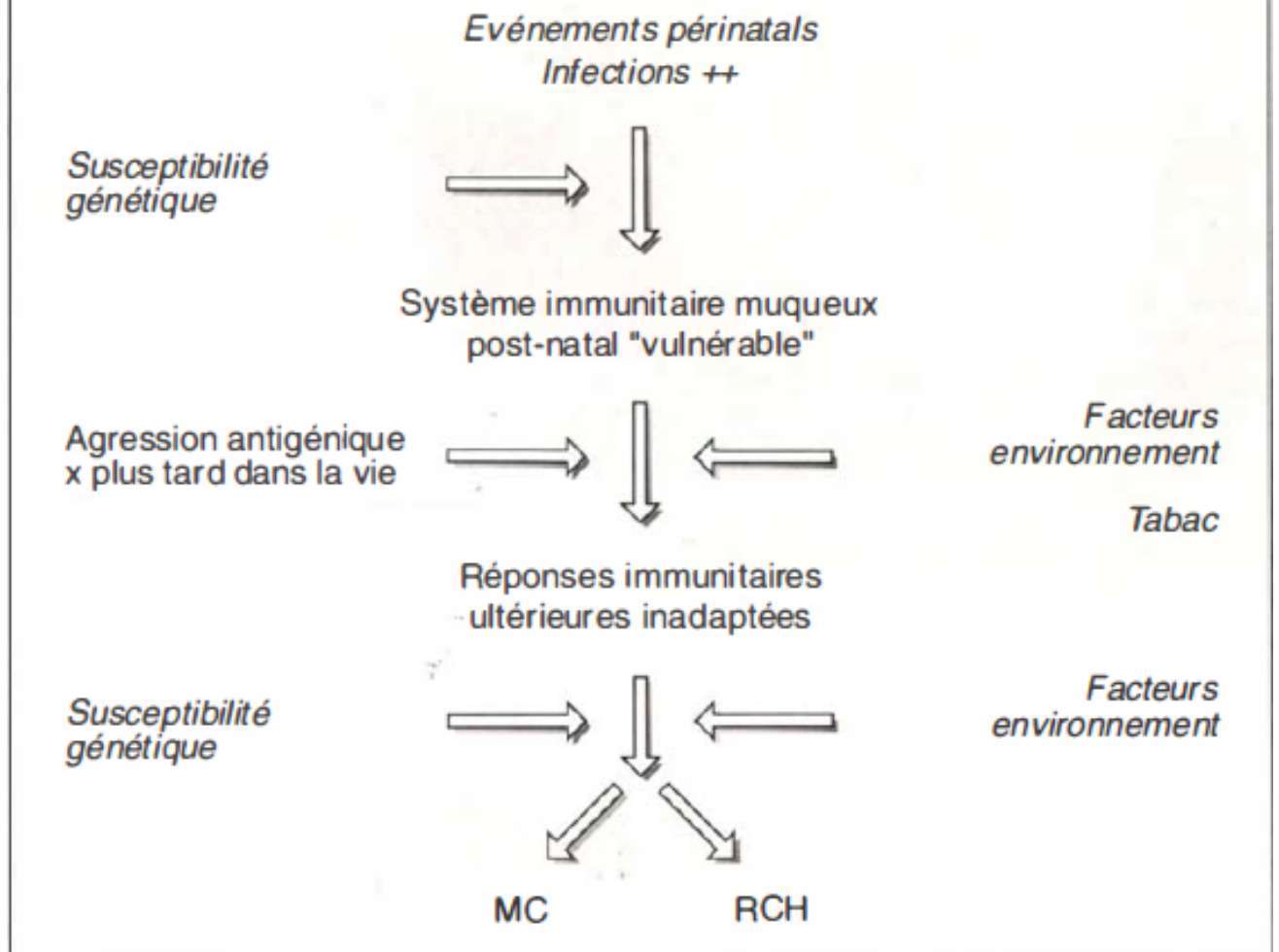


Figure 9. Séquence possible de l'apparition d'une maladie inflammatoire cryptogénétique de l'intestin à partir des données épidémiologiques.[106]

3- LE GENE NOD2/CARD15 : GENE MAJEUR DE SUSCEPTIBILITE LIE A LA MC

3.1. La découverte du gène majeur de la maladie de Crohn

La première étude « génome entier » pour la maladie de Crohn a été effectuée par Hugot *et al.* en 1996, mettant en évidence une association entre une région péri-centromérique du chromosome 16 (IBD1) et la maladie de Crohn [36].

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, Omim 266600) [36].

Cette association fut ensuite confirmée par une large étude européenne [110].

Cette découverte fut la première confirmation moléculaire d'une contribution génétique à la MC. De nombreuses études ont, par après, largement validé cette association qui est spécifique de la MC [110-111].

Une étude plus fine de la région [4] ainsi qu'une étude d'un gène localisé dans cette région et codant pour une protéine pouvant être impliquée dans la reconnaissance bactérienne [37] ont permis d'identifier le premier gène prédisposant à la MC : *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain 2), rebaptisé par la suite : *CARD15* (caspase recruitment domain-containing protein 15), gène de susceptibilité pour la maladie de Crohn.

Depuis la découverte du premier gène de susceptibilité de la maladie de Crohn, *NOD2/CARD15* en 2001, plus de trente différents gènes de susceptibilité ayant potentiellement un effet biologique ont été répertoriés à ce jour [112,113].

La maladie de Crohn est une maladie multigénique complexe. Par ailleurs, il existe trois catégories différentes de gènes de susceptibilité pour la maladie de Crohn :

- Des gènes qui codent pour des molécules du système immunitaire inné
- Des gènes qui codent pour des molécules impliquées dans la fonction de la barrière intestinale
- Des gènes qui codent pour des molécules impliquées dans la régulation des réponses inflammatoires adaptatives.

Le gène *NOD2/CARD15* est à ce jour le facteur génétique le plus étudié. La protéine NOD2 ou CARD15 fait partie d'une famille de protides intracellulaires, la famille des NOD qui est impliquée dans la reconnaissance des structures bactériennes et joue ainsi un rôle clé dans le système immunitaire inné [114].

3-2 Localisation chromosomique et structure

Le gène *NOD2* est situé en 16q12, dans la région péricentromérique du chromosome 16 (locus IBD-1) [115]. *NOD2* code une protéine intracytoplasmique de 1040 acides aminés.(figure n°10)

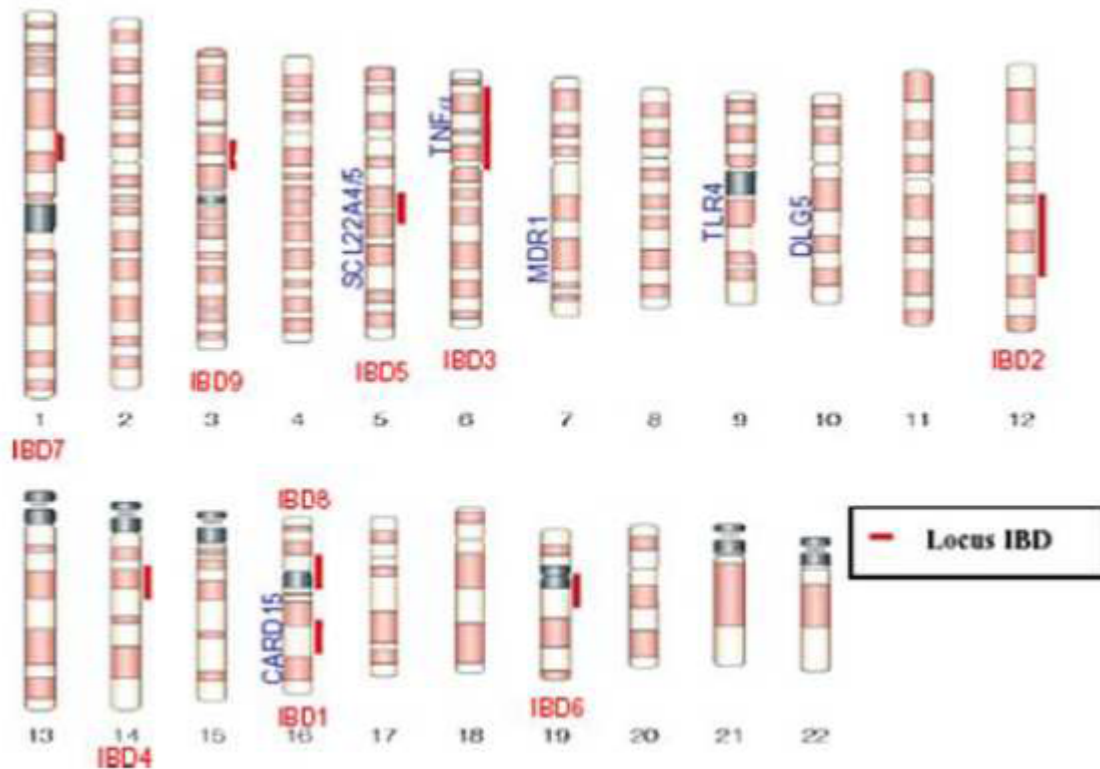


Figure n°10 : Localisation chromosomique des différents loci IBD (Inflammatory Bowel Disease) de susceptibilité liés aux MICI [115]

La protéine NOD2 fait partie de la super-famille des PRR (Pathogen Recognition Receptor). On distingue trois grandes familles de PRR : les TLR (Toll Like Receptors) situés dans la membrane cellulaire, les RLR (Retinoic acid inducible gene1 Like Receptors) impliqués dans la reconnaissance des virus, et les NLR (NOD-like Receptors). Les NLR sont intra-cytoplasmiques et sont caractérisés par la présence d'un domaine LRR et d'un domaine NOD. Seul le domaine effecteur varie. NOD2 appartient à la famille des NLR.

NOD2 possède la structure caractéristique des protéines NLR : un domaine N-terminal CARD (Caspase Recruitment Domain), un domaine central NACHT ou NOD (Nucleotide-binding and Oligomerization Domain) et un domaine C-terminal riche en leucine LRR (Leucine Rich Repeat) (Figure n°11).[26]

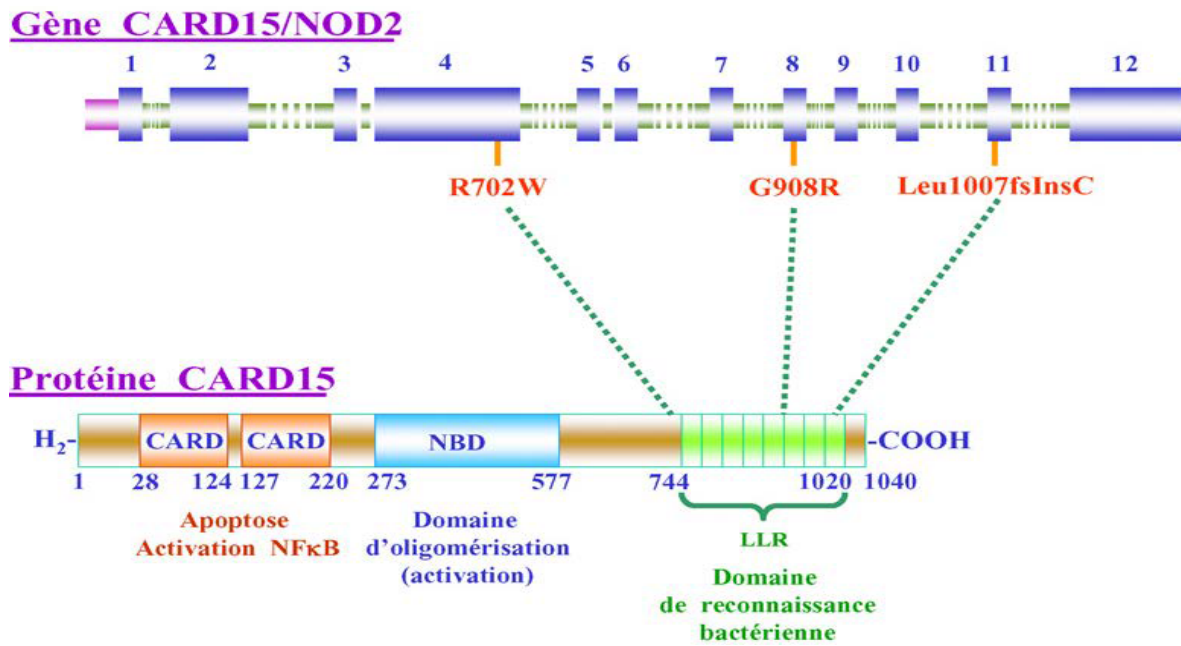


Figure n°11 : Structure du gène et de la protéine NOD2/CARD15 [26]

Le domaine LRR est impliqué dans la reconnaissance du ligand bactérien, le muramyl dipeptide (MDP), dérivé des peptidoglycanes (PGN) de la paroi bactérienne [116, 117]. C'est la liaison du domaine LRR avec son ligand qui libère le site actif NOD/NACHT de la protéine. Le domaine NOD, qui constitue le domaine catalytique de la protéine, est capable de lier un nucléotide de type ATP. L'activation de la protéine NOD2 par le MDP entraîne donc une dimérisation de NOD2 par le domaine NOD. Le domaine CARD est le domaine effecteur ; il permet la transmission du signal, notamment par son interaction avec la protéine Rick/Rip2 intervenant dans la cascade pro-inflammatoire NF- κ B [118]. NOD2 fait donc partie d'un système de signalisation complexe dont la connaissance est encore incertaine.

3-3 Les fonctions de la protéine CARD 15/NOD2

Son rôle précis n'est pas encore complètement élucidé. La protéine CARD15 est impliquée dans la reconnaissance des motifs muramyldipeptide (MDP) des parois bactériennes [26].

NOD2 est exprimé dans les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Paneth et les cellules épithéliales de l'intestin [112, 44]. NOD2 fait partie d'un réseau protéique complexe. Suite à l'activation de la protéine NOD2 par le MDP, le domaine CARD va former un complexe avec des protéines intracytoplasmiques. L'interaction la plus étudiée est celle de NOD2 avec Rick/Rip2. Rip2 est une serine-thréonine kinase qui interagit directement avec le domaine CARD de NOD2. Cette interaction est indispensable à l'action pro-inflammatoire de NOD2 via le NF- κ B. Le recrutement de Rip2 initie une cascade d'événements qui impliquent TAK1 (TGF- β Activated Kinase 1),

IKK γ (Inhibitor of nuclear factor κ B Kinase γ), I κ B et c-rel, activant les voies de signalisation NF- κ B, MAPK et JNK (JUN N-terminal Kinase) [118]. Ces voies jouent un rôle central dans la sécrétion de molécules pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF, CCL2, IL-5...) et anti-inflammatoires (IL-10). En situation normale, la stimulation de NOD2 par le MDP (muramyl dipeptide) oriente plutôt la réponse immunitaire vers un profil Th2, caractérisé par l'expression de l'IL-5 et l'IL-4, tandis que la stimulation des TLR par le LPS entraîne l'expression de cytokines caractéristiques d'un profil Th1 (TNF, IL-6...) [119]. Néanmoins, en situation d'infection aiguë par un pathogène intestinal, la stimulation de NOD2 oriente la réponse immunitaire vers un profil Th17. L'axe NOD2/Th17 serait donc un élément central du contrôle des pathogènes intestinaux [39]. NOD2 est aussi exprimé au niveau des cellules de Paneth, où il participe à la synthèse des peptides antimicrobiens [44]. Enfin, une étude montre que la protéine NOD2 possède une activité antibactérienne propre, via son interaction directe avec le MDP bactérien. Le domaine LRR de NOD2 interagit directement avec la bactérie *in-vitro*, altère son métabolisme et détruit l'intégrité de sa membrane plasmique. Une activité antibiotique serait aussi exprimée par le domaine LRR d'autres protéines de la famille des NLR, ce qui suggère que le domaine LRR est un motif conservé de l'immunité innée. Cette activité antibiotique disparaît quand le gène *NOD2* porte les mutations associées à la MC [121]. NOD2 est donc impliquée dans la reconnaissance et l'élimination des bactéries intracellulaires [122, 123].

NOD2 intervient aussi dans d'autres mécanismes de défense contre les bactéries invasives. Des études montrent que l'activation de NOD2 est indispensable au mécanisme de l'autophagie dans les cellules dendritiques et les macrophages. NOD2 participe notamment à la formation du phagosome suite à l'entrée d'une bactérie invasive dans la cellule [124, 125].

NOD2 participe également à l'activation de l'inflammasome. L'inflammasome est un complexe multi-protéique qui active la caspase-1, responsable de la maturation et de la sécrétion de l'IL-1 β ou de l'IL-18. Ce complexe est activé en cas d'agression bactérienne en particulier par des bactéries invasives. NOD2 interagirait directement avec la caspase-1 en association avec Nalp1 [126], mais le mécanisme exact reste à déterminer.

NOD2 serait aussi impliqué dans la modulation des récepteurs bactériens TLR2, TLR3 et TLR4 [127, 128]. Une étude sur modèle animal a montré que NOD2 aurait un effet inhibiteur sur la voie des TLR en limitant la réponse inflammatoire enclenchée par la liaison du TLR2 à son ligand bactérien [129]. La stimulation de NOD2 régulerait aussi l'expression du récepteur à l'IL-1 β , diminuant la réponse inflammatoire. Inversement, la stimulation chronique par l'IL-1 β diminuerait la tolérance induite par NOD2 [130]. La stimulation de NOD2 serait donc responsable de l'activation de l'inflammation en cas d'infection aiguë, mais induirait un phénomène de tolérance après une exposition prolongée à un organisme [131]. La perte de cette tolérance due aux mutations du gène *NOD2* pourrait expliquer l'hyperréactivité du système immunitaire inné vis-à-vis de la flore commensale dans la MC.

De plus, il semblerait que le récepteur NOD2 ne soit pas impliqué uniquement dans la régulation de la flore intestinale, mais jouerait aussi un rôle dans le développement de cette flore. En effet, des souris invalidées pour *NOD2* montrent une altération qualitative de la flore ainsi qu'une augmentation des taux microbiens des flores fécales et adhérentes, et cela à un stade précoce du développement. Les mutations de *NOD2* pourraient donc affecter le développement de la structure du microbiote intestinal très tôt dans la vie [132].

Enfin, NOD2 semble aussi impliqué dans la croissance des cellules épithéliales. En effet, des cellules épithéliales invalidées pour le gène *NOD2* ont montré une diminution de prolifération et une augmentation de l'apoptose [133]. Ce défaut de croissance des cellules épithéliales pourrait contribuer aux lésions observées dans la MC.

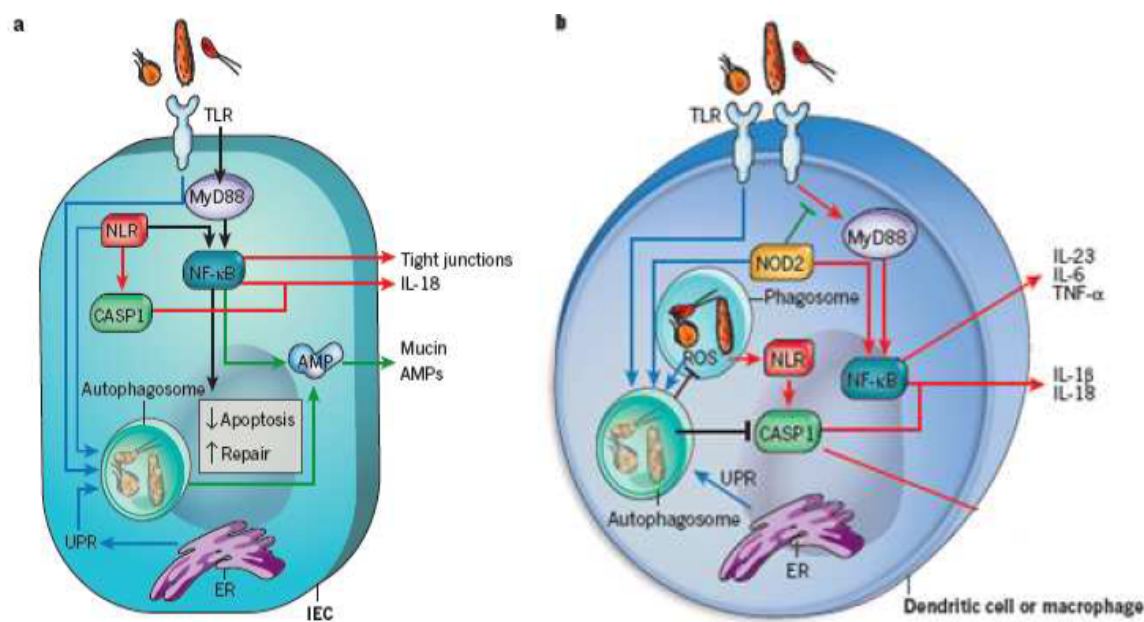


Figure 12 : Maintien de l'homéostasie intestinale et mécanismes de reconnaissance bactérienne par les cellules épithéliales intestinales (a) et les cellules dendritiques ou les macrophages (b).

a. Dans les cellules épithéliales (IEC), la reconnaissance des PAMPs microbiens par les PRR, comme les TLR et les NLR, maintient l'homéostasie intestinale en stimulant l'expression des peptides antimicrobiens (AMPs) (flèches vertes), et en fortifiant les jonctions serrées (flèches rouges). De plus, le signal induit par les PRR stimule la réponse anti-apoptotique (flèches noires). L'autophagie, induite par les signaux des PRR (flèches bleues), agit en coopération avec les PRR pour augmenter la sécrétion des peptides antimicrobiens et des mucines (flèches vertes). Ces mécanismes participent à la clairance bactérienne. Une mutation de l'un des acteurs peut donc induire un défaut de la fonction barrière intestinale, augmentant la translocation bactérienne et exacerbant la réponse inflammatoire. **b.** Dans les cellules dendritiques et les macrophages, l'inflammation est induite par l'activation du NF-κB, provoquant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-23, IL-6, TNF), et par l'activation de la caspase-1 (CASP1) induisant la sécrétion d'IL-1β et d'IL-18 (flèches rouges). Cette inflammation peut être régulée par la suppression du signal de TLR par NOD2 (ligne verte) et par la stimulation de l'autophagie par NOD2 (flèches bleues) atténuant l'activation de la caspase-1 (ligne noire). Un défaut de NOD2 peut donc contribuer à l'inflammation excessive observée dans la MC.[134]

4-POLYMORPHISMES DE NOD2

L'identification de ces facteurs génétiques prédisposant au développement de la MC a considérablement enrichi la recherche et surtout, elle a recentré cette recherche sur l'interaction entre le microbiome intestinal et le système immunitaire intestinal, notamment le contrôle et le fonctionnement des réponses immunitaires innées, des défenses antibactériennes incluant les mécanismes d'autophagie. Les mécanismes moléculaires exacts, par lesquels une molécule mutée ou altérée, comme *NOD2/CARD15* contribue à l'inflammation chronique de l'intestin, sont l'objet d'une recherche extrêmement fructueuse chez l'homme et chez l'animal. Les patients atteints de MC secrètent moins de défensines, cette réduction étant encore plus importante chez les patients ayant une mutation sur *CARD15*.

L'étude de ce gène a montré qu'il existe plus de 30 mutations pouvant avoir un effet biologique potentiel. Le séquençage de *CARD15* chez les patients ayant une MC a permis d'identifier trois mutations impliquées dans la pathogénie de la MC [112,37,135], p.Leu1007fsInsC (insertion d'une cytosine en position 3020 dans l'exon 11, responsable d'un décalage de lecture [fs : frameshift]), il s'agit d'un codon-stop. De plus, 2 mutations « non-sens » ont été identifiées chez des patients ayant une MC : la p.Arg702Trp (arginine [R] en tryptophane [W] en position 702 de la protéine), et la p.Gly908Arg (glycine [G] en arginine [R] en position 908 de la protéine) [24]. D'autres variantes de séquence ont été décrites (environ 70 à ce jour) mais non associés à la maladie de Crohn [136]. La proportion de cas de la MC pouvant être expliquée par ces mutations est variable selon les auteurs : moins de 20% selon Shanahan [137], 15 à 30% selon Newman et Siminovitch [138], et environ un tiers des cas selon Cuthbert [139]. Le risque

relatif de développer une maladie de Crohn est de 2,20 à 4,09 chez les sujets hétérozygotes pour l'une de ces mutations et environ de 17,1 pour les homozygotes ou les hétérozygotes composites [140].

Une méta-analyse a montré que les conséquences de chacune de ces trois mutations étaient différentes. Le risque relatif de développer une maladie de Crohn chez un patient porteur d'un allèle mutant était augmenté de 4, 3 et 2 pour respectivement p.Leu1007fsinsC, p.Gly908Arg et p.Arg702Trp [140]. Une mutation est retrouvée chez environ 15–20% des patients atteints de la MC [136] [141]. En effet la présence des mutations du gène *NOD2/CARD15* pourrait être associée à des formes cliniques particulières de la MC (début précoce dans la vie ou localisation particulière de la maladie). Des études menées aux Etats Unis, en France, en Allemagne et en Angleterre ont montré que la présence des principales mutations du *CARD15* était associée à un début de maladie plus précoce et à une topographie plus volontiers iléale. Enfin une étude française menée sur 1500 malades tente de trouver des liens entre les manifestations cliniques (phénotypes) et les mutations du gène (génotypes) [102]. Ces trois mutations (p.Arg702Trp, p.Gly908Arg, et p.Leu1007fsinsC) sont prépondérantes au niveau de ce gène [136] et sont présentes chez environ 50% des patients atteints de la MC, contre une fréquence de 10-20% dans la population générale [136]. Il s'agit là des fréquences retrouvées en France et en Belgique. Ces fréquences sont significativement plus basses dans d'autres régions européennes et dans certaines régions du monde, notamment en Asie, où elles sont quasi nulles [142].

5-HETEROGENEITE EPIDEMIOLOGIQUE DES MUTATIONS SUR CARD15

De nombreuses études épidémiologiques ont démontré la grande variation ethnique de la contribution de CARD15 à la maladie de Crohn, cette contribution étant définie par la fréquence des trois mutations décrites dans ce gène. En Asie notamment au Japon, en Corée et en Chine, dans les populations afroaméricaines, CARD15 ne semble pas jouer un rôle dans le développement de la maladie de Crohn contrairement à la population européenne où une grande hétérogénéité existe entre les différents pays . Ainsi, ces trois mutations représentent une susceptibilité accrue pour la maladie de Crohn avec une prévalence plus faible dans les pays du nord de l'Europe. Le risque absolu de développer une maladie de Crohn chez les porteurs d'une des trois mutations est estimé à l'état homozygote à 1/25 démontrant ainsi le rôle probable d'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques. [26]

6-IMPORTANCE DU GENOTYPE EN PRATIQUE CLINIQUE

Les outils de biologie moléculaire permettent facilement de mettre en évidence les trois principales mutations. De nombreuses méthodes ont été décrites (par exemple, séquençage direct, PCR en temps réel par TaqMan, PCR-RFLP). La mise en évidence de ces mutations ne confirme pas le diagnostic de la maladie, n'aide pas à classer les colites indéterminées (valeur prédictive positive des mutations : 7%) ou à établir un pronostic [143]. L'étude de ces mutations est donc actuellement du domaine de la recherche fondamentale.

L'analyse des mutations chez les malades indique que les sujets atteints de MC ont souvent une mutation sur les deux gènes portés par les deux chromosomes. On parle d'effet dose. Ainsi, 17% des malades sont porteurs de 2 mutations contre 0,3% des sujets contrôles. On peut alors estimer le risque relatif d'être malade à environ 20 à 40 fois plus élevé que la population générale pour les sujets doublement mutés alors que le même risque est de l'ordre de 2 à 3 pour les sujets porteurs d'une seule mutation.[144]

Ce calcul du risque est important mais il est difficile de l'utiliser dans le cadre d'un conseil génétique s'adressant au malade ou à sa descendance. La première raison est que le risque dépend non seulement de CARD15/NOD2 mais aussi de nombreux autres facteurs génétiques et environnementaux actuellement inconnus. La deuxième raison est qu'il n'est réaliste de donner un risque, et donc de dépister un malade potentiel, que si une méthode préventive efficace peut être appliquée pour réduire celui-ci. Or, à ce jour, à l'exception des mesures anti-tabac, aucune action préventive efficace ne peut être proposée à un éventuel sujet dépisté porteur de mutations sur le gène CARD15/NOD2. La valeur diagnostique du génotypage de CARD15/NOD2 ne permet donc pas aujourd'hui de remettre en question les outils diagnostiques classiques que sont la clinique, l'endoscopie, l'histologie, la biologie ou la radiologie. Il n'est donc pas utile en pratique courante de génotyper les malades pour le gène CARD15.[144]

7-RELATION GENOTYPE–PHENOTYPE

Les études de corrélation génotype/phénotype ont permis de montrer que les sujets porteurs de mutations en particulier les sujets doublement mutés avaient certaines caractéristiques. [144]

Les nombreuses études réalisées confirment le lien entre l'atteinte iléale et les mutations sur le gène *NOD2/CARD15*. D'autres associations entre les mutations et le phénotype de la maladie de Crohn ont été décrites :

- Un début de la maladie à un âge jeune (vers 17 ans) ;
- La présence de fistule ou de sténoses iléales ou iléocoliques ;
- Chez les enfants, un risque plus important de devoir effectuer une intervention chirurgicale. [26]

En effet, l'âge de début de la maladie apparaît plus précoce. Cette différence de 3 à 4 ans en moyenne n'a cependant que peu d'incidence sur la prise en charge clinique sauf peut-être pour la tranche d'âge la plus jeune des MC du jeune enfant.

L'atteinte colique pure est exceptionnelle chez les porteurs de deux mutations. Ceci rapproche les colites RCH-like de la RCH sur le plan non seulement clinique mais génétique et donne peu d'espoir de pouvoir classer les colites inclassées sur la base d'un test génétique. Les sujets porteurs de mutations ont été rapportés par la plupart des auteurs comme ayant plus souvent des complications évolutives avec des sténoses et/ou des fistules. Cette information certes importante, est cependant difficile à utiliser en pratique courante en l'absence de traitement préventif de ces complications. Une surveillance attentive des patients est donc certainement préférable à un typage de *CARD15*. [144]

Des corrélations phénotypes-génotypes CARD15 ont été rapportées avec une apparition plus précoce de la MC, une localisation préférentiellement iléale et un phénotype sténosant observé plus souvent chez les patients ayant deux mutations par rapport aux patients non porteurs de mutations CARD15 [136,155-157].

Enfin, il est légitime de se demander si le génotypage de CARD15/NOD2 peut être utile à la décision thérapeutique. Deux groupes ont étudié la réponse et la toxicité des anti-TNF (Infliximab) selon le génotype de CARD15 des patients. Les deux études concluent négativement.[144]

En résumé, les études de corrélation génotype/phénotype ne sont pas en faveur d'un typage de CARD15/NOD2 en pratique clinique courante.[144]

8-LES AUTRES GENES CANDIDATS ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE DE CROHN

Au fur et à mesure, les analyses de liaisons génétiques ont montré leur limite dans l'identification de gènes de prédisposition aux maladies complexes comme la MC. Une étude de Rish et Merikangas [145] a montré l'intérêt du criblage du génome entier par étude d'association à l'aide de marqueurs. Ce système permet la détection de gènes de prédisposition à l'aide de cohortes de patients de l'ordre de quelques milliers. Le criblage du génome entier ne nécessite pas en effet de paires de frères/sœurs atteints mais des malades isolés, ce qui permet de rassembler des cohortes de patients suffisamment grandes.

Ces dernières années, ces études d'association sur génome entier (GWAS) ont permis d'identifier d'autres gènes candidats au déclenchement de la MC parmi lesquels :

- Les gènes situés sur le locus IBD5 codant pour les IL-3, 4, 5 et 113 [146]
- Le gène XBP1 codant un facteur de transcription impliqué dans le stress du réticulum endoplasmique et dont l'invalidation provoque l'apoptose des cellules de Paneth [147]
- Le gène codant NLRP3, une protéine constituant l'inflammasome [148]
- Certains gènes impliqués dans la réponse Th17 et des gènes codant pour le récepteur de la cytokine pro-inflammatoire IL-23, dont l'expression est augmentée dans la MC [113].

Un des derniers groupes de gènes de prédisposition à la MC identifié par GWAS concerne des gènes impliqués dans le processus de l'autophagie [149]. Au moins deux gènes de prédisposition à la MC participant à ce mécanisme ont été identifiés : *ATGL16L1* et *IRGM*. *ATG16L1* intervient dans la formation du phagosome. Des souris invalidées pour le gène *ATG16L1* meurent rapidement après la naissance. Mais des souris chimériques dont les cellules hématopoïétiques sont invalidées pour *ATG16L1* sont caractérisées par une élévation des taux d'IL1 β et d'IL18 et sont plus sensibles à la colite induite par le DSS (Dextran sodium sulfate) [150]. De même, des cellules de patients porteurs d'une mutation du gène *ATG16L1* montrent une augmentation de l'expression de l'IL-1 β et de l'IL-6, notamment lorsqu'elles sont stimulées par le ligand de NOD2 [151]. Une autre étude montre qu'une réduction du taux d'expression d'*ATG16L1* chez la souris entraîne une anomalie des cellules de Paneth, anomalies retrouvées chez les patients atteints de MC et porteurs de mutation du gène *ATG16L1* [40]. Enfin, plusieurs études indépendantes montrent une association entre les mutations des gènes *NOD2* et *ATG16L1* dans le mécanisme de l'autophagie [124,125,152]. En ce qui concerne *IRGM*, il joue un rôle dans la stimulation de l'autophagie par l'IFN γ [40]. Une étude a montré une surexpression d'un microARN dans l'intestin des patients atteints de MC. Ce microARN, miR-196, est responsable d'une diminution de l'expression du gène *IRGM* protecteur, mais pas du gène muté. L'association de la MC avec *IRGM* serait donc liée à l'altération de la fonction d'*IRGM* par miR-196, provoquant une altération de l'autophagie [153].

La plupart des gènes de prédisposition à la MC sont donc impliqués dans la clairance des pathogènes cellulaires et dans l'immunité innée (Figure 13).

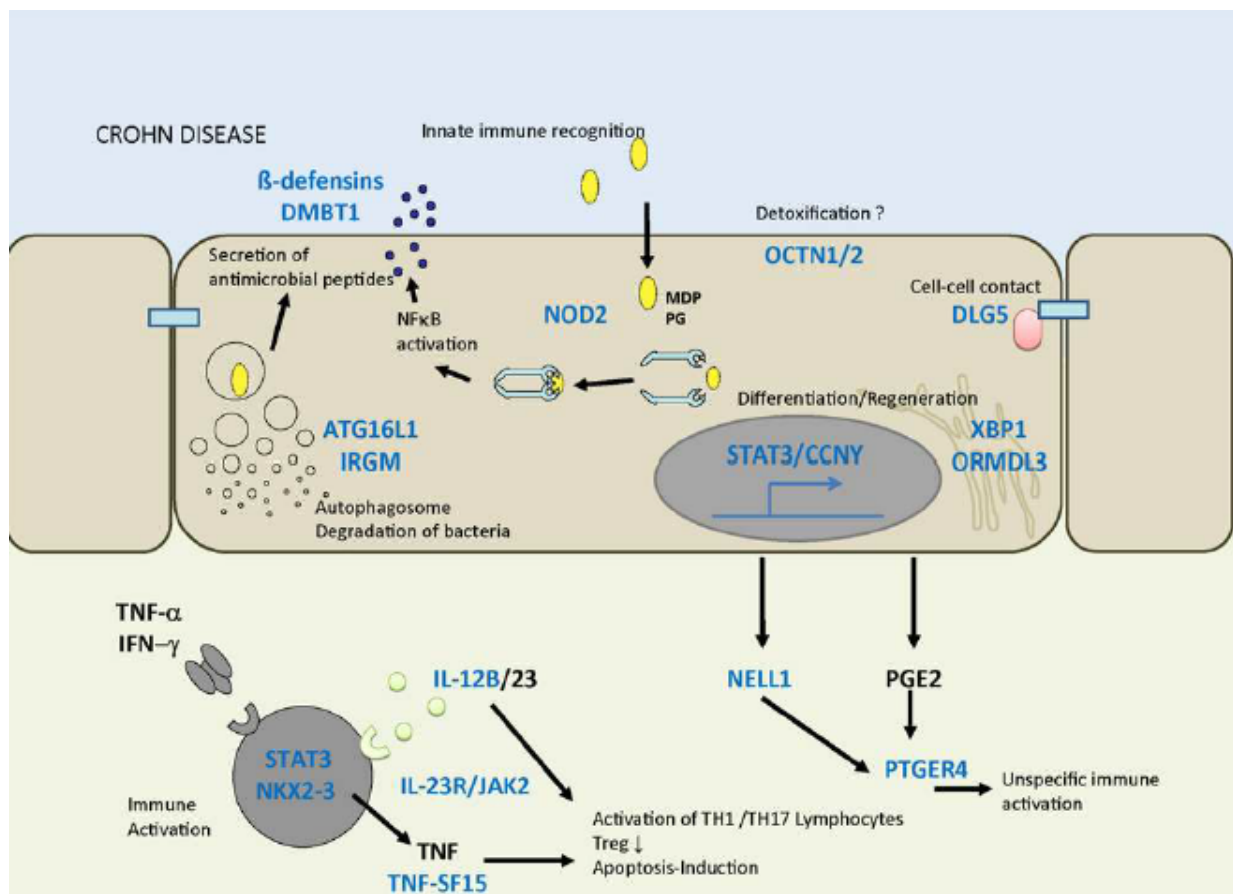


Figure 13 : Carte des risques moléculaires prédisposant à la MC.

Le schéma résume une sélection d'associations génétiques récentes avec leur localisation et leur fonction supposées, pouvant être mutées dans la MC [154].

Néanmoins, à elle seule l'hypothèse génétique n'explique pas le développement de la MC et de nombreux arguments plaident en faveur de l'intervention de facteurs environnementaux dans la genèse de cette maladie.



La maladie de Crohn est une affection, qui touche principalement les adolescents et les adultes jeunes, avec un gradient décroissant nord-sud. Son incidence a augmenté au cours de ces 20 dernières années, l'Afrique est considérée comme une zone à faible incidence.

La physiopathologie de la maladie de Crohn s'articule autour de trois acteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire dérégulée conduisant à l'inflammation et aux lésions.

Les variations épidémiologiques observées dans le temps (incidence, prévalence) et dans l'espace suggèrent l'intervention de facteurs de risque environnementaux, mais seuls le rôle du tabac et de l'appendicectomie sont établis. Les études chez les jumeaux et l'existence de formes familiales de la maladie de Crohn ont souligné l'importance des facteurs de risque génétiques. Depuis la découverte de *NOD2/CARD15*, de nombreux gènes ont été associés à la maladie de Crohn, impliqués entre autres, dans la réponse immunitaire innée et l'élimination des bactéries (autophagie) débouchant sur de nouvelles hypothèses physiopathologiques dont l'élément clé est le microbiote intestinale.

Notre étude a permis de soulever, les progrès importants qui ont été faits concernant l'implication des variants majeurs du gène *NOD2/CARD15* dans la susceptibilité génétique liée à la maladie de Crohn, ce gène qui marque un tournant décisif dans la compréhension de la MC et de ses mécanismes et un pilier important pour les recherches thérapeutiques sur la maladie. Outre les traitements conventionnels, il a été montré récemment que la transplantation fécale fait partie des pistes thérapeutiques les plus prometteuses. Le maintien d'une flore intestinale saine semble désormais une issue thérapeutique encourageante qui permettrait de contrôler les crises inflammatoires observées chez les patients atteints de la maladie de Crohn et, ainsi, d'empêcher le développement de cancers colorectaux.



RÉSUMÉ

Titre : Approche de la génétique de la Maladie de Crohn , revue de la littérature

Auteur : Rhita Alami Hassani

Mots clés : Crohn – CARD15 – génétique – multifactorielle - microbiote

La maladie de Crohn est une maladie d'origine inconnue dans laquelle des facteurs polygéniques et environnementaux jouent un rôle certain. Il s'agit d'une maladie multifactorielle.

Les mutations du gène CARD15–NOD2 sont clairement associées à la maladie. Il existe cependant une grande hétérogénéité dans la prévalence de ces mutations et de leur contribution dans la susceptibilité à la maladie de Crohn.

Le risque de développer la maladie chez les hétérozygotes est en moyenne de 2,4 et chez les homozygotes ou les doubles hétérozygotes de 17,1 .

Dans les populations d'origine asiatique, africaine, afroaméricaine et arabe, la contribution de ces mutations est inexistante. Le phénotype de la maladie est influencé par la présence de ces variants mais nécessite d'affiner les études, notamment sur le plan de la classification clinique (sténose, fistule, perte de poids, âge de survenue plus précoce, complications chirurgicales plus fréquentes, présence, de granulomes et réponse au traitement). La faible sensibilité et spécificité des marqueurs génétiques, leur hétérogénéité épidémiologique ne permettent pas de les utiliser dans un but diagnostique ou pour classer ces patients dans les maladies inflammatoires du tube digestif. L'étude des autres marqueurs génétiques impliqués dans la MC n'ont pas d'intérêt actuellement . D'autres études sont nécessaires notamment sur la relation génotype–phénotype, la distribution ethnique et géographique.

Au terme de ce travail la MC n'est pas rare dans notre contexte, notre étude a contribué à une meilleure connaissance de ses caractéristiques épidémiologiques, phénotypiques et génétiques. La réalisation d'un registre national de ces affections s'avère nécessaire et permettra non seulement de bien connaître ses paramètres mais aussi d'optimiser sa prise en charge.

SUMMARY

Titles : Approach to the genetics of crohn's disease

Author : Rhita Alami Hassani

Keywords : Crohn- genetic - multifactorial - Card15 - Microbiota

Crohn's disease is a disease of unknown origin in which polygenic and environmental factors play a certain role. It is a multifactorial disease.

Mutations of the CARD15-NOD2 gene are clearly associated with the disease. There is however a great heterogeneity in the prevalence of these mutations and their contribution in susceptibility to Crohn's disease.

The risk of developing the disease in heterozygotes is on average 2.4 and in homozygotes or double heterozygotes 17.1.

In populations of Asian, African, Afro-American origin and Arabic, the contribution of these mutations is non-existent. The phenotype of the disease is influenced by the presence of these variants but requires refining the studies, especially in terms of clinical classification (stenosis, fistula, weight loss, earlier onset, more frequent surgical complications, presence granulomas and response to treatment). Their presence is associated more often with ileal damage rather than colic. The presence of these mutations does not allow to establish a clinical classification of the disease. The low sensitivity and specificity of genetic markers, their epidemiological heterogeneity do not allow to use them for a diagnostic purpose or to classify these patients in inflammatory diseases of the digestive tract. The study of other genetic markers implicated in CD are of no interest at present. Further studies are needed, particularly on the genotype-phenotype relationship, ethnic and geographical distribution.

At the end of this work the MC is not rare in our context, our study contributed to a better knowledge of its characteristics epidemiological, phenotypic and genetic. The realization of a national register of these conditions is necessary and will not only allow to know its parameters but also to optimize its management

ملخص

العنوان: المقاربة الجينية لمرض كرون

من طرف: غيثة علمي حسني

الكلمات الأساسية: كرون ، كارد15، جينات، الميكروبيوط

مرض كرون هو مرض مجهول المنشأ تلعب فيه العوامل الجينية والبيئية دورا معينا. وهو مرض متعدد العوامل. طفرات الجين NOD2-CARD15 هي بوضوح المرتبطة بهذا المرض. ومع ذلك هناك عدم تجانس كبير في انتشار هذه الطفرات ومساهمتها في التعرض لمرض كرون.

خطر الإصابة بالمرض في متغايرة هو في المتوسط 2.4 وفي الزيغوت متماثلة أو متغايرة الزيغوت 17.1. في مجموعات من أصل آسيوي وأفريقي ومن أصل أفريقي وعربي، فإن مساهمة هذه الطفرات غير موجودة. ويتأثر النمط الظاهري لهذا المرض من خلال وجود هذه المتغيرات ولكن يتطلب دراسات

متعمقة، لا سيما من حيث التصنيف السريري (تضييق، الناسور، وفقدان الوزن، والعمر في البداية، المضاعفات الجراحية أكثر تكرارا، وجود ورم حبيبي والاستجابة للعلاج). وجودهم هو المرتبط في كثير من الأحيان مع الضرر اللفائفي بدلا من القولون. وجود هذه الطفرات لا يسمح لإنشاء التصنيف السريري للمرض. انخفاض حساسية وخصوصية العلامات الوراثية، وعدم التجانس البائي لا تسمح استخدامها لأغراض التشخيص أو لتصنيف هؤلاء المرضى في مرض التهاب الأمعاء. دراسة العلامات الوراثية الأخرى المتورطة في هذا المرض ليست من المصلحة في الوقت الحاضر. وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات، لا سيما على العلاقة بين النمط الظاهري ، والتوزيع العرقي والجغرافي.

في نهاية هذا العمل مرض كرون ليس نادرا في سياقنا، ساهمت هذه الدراسة في معرفة أفضل بخصائصه البائية، المظهرية والوراثية. إن تحقيق السجل الوطني لهذه الخصائص ضروري ولن يسمح فقط بمعرفة معالمه ولكن أيضا لتحسين العلاج.



Références Bibliographiques :

- [1] **CCFA** : Crohn's & Colitis foundation of america. *About Crohn's Disease*
 Disponible sur : <http://www.cdfa.org/info/about/crohns>
- [2] **HAS**, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* . p. 4. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn
- [3] **Modigliani R., Galian A.** (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépatogastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 273. ISBN 2-7298-0443-9
- [4] **Lerebours E., Michel P.** (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4. Paris : Masson, p. 135.136. ISBN 2-225-84844-0
- [5] **AFA : Association François Aupetit**, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.
 (juin 2008) *Quelle est la cause de la maladie de Crohn?* Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>
- [6] **AFA : Association François Aupetit**, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.(juin 2008) *Quelles sont les différences avec la recto-colite hémorragique?* Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>

- [7] **Modigliani R., Galian A.** (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, Anatomiepathologique.
In : *Hépto-Gastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 274-275. ISBN 2-7298-0443-9
- [8] **Gainant A., Sautereau D.** (1996) Rectocolite hémorragique. In : *Pathologies digestives et abdominales*. Paris : Ellipses, p. 110. ISBN 2-7298-9632-5
- [9] **Gainant A., Sautereau D.** (1996) Maladie de Crohn. In : *Pathologies digestives et abdominales*. Paris : Ellipses, p. 109. ISBN 2-7298-9632-5
- [10] **Shivananda, S., et al.,** *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**(5): p. 690-7.
- [11] **SANCO/B3/R16/2000,** *Possible links between Crohn's disease and paratuberculosis. Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare*. [en-ligne], 2000(European Commission Directorate-General Health and Consumer Protection.).
- [12] **Binder, V.,** *Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view*. Best practice & research. Clinical gastroenterology, 2004. **18**(3): p. 463-79.
- [13] **Loftus, E.V., Jr.,** *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.

- [14] **FRIEDMAN S., B.R.S.I.**, *Inflammatory bowel disease*. Harrison's principles of internal medicine 1999(New York : McGraw-Hill): p. 1679-1691.
- [15] **Rubery, E.**, *A year of opportunity*. Nature, 2001. **410**(6831): p. 867-8.
- [16] **Chiodini R.J., R.C.A.**, *Paratuberculosis : a potential zoonosis ?* Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract, 1996(12): p. 457-467.
- [17] **CUCINO C., S.A.**, *Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991-1996*. Am. J. Gastroenterol., 2001(96): p. 1101-1105.
- [18] **Jones, P.H., et al.**, *Crohn's disease in people exposed to clinical cases of bovine paratuberculosis*. Epidemiology and infection, 2006. **134**(1): p. 49-56.
- [19] **SARTOR R.B., R.H.C., SELTON R.K.**, *Microbial factors in chronic intestinal inflammation*. Curr. Op. Gastroenterol., 1996. **12**: p. 327-333.
- [20] **N.A.C.C.**, *National Association for Colitis and Crohn's disease*. Background information on Crohn's disease [en-ligne] 2005.
- [21] **LOFTUS E.V., S.M.D., SANDBORN W.J., TREMAINE W.J., ARMSEN W.S., ZINMEISTER A.R.**, *Crohn's disease in Olmsted county, Minnesota, 1940-1993 : incidence, prevalence, and survival*. Gastroenterol., 1998(114): p. 1161-1168.
- [22] **ZAKIA, E.**, *les aspects épidémiologiques des mîci dans une population marocaine (a propos de 300 cas) expérience d'un service d'hépatogastro-entérologie du chu ibn-sina de rabat "clinique médicale b"*. thèse n° 134/12, 2012.

- [23] **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
- [24] **Chacon, O., L.E. Bermudez, and R.G. Barletta,** *Johne's disease, inflammatory bowel disease, and Mycobacterium paratuberculosis.* Annual review of microbiology, 2004. **58**: p. 329-63.
- [25] **MEDINFOS,** *La Maladie de Crohn [en ligne].* 2004.
- [26] **J.Lamoril, J.-C Deybach, P.Bouizegarène et al.** : Maladie de crohn et génétique connaissances actuelles 2007 ; Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2007, 150 -137.
- [27] **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-Analysis recherche January 19,2012.
- [28] **C.Jung, J.-P.Hugot** : Inflammatory Bowel Diseases : the genetic revolution ;Gastroenterology Clinique et biologique. 2009, 33,Suppl.3,S123-S130
- [29] **Alkins BM.** : A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci . 1989; 34 : 1841-54.
- [30] **Cosnes J.** : Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Progrès en hépato-gastroentérologie. Doin, Paris. 1998 :141-52.

- [31] **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
- [32] **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 808-14.
- [33] **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
- [34] **Maunder RG.** : Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 600-608
- [35] **Jantchou, P., E. Monnet, and F. Carbonnel,** [*Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)*]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2006. **30**(6-7): p. 859-67.
- [36] **Hugot, J.P., et al.,** *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.* *Nature*, 1996. **379**(6568): p. 821-3.
- [37] **Ogura, Y., et al.,** *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 603-6
- [38] **SHANAHAN, F.,** *Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents.* *Am. J. Physiol.*, 2000(278): p. G191-G196.
- [39] **VAN HEEL D.A., M.D.P.B., JEWELL D.P.,** *Crohn's disease : genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity.* *Lancet.*, 2001(357): p. 1902-1904.

- [40] **Cadwell, K., et al.**, *A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells.* Nature, 2008. **456**(7219): p. 259-63.
- [41] **BROWN S.J., A.M.T.**, *Antibodies to tumor necrosis factor- α in the treatment of Crohn's disease.* Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2005. **8**(2): p. 160-168.
- [42] **Cario, E.**, *Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2.* Gut, 2005. **54**(8): p. 1182-93.
- [43] **Hisamatsu, T., et al.**, *CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells.* Gastroenterology, 2003. **124**(4): p. 993-1000.
- [44] **Ogura, Y., et al.**, *Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis.* Gut, 2003. **52**(11): p. 1591-7.
- [45] **Okazawa, A., et al.**, *Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement.* The American journal of gastroenterology, 2002. **97**(12): p. 3108-17.
- [46] **Lerebours E., Michel P.** (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie.* Vol.4.Paris : Masson, p. 137. ISBN 2-225-84844-0

- [47] **Satsangi, J., et al.**, *Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12*. Nature genetics, 1996. **14**(2): p. 199-202.
- [48] **Modigliani R., Galian A.** (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépto-Gastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 278-279. ISBN 2-7298-0443-9
- [49] **Barbier J.P., Cellier C., Landi B.** (1997) Maladie de Crohn, signes cliniques et examens complémentaires. In : *Maladies de l'appareil digestif*. Paris : Masson. p. 178-179. ISBN 2-225-85495-5
- [50] **Vahedi K, Pautrat K, Boudiaf M., Poupenev S., et al.** (2008) Prise en charge des sténoses au cours de la maladie de Crohn. In : *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive*. Vol. 15. N° spécial. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 32-34.
- [51] **Boudiaf M., Soyer P.H., Terem C., Pelage J.P., et al.** (2000) Complications abdominales de la maladie de Crohn : Aspect TDM. In : *Journal de Radiologie*. Vol.81. Paris : Editions françaises de radiologie. p. 11-18.
- [52] **Medarhi J., Elounami M., Echarrab M, Amraoui M., et al.** (2001) Maladie de Crohn, place de la chirurgie en urgence à propos de 28 cas. In : *Médecine du Maghreb*. N°90. p. 35-39.
- [53] Janvier G. (2007) *Les fistules digestives*.
Disponible sur :
http://www.reanesth.org/spip/IMG/pdf/fistule_digestive_2007.pdf

- [54] **Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al.** (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 5.
- [55] **Atrenza P.** (2005) Maladie de Crohn anopérinéale. In : *Acta Endoscopica*. Vol. 35. N°5. France :Springer. p. 740-741.
- [56] **Barthet M., Juhan V., Gasmi M, Grimaud J.C.** (2004) Imagerie des lésions anopérinéales de la Maladie de Crohn. In : *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. Vol. 28. Paris : Masson. p. 52-53.
- [57] **Benhamou G. Opsahl S.** (1996) Les atteintes ano-rectales du Crohn. In : Vilotte J., Sobhani I., Benhamou G. et al. In : *Proctologie*. Paris : Estem. p. 434-443. ISBN 2-909455-54-8
- [58] **Contou J.F.** (2002) Lésions ano-périnéales crohniennes : les difficultés thérapeutique. In : *Crohn-RCH*. N°14.
- [59] **Autoimmun.ch.** (2009) *Généralités sur la maladie de Crohn*.
Disponible sur : <http://www.autoimmun.ch/fr/public/maladie-de-crohn/gnralits-sur-la-maladie-de-crohn/>
- [60] **Lecomte M.** (2009) Altération de l'état général. In : *La maladie de Crohn*. Disponible sur : <http://www.aliv-e.com/fr/education/articles/dige3.asp>
- [61] **CREGG** : Club de réflexion des cabinets et groupes d'Hépatogastroentérologie. Les formes de MICI chez l'enfant. Disponible sur : http://www.cregg.org/_MICI/9.html

- [62] **Alric L.** L'anémie par carence de fer.
Disponible sur : http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/101118103118.p
- [63] **Gay G., Granel F., Regent D.** (1999) Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). In : *Acta Endoscopica*. Vol. 29. N°3. France : Springer. p.263-281.
- [64] **Ephgrave K.** (2007) Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. In : *Surgical Clinics of North America*. Vol. 87. p. 673-680.
- [65] **Mennecier D.** (2011) Quels sont les atteintes non digestives associées à la maladie de Crohn. In : *Gros plan sur la maladie de Crohn*.
- [66] **Matuchansky C.** (septembre 2005) Manifestations ostéo-articulaires des MICI chez l'adulte. In : *Crohn-RCH*. N° 21.
- [67] **Manass M., Janami S., Mkinsi S.** (2007) Manifestations articulaires des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). In : *Revue du Rhumatisme*. Vol. 74. Paris : Elsevier. p. 531-535.
- [68] **Ardizzone S., Sarzi Puttini P., Cassinoti A. et al.** (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In : *Digestive and Liver Disease*. Vol. 40. Italie : Gastroenterologica italiana. p. 253-259.
- [69] **Delaporte X.** (2001) Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Lettre de l'AFA n°18*.

- [70] **Chaoui Z., Bernoussi A., Belmekhi M. et al.** (2003) Uvéïtes et maladie inflammatoire chronique de l'intestin : à propos de 3 cas. In : *Journal Français d'Ophtalmologie*. Vol.28. Paris : Masson. p. 854-856.
- [71] **Rabhi S., Tahiri L., Baybay H. et al.** (2011) Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Esprence Médicale*. Tome 18. N°176. p. 165-170.
- [72] **Evans E., Pardi D.** (2007) Manifestations extra-intestinales de la MII : manifestations oculaires. In : *Medscape General Medicine*.
- [73] **Bouhnik Y.** (2011) Manifestations extra-intestinales des MICI (hors complications osteoarticulaires et tendineuses). In : *Crohn-RCH*. N°24.
- [74] **Gaujoux S., Couchard A.C, Al Youssef J., Paquet J.C.** (2007) Obstruction urétérale et maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 28. Paris : Masson. p. 611-613
- [75] **HAS, Haute Autorité de Santé :** (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »*. p. 5-6.
- [76] **Munkholm, P.,** *Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study.* Danish medical bulletin, 1997. **44**(3): p. 287-302.
- [77] **Langholz, E., et al.,** *Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort.* Scandinavian journal of gastroenterology, 1997. **32**(2): p. 139-47.
- [78] **Munkholm, P., et al.,** *Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence.* Scandinavian journal of gastroenterology, 1992. **27**(7): p. 609-14.

- [79] **Gendre J.P.** (2006) Place des examens biologiques dans les MICI. In : *Lettre de l'afa n°26*.
- [80] **Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al.** (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 7-8.
- [81] **Benkhadra F., Humbel R.L.** (2008) Les marqueurs sérologiques des MICI. In : *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. Vol.23. Paris : Elsevier Masson. p 202-211.
- [82] **Roblin X.** (janvier 2006) Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des MICI. In : *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive*. N°1. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 33-37.
- [83] **Beau P., Gay G., Arpurt J.P., Boustière C. et al.** (2004) Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. In : *Recommandation de la Société Française d'Endoscopie Digestive*.
- [84] **Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al.** (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 8-9.
- [85] **HAS, Haute Autorité de Santé :** (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* . p. 7-8.
- [86] **Dewit O.** (2008) La vidéo capsule endoscopique. In : *Louvain Médical*. Vol.127. p.43-45.
- [87] **Boudiaf M., Soyer P., Ryner R.** (2004) Examens morphologiques au cours des MICI. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson. p. 46-51.

- [88] **Barthet M., Juhan V., Gasmi M., Grimaud J.C.** (2004) Imagerie des lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson.
- [89] **Frei P., Biedermann L., Rogler G.** (2011) Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non gastro-entérologue. In : *Forum Médical Suisse*. Vol. 11. Suisse : Medicorum Helveticorum. p.718-726.
- [90] *Countering crohn's disease with Cimzia: novel TNF-a blocker close to market..* Pharmaceutical & Diagnostic innovation, 2005. **3**(8): p. 6-9.
- [91] **Eckburg, P.B., et al.,** *Diversity of the human intestinal microbial flora.* Science, 2005. **308**(5728): p. 1635-8.
- [92] **Filippi, J., et al.,** *Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission.* Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(3): p. 185-91.
- [93] **Sandborn, W.J.,** *How future tumor necrosis factor antagonists and other compounds will meet the remaining challenges in Crohn's disease.* Reviews in gastroenterological disorders, 2004. **4 Suppl 3**: p. S25-33.
- [94] **Satsangi, J., et al.,** *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications.* Gut, 2006. **55**(6): p. 749-53.
- [95] **Reimund J.M.** (2004) Maladie de Crohn 20 ans après... Quel devenir ? Quelles questions ? In :*Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol.28. Paris : Masson. p. 1231-1232.

- [96] **Cosnes J.** (2005) MICI : quel pronostic ? In : *La revue du praticien*. N° 698/699. France :Huveaux. p. 818-820
- [97] **Bouvenot G.** (2007) Evolution et pronostic de la maladie de Crohn. In : *Maladie de Crohn*.
- [98] **Peyrin-Biroulet L.** (2011) Histoire naturelle de la maladie de Crohn. In : Post'U. France : Springer. p 105-114.
- [99] **Jess, T., et al.,** *Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark.* *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2004. **19**(3): p. 287-93.
- [100] **Otley, A. and A.H. Steinhart,** *Budesonide for induction of remission in Crohn's disease.* *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005(4): p. CD000296.
- [101] **Kuhbacher, T. and U.R. Folsch,** *Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease.* *World journal of gastroenterology : WJG*, 2007. **13**(8): p. 1149-55.
- [102] **Hugot, J.P.,** *[Role of NOD2 gene in Crohn's disease].* *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2002. **26**(1): p. 13-5.
- [103] **Abid Hakima et al.**
 Profil épidémiologique des maladies inflammatoires chroniques intestinales au CHU Hassan II de Fès

- [104] **Frédéric Barbut, Francisca Joly et All** ,HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive, Le microbiote intestinal :équilibre et dysbiose, p515-516 vol. 17 no 6, novembre-décembre 2010
- [105] **Ruben J. Colman David T. Rubin** Journal of Crohn's *and Colitis*, Volume 8, Issue 12, 1 December 2014, Pages 1569–1581, Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.006>
- [106] **Antoine Cortot, Jean-Frédéric Colombel, Corinne Gower-Rousseau** Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, Médecine/science synthèse, 871-872
- [107] **MEDINFOS, La Maladie de Crohn [en ligne]. 2004.,**
- [108] **Gaya, D.R., et al.,** *New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases?* Lancet, 2006. 367(9518): p. 1271-84.
- [109] **J.Lamoril, J.-C Deybach, P.Bouizegarène et al.** REVUE GÉNÉRALE ET ANALYSE PROSPECTIVE : Maladie de Crohn et génétique : connaissances actuelles p142-143 .Genetic aspects of Crohn's disease: a review
- [110] **Curran, M.E., et al.,** *Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16.* Gastroenterology, 1998. **115**(5): p. 1066-71.
- [111] **Ohmen, J.D., et al.,** *Susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 has a role in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis.* Human molecular genetics, 1996. **5**(10): p. 1679-83.

- [112] **Hugot, J.P., et al.**, *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. Nature, 2001. **411**(6837): p. 599-603.
- [113] **Duerr, R.H., et al.**, *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. Science, 2006. **314**(5804): p. 1461-3.
- [114] **Chamailard, M., et al.**, *Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2003. **100**(6): p. 3455-60.
- [115] **Hugot, J.P.**, *CARD15/NOD2 mutations in Crohn's disease*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1072: p. 9-18.
- [116] **Girardin, S.E., et al.**, *Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection*. J Biol Chem, 2003. 278(11): p. 8869-72.
- [117] **Inohara, N., et al.**, *Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease*. J Biol Chem, 2003. 278(8): p. 5509-12.
- [118] **Xavier, R.J. and D.K. Podolsky**, *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature, 2007. **448**(7152): p. 427-34.
- [119] **Magalhaes, J.G., et al.**, *Nod2-dependent Th2 polarization of antigen-specific immunity*. J Immunol, 2008. **181**(11): p. 7925-35.
- [120] **Geddes, K., et al.**, *Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens*. Nat Med, 2011. **17**(7): p. 837-44.

- [121] **Perez, L.H., et al.**, *Direct bacterial killing in vitro by recombinant Nod2 is compromised by Crohn's disease-associated mutations*. PLoS One, 2010. **5**(6): p. e10915.
- [122] **Sirard, J.C., et al.**, *Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens*. PLoS Pathog, 2007. **3**(12): p. e152.
- [123] **Strober, W. and T. Watanabe**, **NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease**. Mucosal Immunol, 2011. **4**(5): p. 484-95.
- [124] **Cooney, R., et al.**, *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*. Nat Med, 2010. **16**(1):p. 90-7.
- [125] **Travassos, L.H., et al.**, *Nod1 and Nod2 direct autophagy by recruiting ATG16L1 to the plasma membrane at the site of bacterial entry*. Nat Immunol, 2010. **11**(1): p. 55-62.
- [126] **Hsu, L.C., et al.**, *A NOD2-NALP1 complex mediates caspase-1-dependent IL-1beta secretion in response to Bacillus anthracis infection and muramyl dipeptide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(22): p. 7803-8.
- [127] **Netea, M.G., et al.**, *Nucleotide-binding oligomerization domain-2 modulates specific TLR pathways for the induction of cytokine release*. J Immunol, 2005. **174**(10): p. 6518-23.
- [128] **Tsai, W.H., et al.**, *Dual roles of NOD2 in TLR4-mediated signal transduction and -induced inflammatory gene expression in macrophages*. Cell Microbiol, 2011. **13**(5): p. 717-30.

- [129] **Watanabe, T., et al.**, *NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses*. Nat Immunol, 2004. **5**(8): p. 800-8.
- [130] **Hedl, M. and C. Abraham**, *Secretory mediators regulate Nod2-induced tolerance in human macrophages*. Gastroenterology, 2010. **140**(1): p. 231-41.
- [131] **Petnicki-Ocwieja, T., et al.**, *Nod2 suppresses Borrelia burgdorferi mediated murine Lyme arthritis and carditis through the induction of tolerance*. PLoS One, 2011. **6**(2): p. e17414.
- [132] **Rehman, A., et al.**, *Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities*. Gut, 2011. **60**(10): p. 1354-62.
- [133] **Cruickshank, S.M., et al.**, *Evidence for the involvement of NOD2 in regulating colonic epithelial cell growth and survival*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(38): p. 5834-41.
- [134] **Maloy, K.J. and F. Powrie**, *Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease*. Nature, 2011. 474(7351): p. 298-306.
- [135] **Hampe, J., et al.**, *Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations*. Lancet, 2001. **357**(9272): p. 1925-8
- [136] **Lesage, S., et al.**, *CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease*. American journal of human genetics, 2002. **70**(4): p. 845-57.
- [137] **Shanahan, F.**, *Crohn's disease*. Lancet, 2002. **359**(9300): p. 62-9.

- [138] **Newman, B. and K. Siminovitch**, *Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and the success of NODern genetics*. Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale, 2003. **26**(6): p. 303-14.
- [139] **Cuthbert, A.P., et al.**, *The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 867-74.
- [140] **Economou, M., et al.**, *Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis*. The American journal of gastroenterology, 2004. **99**(12): p. 2393-404.
- [141] **Vermeire, S.**, *Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2006. **24 Suppl 3**: p. 2-10.
- [142] **Inoue, N., et al.**, *Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease*. Gastroenterology, 2002. **123**(1): p. 86-91.
- [143] **Vermeire, S.**, *NOD2/CARD15: relevance in clinical practice*. Best practice & research. Clinical gastroenterology, 2004. **18**(3): p. 569-75
- [144] **Jean-Pierre Hugot** – Hôpital Robert Debré, Paris ; Mutations du gène CARD15 et maladie de Crohn ,
www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/227.pdf
- [145] **Risch, N. and K. Merikangas**, *The future of genetic studies of complex human diseases*. Science, 1996. **273**(5281): p. 1516-7.
- [146] **Rioux, J.D., et al.**, *Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease*. Nat Genet, 2001. **29**(2): p. 223-8.

- [147] **Kaser, A., et al.**, *XBPI links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease*. Cell, 2008. **134**(5): p. 743-56.
- [148] **Villani, A.C., et al.**, *Common variants in the NLRP3 region contribute to Crohn's disease susceptibility*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 71-6.
- [149] **Stappenbeck, T.S., et al.**, *Crohn disease: a current perspective on genetics, autophagy and immunity*. Autophagy. **7**(4): p. 355-74.
- [150] **Saitoh, T., et al.**, *Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production*. Nature, 2008. **456**(7219): p. 264-8.
- [151] **Plantinga, T.S., et al.**, *Crohn's disease-associated ATG16L1 polymorphism modulates proinflammatory cytokine responses selectively upon activation of NOD2*. Gut, 2011. **60**(9): p.1229-35.
- [152] **Homer, C.R., et al.**, *ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent, anti-bacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis*. Gastroenterology, 2010.
- [153] **Brest, P., et al.**, *A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease*. Nat Genet, 2011. **43**(3): p.242-5.
- [154] **Rosenstiel, P., et al.**, *Towards a molecular risk map--recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease*. Semin Immunol, 2009. **21**(6): p. 334-45.

- [155] **Heresbach, D., et al.**, *NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype- phenotype analysis*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2004. **16**(1): p. 55-62.
- [156] **Radford-Smith, G. and N. Pandeya**, *Associations between NOD2/CARD15 genotype and phenotype in Crohn's disease--Are we there yet?* World journal of gastroenterology : WJG, 2006. **12**(44): p. 7097-103.
- [157] **Yamamoto-Furusho, J.K. and J.R. Korzenik**, *Crohn's disease: innate immunodeficiency?* World journal of gastroenterology : WJG, 2006. **12**(42):
p. 6751-5.
- [158] **Engoang W.** Le Profil Épidémiologique Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin : À Propos D'une Série Universitaire De 982 Cas Colligés Au Sein Du Service De Gastroentérologie De Médecine "C" Du Chu Ibn-Sina *Thèse N° : 278, 2016*
- [159] **Panhuysen, C.I., et al.**, *Identification of genetic loci for basal cell nevus syndrome and inflammatory bowel disease in a single large pedigree*. Human genetics, 2006. **120**(1): p. 31-41.
- [160] Nature Reviews Genetics 2005. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease .
- [161] **Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS.** Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Nov 8.

- [162] **-BENCHEQROUN RABIA** « Association rare : maladie de Crohn et maladie coeliaque » Acta Endoscopica volume 33-n°3-2003.
- [163] **BILLIARD J-S.** « L'échographie dans la maladie de Crohn » Feuilles de Radiologie, 2003, 43, N°4, 317-326
- [164] **BOUDIAF M.** « Complications abdominales de la maladie de Crohn : Aspects TDM » J. Radiol ; 81 :11-18. 2000.
- [165] **CHEIKH Imed** « Traitement et évolution de la maladie de Crohn initialement non compliquée. Résultats d'une étude rétrospective et multicentrique tunisienne ». Tunisie Médicale tome 80, N°4, avril 2002.
- [166] **BRAZIER F.** « Remicade (Infliximab) dans le traitement de la maladie de Crohn » La presse médicale 16 septembre 2000, vol 29 ; N°26.
- [167] **COLOMBEL J.F** « Maladie de Crohn : interaction bactéries-muqueuse en jeu» Le concours médical tome 124-10, 2002.
- [168] **DESREUMAUX P.** « Immunologie du tube digestif et maladie de Crohn ». Archives de pédiatrie 11(2004) ; 539-541.
- [169] **-BENOMAR S.** « La maladie de Crohn chez l'enfant » Maroc Médical, tome 22 n°1, mars 2000
- [170] **HERESBACH D.** « Pathogénie et génétique des MICI » Acta Endoscopica. Volume 29-N°3-1999.
- [171] **-HUGOT JP** « Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn » Gastroenterol Clin et Bio, 2002; 26:13-15.
- [172] **PIRONT Patricia** « Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn » Acta Endoscopica volume 33-N°2-2003.

- [173] **GOEBES K.** « Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires coliques chroniques idiopathiques (MICI) » Acta Endoscopica, volume 29-N°3-1999.
- [174] **ROLLAND Nathalie** « Coût de la première prise en charge des MICI ». Gastroenterol Clin et Bio, 1999, 23, 483-488
- [175] **PIERRE VERGER** « Première forme familiale de la MC à la Réunion » Gastroenterol Clin et Bio 1998, 22.
- [176] **DESREUMAUX P.** Cytokines et anti-cytokines dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Gastroenterol Clin et Bio, 1999, 23, B159-B168.
- [177] **BEYROUTI MOHAMED ISSAM** «Maladie de Crohn intestinale: aspects chirurgicaux et facteurs prédictifs de risqué des récives. A propos de 26 cas» Tunisie Médicale vol : 82-N°10, 2004.
- [178] **GREENSTEIN A-J.** «Maladies inflammatoires intestinales : la colite sévère et ses complications» Acta Endoscopica, volume 29- N° 3- 1999.
- [179] **ROSEAU E.** “Maladie de Crohn : prévention des rechutes par le Methotrexate ou l’hormone de croissance » La presse médicale 2000 ; 29 ; N°30.
- [180] **-NAHON S.** « Thérapeutique de la maladie de Crohn » EMC 9-057-G-11
- [181] **BENOMAR S.** « La maladie de Crohn chez l’enfant : aspects étiopathogéniques, épidémiologique, clinique et paraclinique » Maghreb Médical - N°333-février 1999

- [182] Microbiote intestinal et MICI. Service de Gastroentérologie et Nutrition, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris, France & Equipe de recherche 7, UPMC, Paris, France octobre 2010, Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832010700075>
- [183] **M.Fumery, O.Corcós, N.Kapel, C.Stefanescu, M.Thomas, F.Joly**, Intérêt et technique de la transplantation fécale Service d'hépatogastroenterologie, centre hospitalier universitaire d'Amiens, place Victor-Pauchet, 80000 Amiens, France ; 22 November 2013. Disponible sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210654513000707>
- [184] **Sahil Khanna, Laura E.Raffals**, The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, 200 First Street Southwest, Rochester, MN 55905, USA 19 Juillet 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855317300584?via%3Dihub>

- [185] **Gautier Hoarau' Pranab Mukherjee,et All** [Journal de Mycologie Médicale Volume 27, Issue 3, Septembre 2017,Page e11Interactions entre le microbiote fongique et bactérien intestinal au cours des formes familiales de maladie de Crohn.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523317301361>
- [186] **Louis E., Libioulle C., Reenaers C. et al.** (2009) *Génomiques des maladies inflammatoires intestinales. In : Revue Médicale de Liège. N°64 : synthèse 2009. p.24.*
- [187] **Cordeil S., Gohebel S.,Tamoutounour S.** *La pathogénèse de la maladie de Crohn décryptée par une démarche génétique.*
<http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p87/Crohn.pdf>
- [188] **Mennecier D.,** (2011) *Approche génétique de la maladie de Crohn.*
Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/Crohn-physiopathologie.php>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 65

سنة : 2018

المقاربة الجينية لمرض كرون (استعراض الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: غيثة علمي حسني

المزادة في: 07 أكتوبر 1991

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: كرون - كارد 15 - متعددة العوامل - جينات - الميكروبيوط .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: عمر شقيري

أستاذ في علم الأنسجة والأجنة

السيدة: سكينه الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: فدوى رويبعة

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي