



**EPIDEMIOLOGIE ACTUALISEE DES COLITES INFLAMMATOIRES :
ETUDE CAS-TEMOIN**

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur DRIOUICHE SALOUA

Née le 07/01/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GASTRO-ENTÉROLOGIE

Sous la direction du Professeur : LAHMIDANI NADA

Session Juin 2023

Pr Nada LAHMIDANI
Hépatogastro-entérologie
Fès
INPE : 141148478

Jr. Med ELABKARI
Professeur Agrégé
Hépatogastro-entérologie
CHU Hassan II - Fès
INPE : 141148478
P.5

REMERCIEMENT

Nous rendons hommage à l'ensemble de nos Maîtres qui nous ont enseigné pendant toutes nos études que ça soit médical ou non. Nous leurs sommes reconnaissantes, pour la patience avec laquelle, ils ont guidé nos premiers pas dans le domaine de savoir et principalement le domaine médical et d'avoir fait grandir dans notre esprit l'idée de suivre cette voie noble.

À notre cher maître Monsieur le Professeur IBRAHIMI Sidi Adil, Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre cher maître Monsieur le professeur EL ABKARI Mohamed, Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Grâce à votre savoir-faire, vous nous avez guidé, au long des 4 années de spécialité et de façon remarquable, notre intégration dans le service et le bon déroulement de notre formation dans une ambiance d'épanouissement et de confiance. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

*À notre cher maître Monsieur le professeur **BENAJAH Dafr-Allah**, Votre rigueur, votre sagesse, vos compétences ainsi que vos qualités humaines et professionnelles nous ont marqués tout au long de notre formation et ont illuminé notre chemin. Vous étiez, pour nous, l'exemple de droiture du travail et de persévérance. Puissiez-vous trouver dans ce travail tous nos remerciements et notre gratitude le témoignage de notre grand respect. Nous espérons, cher maître, être à la hauteur de la confiance que vous avez bien voulu placer en nous.*

*À Notre Cher maître **Madame le Professeur EL YOUSFI Mounia**, votre rigueur, Votre compétence, et votre modestie font de vous un exemple au travail, Votre accueil, le temps passé ensemble et le partage de votre expertise au quotidien nous ont fortement marqué. Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus distingués.*

À Notre maître madame le Professeur LAHMIDANI Nada, nous avons été particulièrement impressionnés par votre gentillesse, votre accompagnement et votre amitié, votre savoir scientifique et votre dévouement au service du malade. Vous n'avez pas cessé de nous faire participer activement dans les travaux scientifiques, les gestes pratiques, et globalement la prise en charge des malades. Le travail à votre côté est une occasion de profiter de vos connaissances, compétences et expérience. Aucun mot ne saurait exprimer à votre juste valeur notre profond amour, notre attachement, notre considération et notre gratitude envers vos dévouements. Qu'ils soient assurés de notre profonde considération. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.

À notre cher maître, Madame le Professeur ABID Hakima, qui nous a bien encadré sur le plan théorique et pratique. Merci pour ce que vous nous avez communiqué en matière de responsabilité, d'abnégation et de savoir-faire.

*À notre cher maître le Professeur El Mekkaoui Amine ,
votre rigueur, Votre compétence, et votre modestie font de
vous un exemple au travail, Votre accueil, le temps passé
ensemble et le partage de votre expertise au quotidien nous
ont fortement marqué. Veuillez accepter l'expression de nos
sentiments les plus distingués.*

*Nous tenons à remercier tous les membres de cette grande
famille en particulier: Docteur LAMINE-SAJEI Asmae,
Docteur LAHLALI Maria, et DR ELKHAYARI Meryeme ,
l'ensemble des résidents et des internes ainsi que toute
l'équipe paramédicale des du service
d'hépatogastroentérologie et les explorations fonctionnelles
et d'endoscopie avec à leur tête Madame Moukhafi Latifa
l'infirmier-chef du service sans oublier Mesdames les
secrétaires ,Madame Kaoutar Kabbaj et madame Hanane
EL Ghamrasni .*

*Je remercie également toute l'équipe de service de
l'épidémiologie clinique de la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Fès, et surtout ma chère amie SOUMIA
BENAAMAR, pour avoir assuré l'analyse statistique de
cette étude.*

*Je remercie mes parents et mes frères que dieu leur réserve
une longue vie pleine de santé et de bonheur.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
MATÉRIEL ET MÉTHODE	22
1. Population et échantillon :.....	23
2. Type de l'étude :	23
3. Définition des cas	23
4. Définition des témoins :	24
5. Volet clinique :.....	24
6. Volet endoscopique :.....	24
7. Analyse statistique :.....	24
8. Déroulement de l'étude.....	25
Partie I: Etude descriptive	33
RÉSULTAT.....	34
I. Données épidémiologiques globales et spécificités liées à la MC et à la RCH :.....	35
A. Répartition des malades :	35
B. Données démographiques :.....	35
1) Age :.....	35
2) Sexe :.....	36
3) Niveau socio-économique :	37
4) Urbanisation :.....	37

II. Les particularités cliniques liées à la maladie de Crohn (MC):	38
A. Données démographiques :	38
1) Age :	38
2) Sexe	38
B. Facteurs environnementaux :	38
1) Toxiques :	38
2) Prise médicamenteuse :	38
3) Appendicectomie :	39
4) Agrégation familiale :	39
5) Evaluation psychologique :	40
6) Habitat précaire :	41
7) Consommation de l'eau de Robinet	41
C. Environnement dans l'enfance et pendant la grossesse (voir tableau II)	41
1) Allaitement maternelle	41
2) Vaccination selon programme national d'immunisation au Maroc(PNI)	41
3) Infection infantile	41
4) Prise abusive d'antibiotique dans enfance	42
5) .Infection périnatale et infection par rougeole chez la mère	42
D. Circonstances de découvertes	43

E. Caractéristiques clinique et paraclinique.....	44
F. Manifestations extra digestives dans les MICI et pathologies associées.....	46
G. Profil de la maladie de Crohn :.....	47
1) Topographie lésionnelle :	47
2) Phénotypage dans notre série :.....	48
3) Manifestations ano-périnéales (MAP) :	49
H. Traitement :	49
I. Evolution :.....	52
1. Redressement de diagnostic :	52
2. Chirurgie secondaire :	52
3. Suivi des patients :	52
III. Particularités cliniques liées à la Rectocolite Hémorragique	54
A. Données démographiques	54
1. Age :	54
2. Sexe :	54
B. Facteurs environnementaux.....	54
1. Toxiques :	54
2. Prise médicamenteuse	54
3. Appendicectomie :	54
4. Agrégation familiale :	55

5. Evaluation psychologique :	55
6. Habitat précaire :	56
C. Environnement dans l'enfance et pendant la grossesse	56
1. Allaitement maternelle :	56
2. Vaccination selon le programme national d'immunisation au MAROC(PNI) :	56
3. Infection infantile :	56
4. Prise abusive d'antibiotiques :	57
5. Infection périnatale	57
D. Circonstances de découvertes.....	58
E. Caractéristiques cliniques et paraclinique de la Rectocolite Hémorragique.....	59
F. . Profil de la rectocolite hémorragique	60
G. Manifestations extra digestives et pathologies associées.....	60
H. . Traitement	61
I. Evolution de la RCH :	62
1. Le redressement de diagnostic :	62
2. Traitement de la RCH :	62
3. Suivre des patients :	62
IV-Comparaison entre la rectocolite hémorragique et la maladie de crohn	64
A. Données démographiques	64

1.Age :.....	64
2.Sexe :	64
3.Niveau socio-économique :	65
B.Facteurs environnementaux :.....	65
1. Tabac et Alcool :	65
2. Appendicectomie :.....	66
3. Prise médicamenteuse.....	66
4. Antécédents infectieux :	66
5. Antécédents familiaux de MICI :.....	66
6. Evaluation psychologique:	67
7. Consommation de l'eau de robinet :	67
8. Habitat précaire:.....	67
C -Environnement dans l'enfance :	67
1. Allaitement maternelle :	67
2. Infection infantile	67
3. Vaccination selon PNI au Maroc	68
4. Prise abusive d'antibiotiques dans enfance :	68
D-Manifestation extra digestives et pathologies associées :.....	68
E-Traitement	68
F-Evolution :	70

G .Tableau XX :Tableau récapitulatif des résultats de la comparaison entre MC et RCH	71
Partie II : Etude analytique	72
I-Introduction :	73
II-analyse univariée /multivariée	73
A. Niveau socioéconomique	74
B. Tabac.....	74
C. Prise médicamenteuse à l'âge adulte (voir tableau XXI).....	74
D. Appendicectomie :.....	75
E. Infection	75
F. Evaluation psychologique	75
G. Consommation de l'eau de robinet	76
H. Habitat précaire :.....	76
I. Allaitement	76
J. Infection infantile	76
K. Prise abusive d'antibiotique dans enfance.....	77
L. Vaccination selon PNI au Maroc	77
M. Antécédents familiaux de MICI.....	77
N. Manifestations extradigestives des MICI.....	77
III. Facteurs de risque des MICI.....	80
Partie III : Discussion	81

I. Rappels :.....	82
A. Historique :	82
B. Généralités sur l'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :.....	83
1. Répartition mondiale des MICI :	83
2. Aspects démographiques :	86
3. Caractéristiques socioéconomiques :	87
C. Physiopathologie :.....	87
1. Génétique :	87
2. Mécanismes infectieux	91
3. Participation environnementale :.....	92
4. Mécanismes dysimmunitaires :	99
II. Données de la littérature et résultats de notre étude :.....	101
A. Epidémiologie :	101
1. En Asie :.....	101
2. En Europe de l'Est :.....	102
3. En Amérique du Sud et en Afrique :	104
B. Données démographiques :.....	106
1. Age :.....	106
2. Sexe :.....	107
3. Niveau socio-économique et urbanisation :	109

C.	Intervention de facteurs environnementaux :	111
I.	Existence de toxiques :.....	111
a.	Tabagisme :	111
b.	Consommation d'alcool :.....	115
c.	Prise médicamenteuse :	116
II.	Appendicectomie :.....	118
III.	Troubles psychologiques :.....	121
IV.	Environnement et mode de vie dans l'enfance	123
a)	Allaitement maternel	123
b)	Hypothèse « meilleure hygiène »	124
c)	Hypothèse infectieuse	126
d)	-Vaccination.....	128
D.	Le caractère familial des MICI :	128
E.	Manifestations extra digestives dans les MICI	133
F.	Les MICI couplées à d'autres pathologies ?	136
G.	Caractéristiques cliniques :.....	143
1.	Topographie lésionnelle :	143
2.	Caractère pénétrant de la MC :	147
a.	Fistules :	147
b.	MAP ou LAP dans la MC :	148
3.	Phénotype de la MC de notre série :.....	153

CONCLUSION	158
RÉSUMÉ DE MÉMOIRE.....	161
ANNEXES	167
BIBLIOGRAPHIE.....	171

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires chroniques de la paroi du tube digestif. Elles regroupent essentiellement trois entités à savoir la Maladie de Crohn (MC), la Recto-colite Hémorragique (RCH) et les Colites indéterminées (CI). De par leur similitude clinique, biologique et épidémiologique, voir même évolutives, les MICI sont mises sous un même cadre nosologique. Cependant, les avancées physiopathologiques et diagnostiques nous permettent de les différencier sans grand mal. Aussi la MC est caractérisée essentiellement par une atteinte inflammatoire segmentaire et transmurale du tube digestif [1]. Elle touche préférentiellement l'iléon terminal, le côlon et l'anus. La RCH quant à elle est plus une atteinte continue, non pénétrante, terminale et ascendante, du rectum au Cæcum, mais épargnant l'iléon [2]. Définie également par un état inflammatoire chronique, ces deux entités, RCH et MC ont bel et bien un substratum physiopathologique en commun. Il s'agit d'une inflammation chronique de la muqueuse rectocolique pour la RCH et pouvant atteindre tout le tube digestif pour la MC [1, 2].

Maladies toujours de causes inconnues, seules des hypothèses sont à nos jours avancées, pour expliquer la survenue de ces MICI chez un patient. Néanmoins, plusieurs auteurs et études s'accordent sur une origine multifactorielle incriminant un dysfonctionnement de la flore intestinale en amont duquel des facteurs environnementaux et génétiques interviendraient également.

Le diagnostic de ces maladies repose notamment sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, radiologiques et évolutifs. Il s'agit d'affections chroniques évoluant par des poussées-rémissions. Bien que des progrès considérables aient été faits sur le sujet, le traitement ne permet cependant que de contrôler les poussées et de maintenir les patients à un état stable le plus longtemps possible [3]. Affections relativement rares, les MICI représentent un nouveau phénomène de santé publique, non pas par leur mortalité, mais par leur morbidité, et l'altération de la qualité de vie ressentie par les patients atteints de ces maladies comme l'indique une étude réalisée par l'AFA1 . De nombreuses études montrent un axe nord-sud des MICI. Elles présentent une incidence et une prévalence plus importantes dans les pays développés. Cependant, depuis les années 1980, de nouvelles zones anciennement connues pour leur incidence faible, voient leur taux augmenté [4]. L'épidémiologie des MICI n'est pas très développée dans les pays africains. Il n'existe pas encore de véritable étude de population allant dans ce sens, sans doute en rapport avec la faible incidence de ces dernières en Afrique, et la sous-estimation du diagnostic de celles-ci.

L'intérêt scientifique de notre étude consiste en :

- L'actualisation des données épidémiologiques déjà existantes sur les facteurs de risques des MICI.
- L'identification ces facteurs et l'élaboration d'un système de lutte contre ces derniers, dans le but de prévenir la maladie chez un sujet prédisposé.

•La participation à une meilleure compréhension de leur distribution et de leur prévention ; aussi notre étude permettra d'enrichir les données nationales et internationales en la matière .

Les principaux objectifs de notre étude :

⇒ Les objectifs primaires :

- Décrire le profil épidémiologique des MICI avec identification des facteurs de risque (non génétiques) chez nos malades.

⇒ Les objectifs Secondaires :

- Étudier la corrélation entre ces facteurs de risques et la survenue d'une MICI.
- Évaluer l'impact de la présence ou absence du FDR, sur l'évolution de la maladie.
- Étudier les facteurs pronostiques de la maladie

Les résultats attendus :

- Prouver une association significative entre certains facteurs de risque et la survenue d'une MICI ou son évolution, dans le but de mettre en place un système de prévention.

- Retombées sur les patients et retombées socioéconomique :

- Une meilleure qualité de prise en charge
- Mise en place d'un programme de prévention de la maladie chez les sujets prédisposés en se basant sur leur profil épidémiologique.
- Réduction du risque de récurrence de la maladie, de recours à la chirurgie et même de cancérisation et le surcoût économique lié à la prise en charge.

AFA1 : Association François Aupetit, 78 quai de Jemmapes 75010-Paris
(www.afa.asso.fr)

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Population et échantillon :

OR = 1,76 c'est l'OR correspondant au facteur de risque principal (tabagisme) selon les données d'une méta analyse sur les facteurs de risque des MICI

Le nombre total des sujets nécessaire à l'étude pour l'estimation du facteur de risque principal (tabagisme) est de 858 : 429 dans chaque groupe.

2. Type de l'étude :

Pour répondre aux objectifs, nous mènerons une étude cas - témoin, mono centrique.

3. Définition des cas

Les CAS, sont des patients porteurs de MICI, suivis par nos médecins, soit en consultation, soit au niveau de l'unité d'hospitalisation ou de l'hôpital du jour du service de gastro-entérologie.

Le diagnostic de MICI a été retenu sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, radiologiques, histologiques et évolutifs.

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

L'évolution des patients a été estimée en se basant sur l'état de ces derniers à la dernière consultation MICI

Critères d'exclusions : De cette étude ont été exclus :

- Les dossiers perdu ou non exploitables

- Les colites indéterminées

4. Définition des témoins :

Les Témoins sont des sujets :

- non malades (non connues porteurs de MICI), choisis parmi les visiteurs ou la population générale
- Appariement sur l'âge et le sexe
- N'ayant aucun lien de parenté avec un patient MICI
- Ne présentent pas de symptômes cliniques pouvant être en rapport avec une MICI (diarrhée, anémie, douleur abdominale atypique)

5. Volet clinique :

Pour les cas : Toutes les données sociodémographiques, cliniques, les comorbidités, le tabac, l'ancienneté de la maladie, l'étendue de la maladie, les traitements reçus , le recours aux chirurgies .

Pour les témoins : les données sociodémographiques, les comorbidités, l'exposition aux facteurs de risques.

6. Volet endoscopique :

Pour tous les patients qui ont subi une sigmoïdoscopie ou une coloscopie total.

7. Analyse statistique :

Après avoir les informations sur le profil épidémiologique de nos malades, ces données seront remplies dans un tableau Excel avec respect de l'anonymat et envoyées au service d'épidémiologie pour analyse statistique

descriptive et analytique dans le but d'étudier la corrélation entre l'exposition aux certains facteurs de risque et la survenue d'une MICI.

L'analyse statistique des données épidémiologiques a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v26. Le seuil de signification était de 0.05

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyennes et écart type. Le test chi2 de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les pourcentages.

La régression logistique conditionnelle a été utilisée comme méthode dans l'analyse multivarié pour rechercher les facteurs de risque des MICI en ajustant sur les facteurs de confusion

8. Déroulement de l'étude

Première étape : premier mai 2022

- Sites d'inclusion : le service d'hospitalisation, le centre de consultation et les urgences
- Recrutements des cas : questionnaire et dossier clinique du malade à remplir par les enquêteurs
- Recrutement des témoins

Fin de recrutement : Février 2023

Etape d'analyse : Février 2023 au mois de Mars 2023

Première publication : juin 2023

Fiche d'exploitation :

N°d'inclusion /2022
 Origine géographique :
 Profession
 Niveau socioéconomique
 Age :
 Sexe :
 Cas ou témoin
 Type de MICI
 Date de Début des symptômes
 Date du diagnostic :
 Assurance maladie :
 Estimation du revenu du ménage :

Les antécédents personnels :

Infectieuse non ☐ oui ☐ si oui type
 Médicaux : prise médicamenteuse : non ☐ oui ☐ si oui ATB /AINS/contraception orale
 Maladie auto-immune: non ☐ oui ☐ si oui type
 chirurgicaux : Appendicectomie : non ☐ oui ☐ si oui âge d'appendicectomie

les antécédents familiaux :

ATCD familial de MICI ; oui ☐ non ☐
 Degré de filiation
 Associations pathologiques : psoriasis ☐ vitiligo ☐ SPA ☐

Mode de vie :

Consommation de l'eau du robinet oui ☐ non ☐ autre : eau du puits, source
 Contexte psychique oui ☐ non ☐ si oui type : stress/anxiété /dépression....
 Toxiques : - tabac oui ☐ non ☐
 Actif ☐ passif ☐
 - Alcool oui ☐ non ☐
 - Cannabis oui ☐ non ☐
 - CHICHA oui ☐ non ☐
 - cigarette électronique oui ☐ non ☐
 - sniffeur de tabac oui ☐ non ☐

L'environnement dans l'enfance :

Allaitement maternelle oui ☐ non ☐ ☐ ne sait pas
 Infection infantile oui ☐ non ☐
 Prise abusive d'ATB oui ☐ non ☐
 Niveau d'hygiène (habitat précaire) oui ☐ non ☐
 Vaccination oui ☐ non ☐

Pendant la grossesse :

Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Etude cas-témoin

Infection périnatale	oui	☐	non	☐
Infection par rougeole chez la mère	oui	☐	non	☐
Clinique				
Poids	taille	IMC		
Mode de début :	aigue	progressif	rapidement progressif	
Motif de consultation :				
- Diarrhée Nombre d'émissions par jour :				
Type : liquidienne sang	glaire	alternance avec constipation		
- Douleurs abdominale :	non	oui	si oui	type colique / SD de koenig
- Syndrome rectal :	oui	non		
- Signes extra digestifs :	Articulaires	Cutanéomuqueux	Ophtalmologique	Neurologique
-complication :				
- Etat général :	Conservé	oui	non	
- Fièvre		oui	non	
Examen clinique :				
- Examen général :	Normal	Non		
- Examen abdominal :	Normal	Non		
-Examen de la marge anale	Normal	Fissure	Fistule	Autre
-TR :	Normal	Douleur	Sang	
- Examen extra digestif :	Normal	Anormal		
Paracliniques :				
Biologie :				
Sanguin :		valeurs	unités standards	
HB				
Taux de plaquette				
GB				
CRP				
Fer sérique				
ferritine				
albumine				
vitamine D				
magnesium				

Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Etude cas-témoin

calcium

phosphore

bilan lipidique

TP

Transaminase GOT GPT + Bilan hépatique

Vit B12 folate

Fonction rénale

Serologie coeliaque

Coprologique :

-Parasitologie : amibiase oui ☐ non ☐

-Coproculture

-Calprotectine fécale valeur date de prélèvement

-clostridium difficile oui non

- **Radiologie** : ASP : Normal Non : Echographie abdominale Normal Non : TDM : Normal Non :

- **Endoscopie** :

- Description : érythème congestion ulcère

- Localisation :

- Signes de gravité

- **Histologie** : Lésions épithéliales Abscès cryptiques Atteinte glandulaire Infiltrat inflammatoire Amibes
dysplasie dégénérescence

-diagnostic :

-type de MICI RCH ☐ Crohn ☐ inclassé ☐

Si RCH rectite ☐ colique gauche ☐ pancolite ☐

Si crohn iléale ☐ colique ☐ iléocolique ☐ atteinte digestive haute ☐

Sténosant ☐ fistulisant ☐ MAP ☐

Traitement :

-Traitement médical ;

-Traitement chirurgical : Non oui : Date acte préciser indication

-Evolution :

Favorable :

-Amélioration : Clinique Biologique Endoscopique

Défavorable :

- Récidive : Délais cause sévérité

-Complication : Type :

Equipe de recherche

Équipe	Membre impliquées	Laboratoire de recherche	Spécialités	Grade	Tâches
Équipe 1	Pr Lahmidani Nada	Laboratoire de pathologie humaine, biomédecine et environnement.	Gastroentérologie	Professeur agrégée	Principal investigateur(PI) et coordinateur du projet Co investigateur
	Dr Driouiche Saloua			Résidente	
	Dr Zerrari Ismail			Résident	
	Pr Benajah Dafrallah			PES	Expert, Co investigateur et Co encadrant
	Pr El yousfi Mounia			PES	Expert, Co investigateur et Co encadrant
	Pr El abkari Mohamed			PES	Expert, Co investigateur et Co encadrant
	Pr Ibrahimi Adil			Chef de service et doyen de la FMPF	Expertise, supervision et validation des étapes du protocole et des publications
Équipe 2	Pr Samira El fakir	Laboratoire Épidémiologie et bio statistique	Épidémiologie et santé publique FES	PES	Co investigateur
	Dr Soumia Benaamar			Résidente	Co investigateur

Ethique :Classé sous le N° 19 /21

Tous les participants à l'étude seront informés des détails, des procédures de l'étude et ils seront invités à donner leur consentement éclairé signé.

Nous ne croyons pas qu'il existe un risque minimal pour les participants à l'étude, l'ensemble des procédures se font en routine.

Sur le plan scientifique, l'étude permettra de mieux comprendre l'impact du profil épidémiologique de nos malades sur la survenue et l'évolution de la maladie.

Les participants à l'étude vont bénéficier de la plus stricte confidentialité. Une attention particulière sera accordée à la collecte et au stockage des renseignements personnels.



**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES
LE CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE HASSAN II
FES
COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES**
Fès, le 01/11/2022

A

Madame le Professeur LAHMIDANI Nada
Laboratoire de Pathologie Humaine, Biomédecine et Environnement
Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès

AVIS DU COMITE D'ETHIQUE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FES

Partie I : Titre et référence du protocole

Le comité a été saisi le mois d'**Octobre 2021**

Une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé : "**Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : étude cas contrôle**", classé sous le N° **19/21**.

Dont le promoteur est : Laboratoire de Pathologie Humaine, Biomédecine et Environnement.

Adresse : Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès.

Partie II : Documents

Le comité a examiné les documents relatifs à ce projet en séance :

- Protocole de recherche ✓
- Questionnaire et fiche de recueil des données ✓
- Fiche d'information en arabe et en français ✓
- Formulaire de consentement en arabe et en français ✓
- CV de l'Investigateur Principal ✓

Partie III : Investigateur Principal

-Pr. LAHMIDANI Nada: Laboratoire de Pathologie Humaine, Biomédecine et Environnement,
Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès.

Secrétariat : Bureau de département, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès BP.1893 ; Km2.200 Route de sidi Harazem-Fès
Tél : 05 35 61 93 18/19/20 Fax : 05 35 61 93 21 Email : comite.ethique.fes@usmba.ac.ma

Partie IV : Délibération

Le comité a, par la suite, délibéré le 01/11/2022

Ont participé à la délibération :

- | | | |
|------------------|---------------------|---------------------|
| ▪ Nom : HIDA | Prénom : Moustapha | Titre : Pédiatre |
| ▪ Nom : BELAISEN | Prénom : Med Faouzi | Titre : Neurologue |
| ▪ Nom : BENNANI | Prénom : Bahia | Titre : Biologiste |
| ▪ Nom : ACHOUR | Prénom : Sanae | Titre : Toxicologue |

A l'unanimité des membres présents, le comité a adopté la délibération suivante :

Avis Favorable.

Partie V : Référence du comité

Le comité suit une procédure de qualité pour son fonctionnement, et se base pour ses délibérations sur la déclaration d'Helsinki version 2008, la dernière version du texte de l'ICH concernant les bonnes pratiques cliniques, la directive Européenne (réf : 2001/20/CE), la décision du ministre de la santé N°02/DRC/00 du 03/12/2012, relative aux Recherches Biomédicales.

Le Président du Comité d'Ethique
Pr. HIDA Moustapha



Partie I: Etude descriptive

RÉSULTAT

I. Données épidémiologiques globales et spécificités liées à la

MC et à la RCH :

A. Répartition des malades :

Sur la période de 2 ans , 100 patients ayant une MICI ont été recensé, dont 56 cas de MC et 44 cas de RCH, soit 56 % pour le MC et 44 % pour la RCH (voir figure 1).

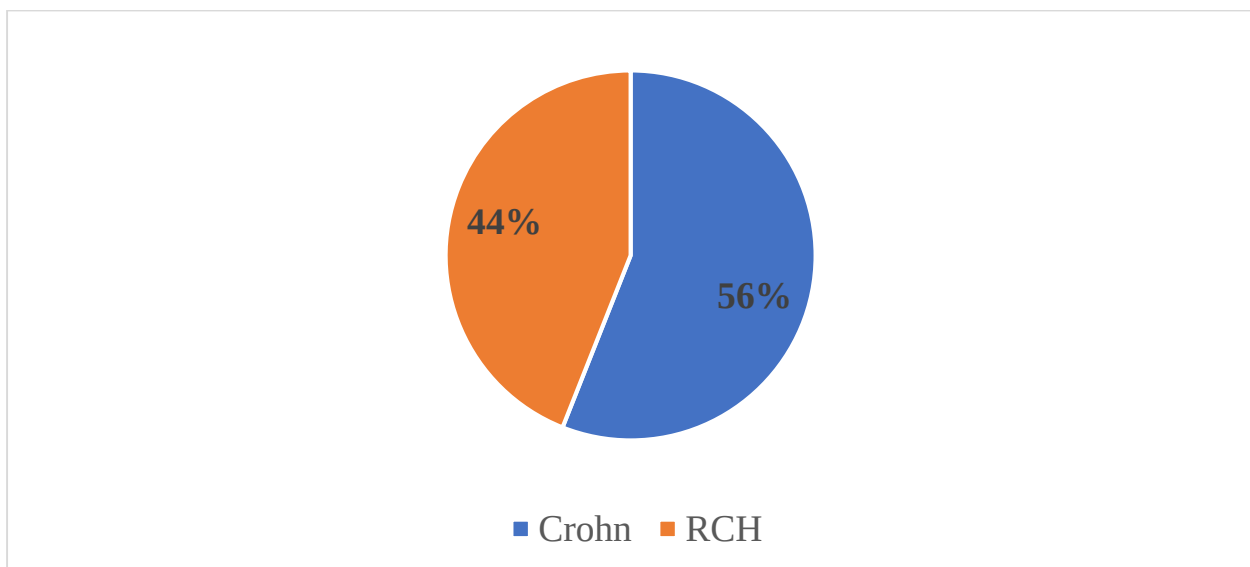


Figure 1 : Répartition des malades en fonction du type de MICI.

B. Données démographiques :

1) Age :

Sur nos 100 patients, Nous retrouvons des extrêmes oscillant entre 17 et 67 ans, pour une moyenne d'âge de 34 ans avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans .

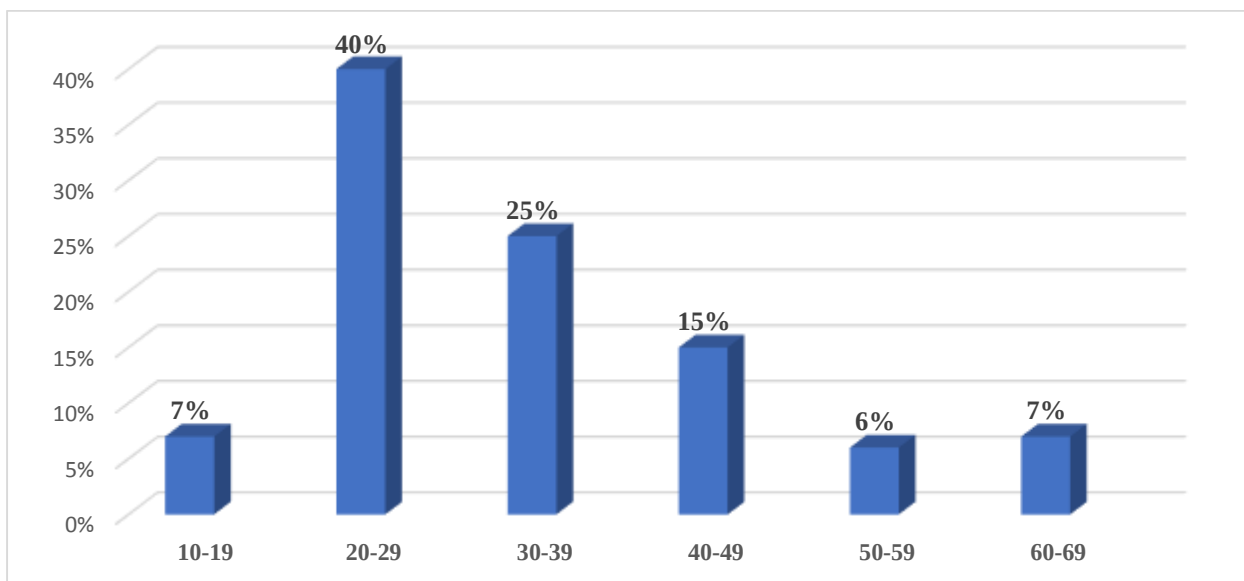


Figure 2 : Répartition des malades par tranche d'âge.

2) Sexe :

Une prédominance féminine, avec 56 cas féminins et 44 cas masculins, soit respectivement 56 % et 44 % était observée. Le sexe ratio femme/homme était de 1,2.

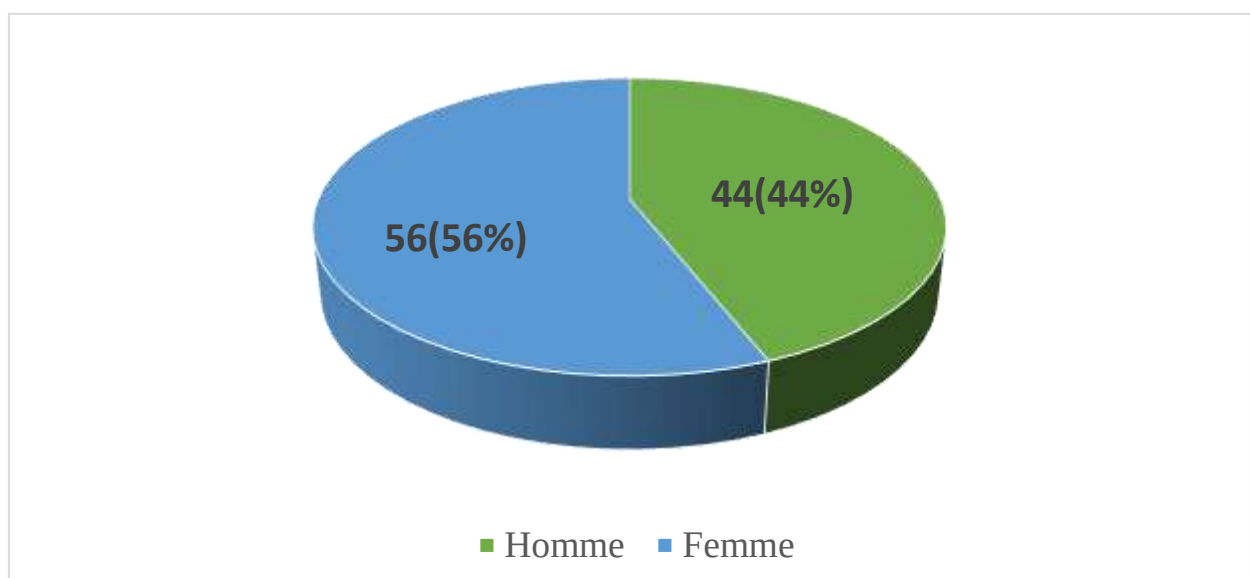


Figure 3 : Répartition des MICI par sexe.

3) Niveau socio-économique :

Le niveau socio-économique bas paraissait être le plus fréquemment rencontré. En effet, 17% des patients présentaient un niveau socio-économique moyen et 83% un niveau faible.

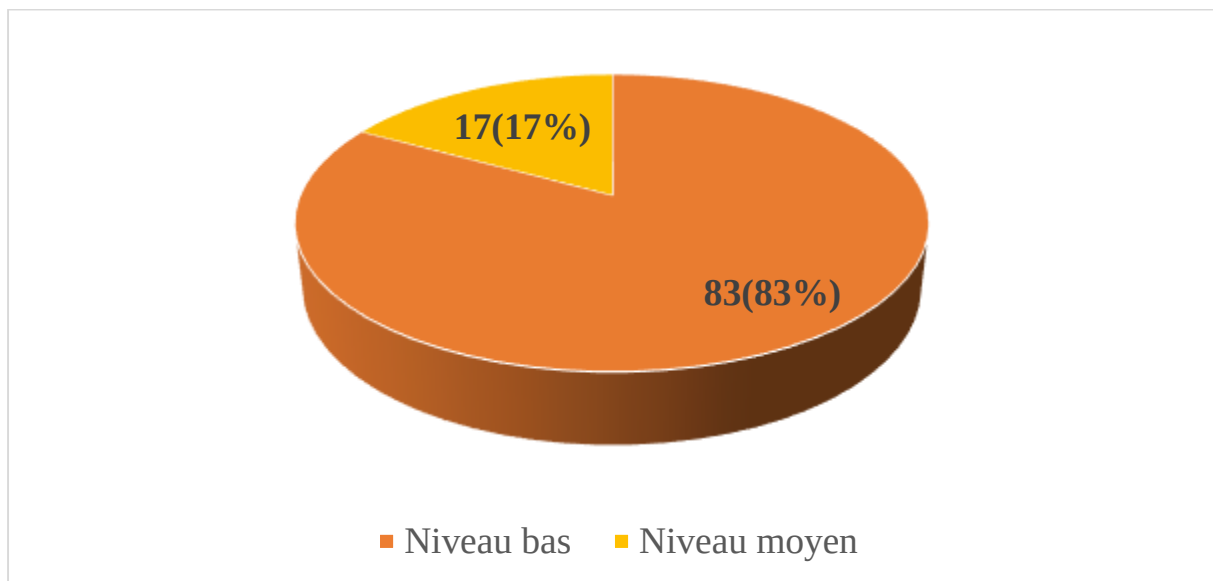


Figure 4 : répartition en fonction du niveau socioéconomique

4) Urbanisation :

La plupart de nos patients étaient issues de la région de Fès –Meknès, soit dans 89 % (89cas).

Tableau I : La répartition des malades selon le niveau d'urbanisation

Origine	Effectif	%
Urbaine	90	90
Rurale	10	10
Totale	100	100

II. Les particularités cliniques liées à la maladie de Crohn (MC):

A. Données démographiques :

1) Age :

Dans notre étude les patients atteints d'une maladie de Crohn étaient statistiquement plus jeunes que ceux présentant une Rectocolite hémorragique avec un âge moyen de 31 ans.

2) Sexe

Une prédominance féminine, avec 32 cas féminins et 24 cas masculins (soit respectivement 57 % et 42%) était observée. Le sexe ratio femme/homme était de 1.3.

B. Facteurs environnementaux :

1) Toxiques :

Dans notre série, 6 patients atteints de MC fumaient soit (11%). La consommation d'alcool et de cannabis n'a pas été observée chez les patients atteints de la MC dans notre série.

2) Prise médicamenteuse :

La prise médicamenteuse était retrouvée dans 10 cas (soit 17 %), dont 5 cas (8%) de contraception orale.

L'utilisation d'antibiotiques à l'âge adulte et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (respectivement n=4 (7%), n=2 (3%).

3) Appendicectomie :

Dans notre étude 8 cas ont subi une appendicectomie dans leurs antécédents, soit 14% des cas, dont 1 cas (2%), avant 20 ans et 7 cas (12%), après 20 ans .

4) Agrégation familiale :

La notion d'agrégation familiale était retrouvée chez 8 patients atteints de MC, soit une fréquence de 14%, dont 6 cas (soit 11%) avaient un lien de parenté au 2ème degré et 2 cas (soit 3%) un lien de parenté au 1^{er} degré.

Les antécédents familiaux de MC sont les plus fréquemment rencontrés avec 8 cas (soit 14 %), contre 5 cas soit (11%) de RCH .

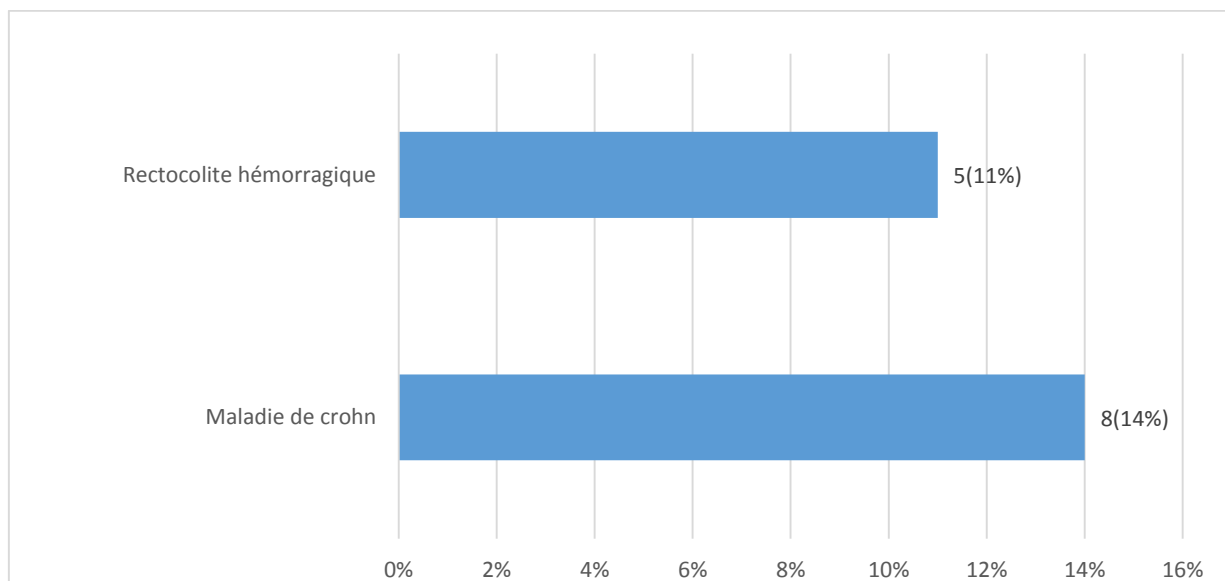


Figure 5 : Répartition des antécédents familiaux par type de MICI

5) Evaluation psychologique :

L'évaluation psychologique de nos cas a révélé des troubles psychologiques dans 32 cas (57%), dominés par le stress et l'anxiété (respectivement 36%,14%). Ceci a été observé avant l'apparition de la MC (figure 6).

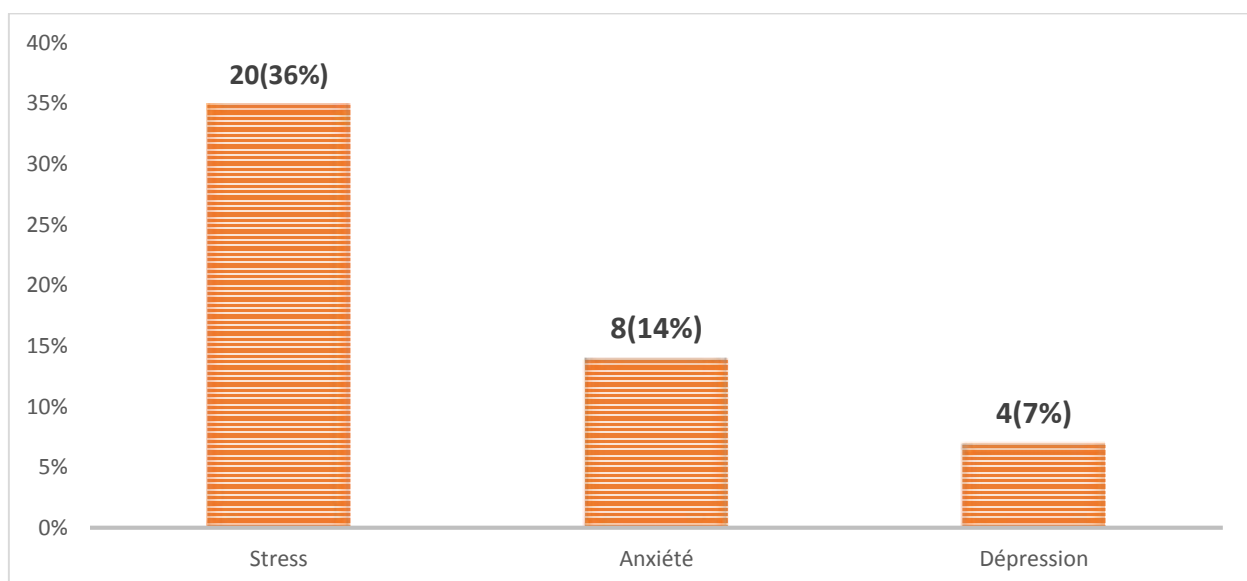


Figure 6 : Evaluation psychologique de nos patients

6) Habitat précaire :

Dans notre étude, 56 patients atteints de la maladie de Crohn, seuls 16 cas, soit 28 %, vivaient dans des habitats précaires avec une mauvaise hygiène.

7) Consommation de l'eau de Robinet

Dans notre étude, 43 cas (soit 76 %) consomment de l'eau du robinet, versus 12 cas (soit 21 %) qui consomment de l'eau de puits.

C. Environnement dans l'enfance et pendant la grossesse (voir tableau II)

1) Allaitement maternelle

Chez 56% de nos patients atteints de MC ,52 cas (soit 92%) avaient bénéficié d'un allaitement maternel, d'une durée de plus d'un an chez 48 cas (85%) et de moins d'un an chez 4 cas (7%).

2) Vaccination selon programme national d'immunisation au Maroc(PNI)

Dans notre étude, 47 cas (soit 85%) atteints de MC avaient été vaccinés , mais 8 cas (soit 14%) n'étaient pas vaccinés

3) Infection infantile

Dans l'enfance de nos patients, 17 cas (soit 30%) ont passé une période d'infection infantile ; dominée par des angines à répétitions dans 15 cas (soit 26%) suivis d'une fièvre d'étiologie indéterminée dans 1 cas(soit 2%) et de manifestations digestives (douleurs abdominales, diarrhée aiguë...) dans 1 cas (soit 2%).

4) Prise abusive d'antibiotique dans enfance

Dans notre étude, nous avons constaté que 13 cas (soit 23%) de nos patients atteints de MC avaient pris des antibiotiques dans leur enfance.

5) Infection périnatale et infection par rougeole chez la mère

Dans notre série, aucun patient n'a présenté d'infection périnatale ou d'infection par la rougeole chez la mère.

Les résultats de notre étude concernant l'environnement de nos cas sont illustrés dans le tableau II.

Tableau II : Environnement de nos patients atteint de MC

Environnement dans l'enfance	N (%)
Allaitement maternelle	52 (92 %)
Infection infantile	17 (30%)
Prise abusive d'antibiotique dans enfance	13 (23%)
Vaccinations selon PNI	47 (85%)
Habitat précaire	16 (28%)
Consommation de l'eau de Robinet	43(76%)

D. Circonstances de découvertes

Dans notre série, la maladie de Crohn fut découverte dans la majorité des cas par des symptômes digestifs : douleur abdominale dans 37 cas (soit 66%) associé à une diarrhée chronique dans 34 cas (soit 60 %) , parmi 56 cas de maladie de crohn ; 21cas (soit 37 %) était admis dans un tableau de complication (figure 7 ,8).

Cependant, la découverte s'était fait également dans un contexte d'urgence, ayant nécessité une intervention chirurgicale chez 3 patients, (soit 5 %) dont 2 cas(3%) de l' héli colectomie droite (suite à la découverte d'un aspect pseudo tumoral du bas fond caecal dont 1 cas lors de l'exploration chirurgicale d'une péritonite appendiculaire et l'autre cas lors de l'exploration endoscopique) et 1 cas (soit 2%) de colectomie subtotale (suite à une CAG) . Le diagnostic de MC fut portée à postériori sur le compte rendu anatomo-pathologique.

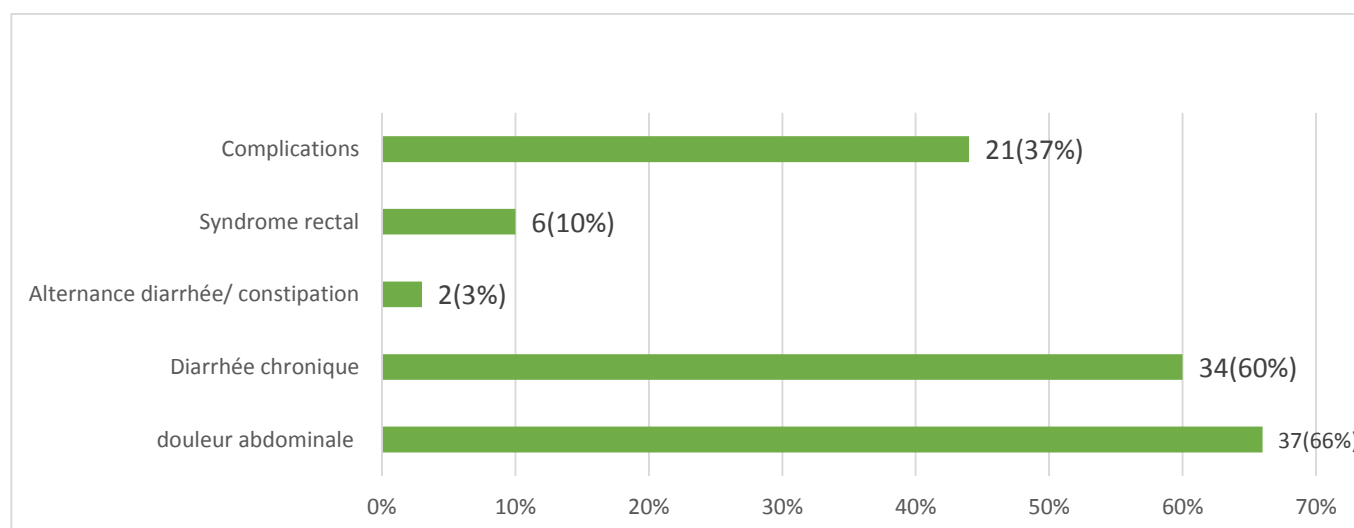


Figure 7 : circonstances de découvertes de maladie de crohn

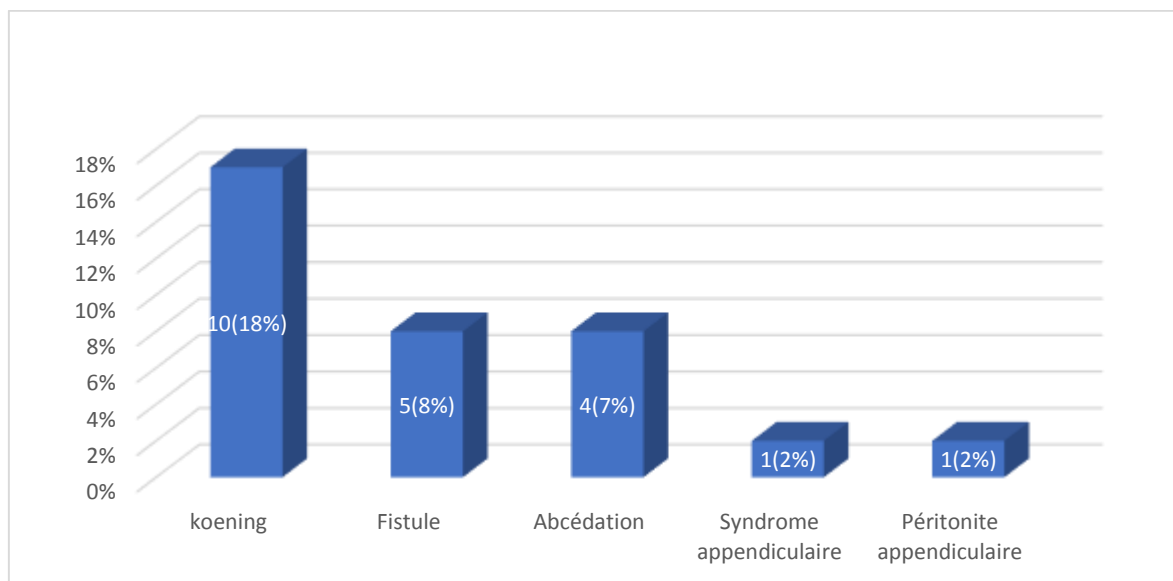


Figure 8 : complications au cours desquelles la maladie de crohn a été diagnostiquée

E. Caractéristiques clinique et paraclinique

Voir tableau III et Figure 10 ci-dessous qui résume les Caractéristiques clinique et paraclinique de nos patients.

Tableau III : Caractéristiques clinique et paraclinique de nos patients

Caractéristiques générales	Nb de cas	%
-Délai moyen de diagnostic	3mois	
-Etat général IMC <20	18	(50 %)
-Fièvre	10	(17%)
-Installation aigue	40	(71%)
<u>Symptômes cliniques</u>		
-Diarrhée chroniques :		
Diarrhée liquidienne	18	(32 %)
Diarrhée glairosanglantes	16	(28%)
-Douleur abdominale :		
Colique	37	(66%)
syndrome de koening	10	(17 %)
-alternance diarrhée constipation	2	(3%)
- syndrome rectal	6	(10%)
- atteinte extra digestive	12	(21%)

Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Etude cas-témoin

-complications	21 (37%)
<u>Examens cliniques</u>	
-Sensibilité abdominale	
-Masse abdominale	18(32%)
-Examen MA :	2(3%)
Fistules anales	3(5%)
Fissure anale	3(5%)
Sténose anale	2(3%)
-Examens extra digestifs :	
Anomalie osteoarticulaire	5(8%)
Lésion dermatologique	1(2%)
Lésion ophtalmologique	1(2%)
<u>Examens paracliniques</u>	
<u>Biologique :</u>	
Anémie ferriprive	22 (39%)
Anémie inflammatoire	6 (10%)
Anémie mixte	6 (10%)
Hyperleucocytose	14 (25%)
Hyperplaquettose	39 (69%)
Syndrome inflammatoire	47 (83%)
Hypovitaminose D	31 (55%)
Hypoalbuminémie	36 (64%)
Hypomagnésémie	18 (32%)
Hypophosphorémie	5 (8 %)
Hypovitaminose B12/Folate	2 (3 %)
BH perturbé	1 (2 %)
Bilan lipidique perturbé	1 (2 %)
<u>Coprologique :</u>	
Calprotectine Fécale >250	27 (48%)
Surinfection a Entamoeba histolytica	5 (8%)
<u>Radiologique :</u>	
Epaississement pariétal colique	53 (94%)
Epaississement de la DAI	45 (80%)
Collection	4(7%)
Sténose +fistules	22(39%)
<u>Endoscopique</u>	
Erythème	25(44%)
Ulcérations	31(58%)
Sténoses :	
Valvule iléocæcale	23(41%)
Sténose colique	1(2%)
Sténose anale	2(4%)
-Pseudo polypes	7(12%)
-MAP	8(14%)

F. Manifestations extra digestives dans les MICI et pathologies associées

Les patients ayant présentés une MC avaient également développé d'autres pathologies associées. Les atteintes articulaires étaient les plus représentées. Le tableau IV et la figure 9 en font un bref résumé.

Tableau IV: Manifestations extradigestives et pathologies associées au cours de MC

Pathologies associée	N %
Spondylarthrite ankylosante	4(7%)
Cholangite sclérosante primitive	1(2%)
Uvéite	1(2%)
Lésions dermatologiques	1(2%)
Tuberculose pulmonaire	2(4%)
Cœliaque	1(2%)
Psoriasis	1(2%)
Asthme	1(2%)

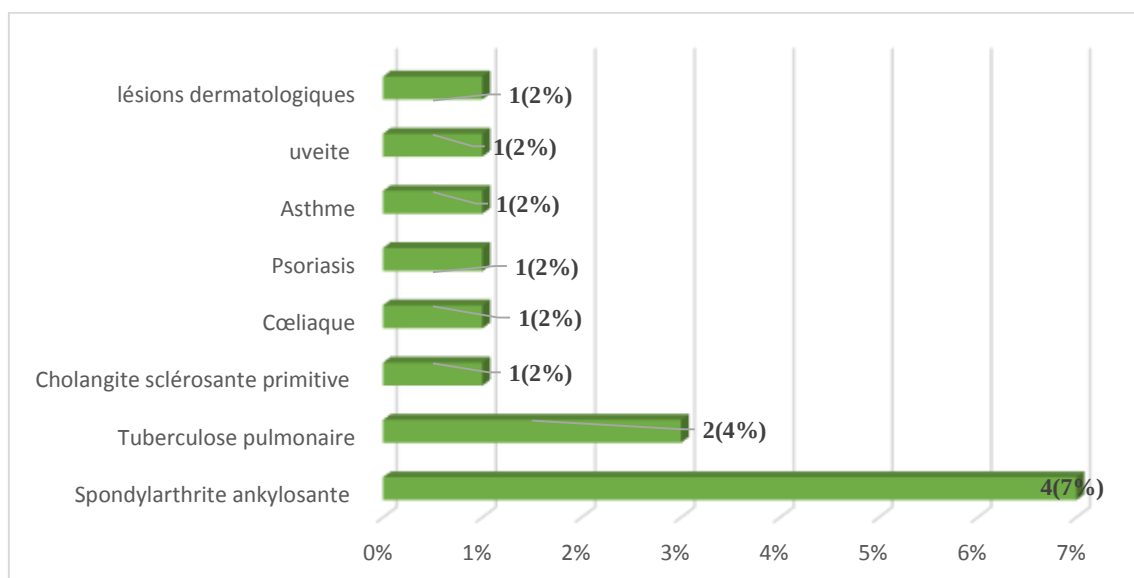


Figure 9 : pathologies associées au cours de la MC

G. Profil de la maladie de Crohn :

1) Topographie lésionnelle :

En nous basant sur la classification de Montréal (voir annexe 1), la localisation iléocolique représentait plus de la moitié des atteintes avec 80% des cas, suivi des localisations coliques pure avec 10 %, iléale pure avec 5% et des atteintes du tractus digestif haut avec 3 % des cas (voir la figure 10).

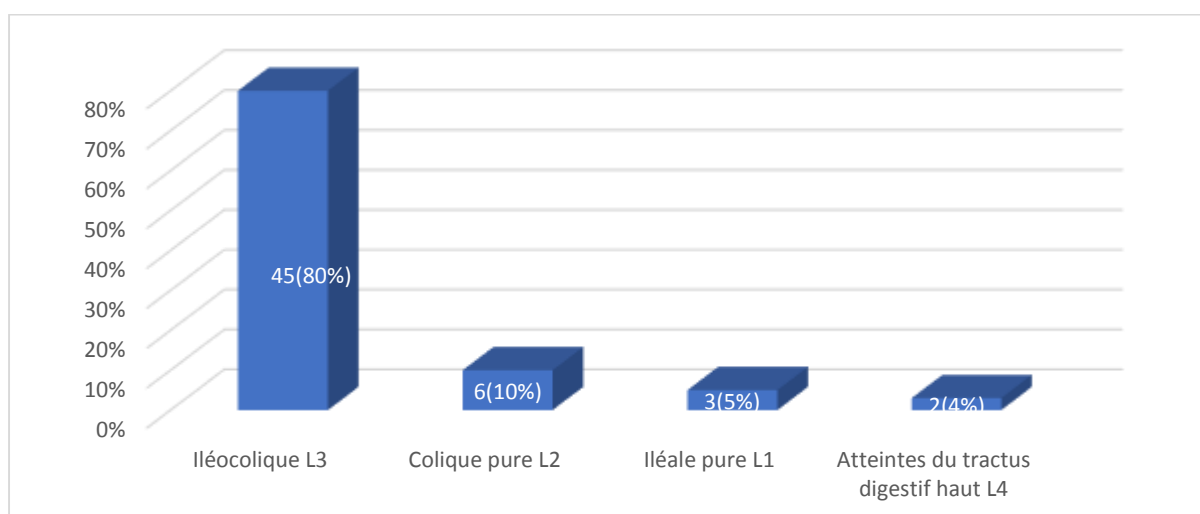


Figure 10 : La topographie lésionnelle selon la classification de Montréal.

2) Phénotypage dans notre série :

Association de phénotype sténosant et pénétrant (B2+B3), se dégageait avec une fréquence de 39 % des cas suivi par le phénotype inflammatoire avec une fréquence de 37 % et les phénotypes sténosant (B2) et pénétrant (B3) représentaient respectivement (17% et 5 %)des patients (tableau V , Figure 11)

Tableau V: Répartition des types phénotypiques de notre série

Phénotypes	Nombre de cas	Pourcentage
Inflammatoire (B1)	21	37%
Sténosant(B2)	10	17%
Fistulisant(B3)	3	5%
Association (B2+B3)	22	39%

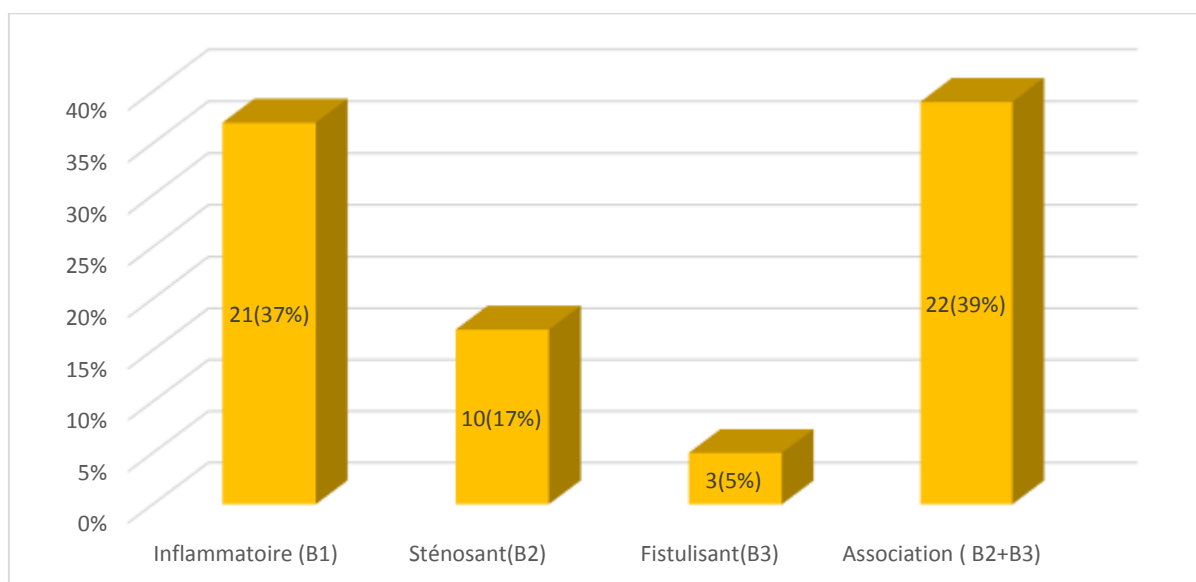


Figure 11 : Répartition des phénotypes dans notre série.

3) Manifestations ano-périnéales (MAP) :

Dans notre étude 8 patients avec une fréquence de 14% avaient présentés une MAP au cours de leurs maladies. Selon la classification de Cardiff (Voir annexe 2) , Les fistules et fissures anales représentent chacune 5% des MAP, suivies par la sténose anale dans 3%.

H. Traitement :

a) Traitement médical de première intention :

Dans notre étude, 38 cas (soit 67%) des patients ont reçu un traitement médical ; l'azathioprine dans 22 cas (soit 39 %), une combothérapie dans 8 cas (soit 14 %) ,les anti-TNF seuls dans 5 cas (soit 9%), le méthotrexate dans (1 cas soit 2 %) et le budésonide dans 1 cas (soit 2 %) .(voir Figure 12 et tableau VI).

b) Traitement chirurgicale :

Dans notre étude, 18 cas (soit 32 %) des patients ont subi un traitement chirurgical, dont 15 cas (soit 27 %) une résection iléocæcale, 2 cas (soi 3%) une héli colectomie droite et1cas (soit 2%) une colectomie subtotale (voir figure 13).

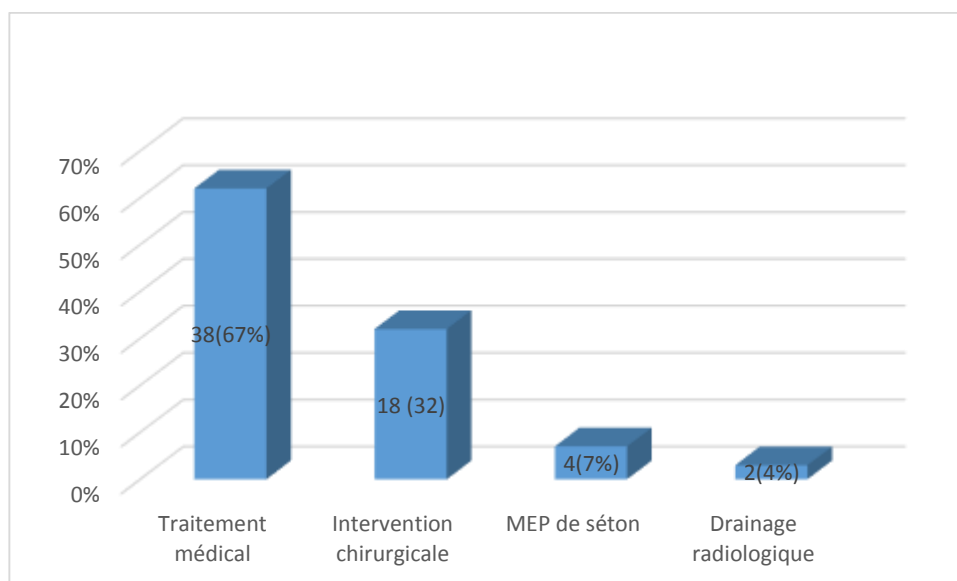


Figure12 : prise en charge thérapeutique au cours de la maladie de crohn

Tableau VI : Types du traitement médical

Type du traitement médical	N %
Azathioprine	22(39%)
Anti-TNF	6(10%)
Combithérapie(anti TNF+AZA)	8(14%)
Méthotrexate	1(2%)
Budésouide	1(2%)

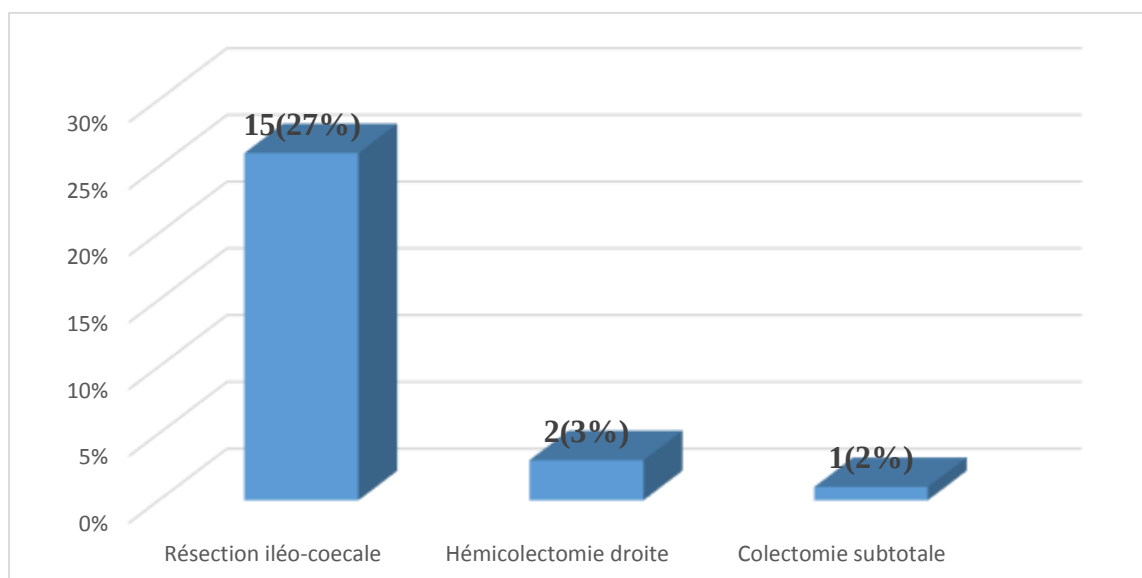


Figure 13: types d'interventions chirurgicales au cours de la maladie de crohn

c) Traitement médicale en post chirurgie

Parmi les 18 cas (soit 32 %) ayant subi une intervention chirurgicale, un traitement de fond post-chirurgical a été mis en place dans 12 cas (soit 21%) (voir tableau VII)

Tableau VII :traitement médicale en post chirurgie

Traitement médicale en post chirurgie	N %
Azathioprine	10(17%)
Anti TNF : Infliximab	1(2 %)
Combithérapie	1(2%)
Pas d'indication de traitement de fond	1(2%)

I. Evolution :

a) Evolution de la maladie de Crohn :

1. Redressement de diagnostic :

Il n'y avait pas de notion de changement de diagnostic chez les patients ayant une MC.

2. Chirurgie secondaire :

6 patients (soit 10%) avaient subi une intervention chirurgicale secondairement à la suite d'échec de traitement médical initial (Voir tableau VIII).

Tableau VIII: types de chirurgie secondaire de nos patients

Chirurgie secondaire	Nombres de cas	%
Résection iléo-caecale	N=3	5%
Colectomie sub-totale	N=1	1%
Hémi colectomie droite	N=1	1%
Colectomie totale	N=1	1%

3. Suivi des patients :

Les patients considérés comme ayant une bonne évolution lors de leur dernière consultation représentaient 20 cas (soit 36%). 21 cas (soit 37%) présentaient une MC active ou compliquée (voir tableau VIII)

Dans 5cas (soit 9%), un traitement de fond n'avait pas encore été mis en place, soit en raison de l'absence de couverture médicale ou de l'indisponibilité

du produit anti TNF, soit parce que les patients étaient en attente d'une décision thérapeutique.

Dans 10 cas (18%), l'évaluation basée sur la calprotectine fécale ou la coloscopie de contrôle n'avait pas été effectuée ou était en cours.

Tableau VIII : Evolution de nos patients atteints de maladie de crohn

Evolution	N %
Rémission à court terme (symptômes cliniques +CRP)	15 (27%)
Rémissions à moyen terme (symptômes cliniques + calprotectine)	3 (5%)
Rémission à long terme (clinico-biologique +Endoscopique)	2 (3%)
Maladie en Poussée (soit nombre de selles ou calprotectine élevée ou muqueuse pathologique à la coloscopie de contrôle)	11 (19%)
Rechutes	3 (5%)
Complications	6 (11%)
Décès	1 (2%)

III. Particularités cliniques liées à la Rectocolite Hémorragique

A. Données démographiques

1. Age :

- Ages moyens de nos patients atteints de RCH était de 37 ans.

2. Sexe :

- Une prédominance féminine, avec 24 cas féminins et 20 cas masculin (soit respectivement 54% et 45%) était observée. Le sexe ratio femme/homme était de 1.2

B. Facteurs environnementaux

1. Toxiques :

- 43 patients n'avaient aucune notion de tabagisme actif, soit 97% ; seul 1 patient, soit 2%, avait une notion de tabagisme actif.
- 3 patients (6 %) avaient des antécédents de consommation d'alcool, avec une prédominance exclusivement masculine.
- 1 cas (2%) avait des antécédents de consommation de cannabis

2. Prise médicamenteuse

- La prise médicamenteuse était retrouvée dans 6 cas soit (13%) , dont 4cas(soit 9%) de contraception orale et 2 cas (4%)d'antibiotiques.

3. Appendicectomie :

Dans notre série, 2 patients soit 4 % avaient subi une appendicectomie après l'âge de 20 ans.

4. Agrégation familiale :

5cas (soit 11%) des patients ayant une RCH présentaient des antécédents familiaux de MICI. Les filiations de premiers et deuxièmes degrés étaient les plus représentatives avec des valeurs de 7 % et 4 % des cas, respectivement.

5. Evaluation psychologique :

L'évaluation psychologique de nos cas a révélé des troubles psychologiques dans 23 cas (52%), dominés par le stress et l'anxiété (respectivement 40%,6%). Ceci a été observé avant l'apparition de la RCH (voir Figure 14).

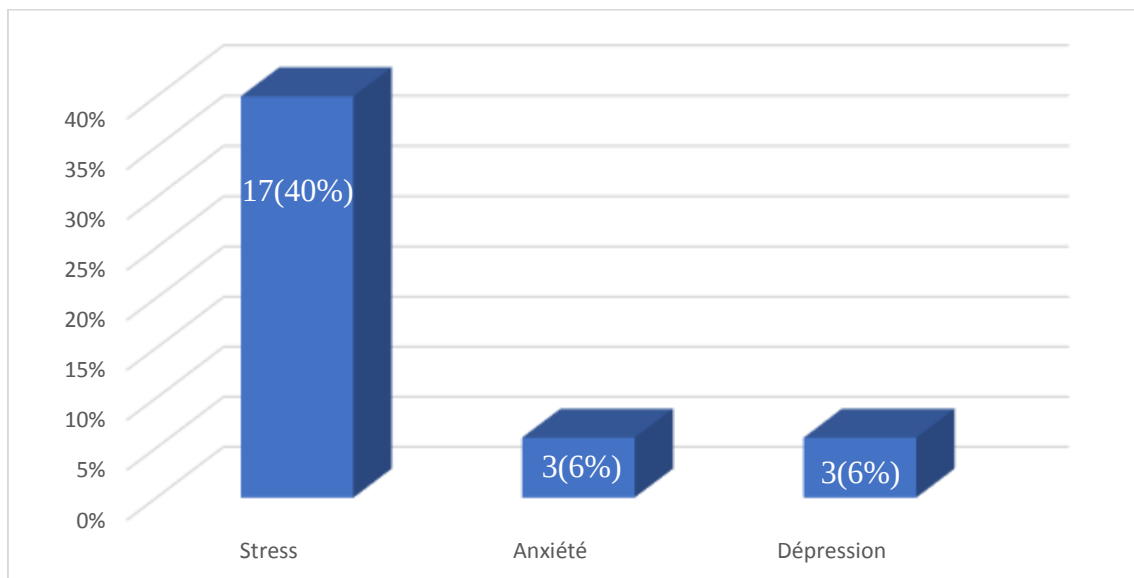


Figure 14 : troubles psychologiques chez nos malades

6. Habitat précaire :

Dans notre étude, 44 patients atteints de la maladie de RCH, seuls 18 cas, (soit 40%), vivaient dans des habitats précaires .

C. Environnement dans l'enfance et pendant la grossesse

1. Allaitement maternelle :

Chez 44 de nos patients atteints de RCH , 90 % avaient bénéficié d'un allaitement maternel, d'une durée de plus d'un an chez 86% et de moins d'un an chez 4%.

2. Vaccination selon le programme national d'immunisation au MAROC(PNI) :

Dans notre étude, 88%(n=39) avaient été vaccinés, mais 11% (n=5) n'étaient pas vaccinés

3. Infection infantile :

Dans l'enfance de nos patients atteints de RCH, 27% (n=12) ont passé une période d'infection infantile ; dominée par des angines à répétitions dans 11 %(n=5) suivis d'une fièvre d'étiologie indéterminée dans 9 %(n=4), de manifestations digestives (douleurs abdominales, diarrhée aiguë...) dans 5%(n=2) et 2 % (n=1) d'infection cutanée(voir Figure 15).

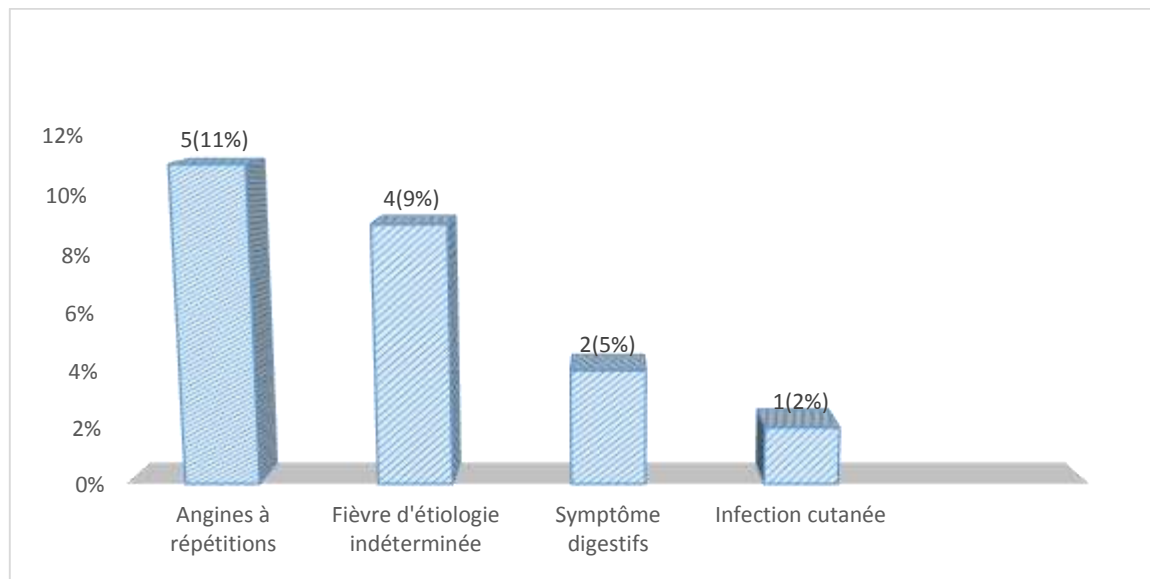


Figure 15 : Types d'infections infantiles chez nos cas

4. Prise abusive d'antibiotiques :

Dans notre étude, chez 18% (n=8) de nos patients, nous avons noté une prise abusive d'antibiotiques dans l'enfance.

5. Infection périnatale

Dans notre étude, un seul cas, soit 2 %, a présenté une infection périnatale.

D. Circonstances de découvertes

Dans notre série, la RCH fut découverte dans la majorité des cas par des symptômes digestifs : Diarrhée chronique dans 95%(n=42) suivie par une douleur abdominale dans 61%(n=27), syndrome rectal dans 29 %(n=13) et alternance diarrhée-constipation dans 6%(n=3) (voir Figure 16).

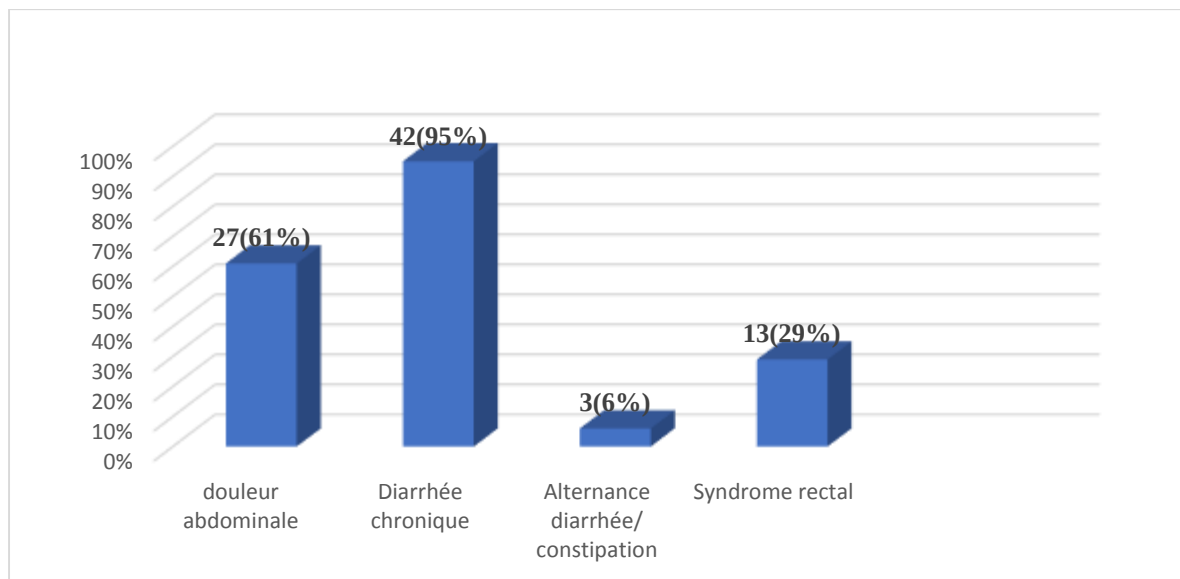


Figure 16 : circonstance de découverte de la rectocolite hémorragique dans notre série

E. Caractéristiques cliniques et paraclinique de la Rectocolite Hémorragique

Dans notre étude les caractéristiques cliniques et paraclinique de la RCH sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau X)

Tableau X : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la RCH

Caractéristiques générales	Effectif	%
Délai moyen de diagnostic		2 mois
Installation aiguë		25 (56 %)
Etat général IMC >20		22(50%)
Fièvre		7(15%)
Symptômes cliniques		
Diarrhée chronique :		
-Glairosanglantes		34(77%)
-Liquidienne		7(15%)
Douleur abdominale		27(61%)
Syndrome rectal		13(29%)
Alternance diarrhée /constipation		3 (6%)
Signes extra digestive :		
-articulaire		8 (18%)
-Cutanéomuqueux		1 (2%)
-Ophtalmologique		2 (4%)
Examen clinique		
Sensibilité abdominale		20(36%)
Examen paraclinique		
Biologique :		
-Anémie Ferriprive		22(50%)
-Anémie inflammatoire		2 (4%)
-Anémie Mixte		3 (6%)
-Hyperleucocytose		13 (29%)
-Hyperplaquettose		24 (54%)
-Syndrome inflammatoire		35 (79%)
-Hypoalbuminémie		32 (72%)
-Hypocalcémie		2 (4%)
-Hypophosphorémie		7 (15%)
-Hypomagnésémie		9 (20%)
-Hypovitaminose D		20 (45%)
-Bilan hépatique perturbé		3 (6%)
Coprologique :		
-Surinfection a Entamobae Histolytica		14 (31%)
-Clostridium +		6 (13%)
-Coproculture +		1(2%)
-Calprotectine Fécale >250		14 (31%)
Radiologique :		

-Epaississement pariétal colique	41(93%)
Endoscopique :	
-Erythème	39 (88%)
-Ulcérations	34 (77%)
-Pseudo polype	4 (9%)
Signes de gravité endoscopique +	10 (22%)

F. . Profil de la rectocolite hémorragique

1. La topographie lésionnelle

La pancolite venait en premier avec 62 % des cas (n = 27), suivi de la colite gauche à hauteur de 29 % (n = 13) et de la proctite avec 9 % des cas (n =4) (voir figure 17).

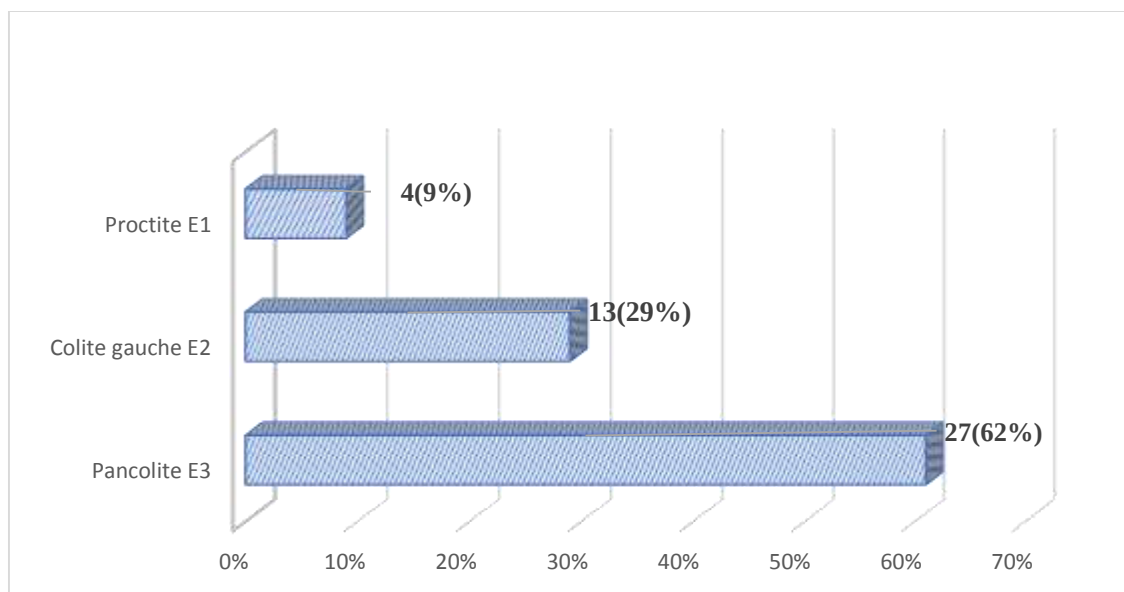


Figure 17 : Topographie lésionnelle au cours de la RCH

G. Manifestations extra digestives et pathologies associées

Comme pour la maladie de Crohn, les patients atteints de RCH présentaient des associations pathologiques (voir le tableau XI).

Tableau XI: Manifestations extra digestives et pathologies associées au cours de la RCH

Pathologies associées	Effectifs N %
Spondylarthrite ankylosante	4(9%)
Cholangite sclérosante primitive	1(2%)
Polyarthrite rhumatoïde	1(2%)
Diabète	1(2%)
Asthme	1(2%)
Thrombopénie immunoallergique	1(2%)
Thrombose porte	1(2%)

H. Traitement

les patients ayant une RCH avaient bénéficié d'un traitement médical dans 32 cas ,soit 72% .(Voir tableau XII)et un traitement chirurgicale dans 2 cas (soit 4 %)

Tableau XII :Traitement médical au cours de la RCH

Type du traitement médical	Effectif N %
5ASA	12 (28%)
Azathioprine	14 (32%)
Anti TNF seul	2(4%)
Combithérapie (anti TNF +AZA)	2(4%)
Méthotrexate	2(4%)

I. Evolution de la RCH :

1. Le redressement de diagnostic :

Il n'y avait pas de notion de changement de diagnostic chez les patients ayant une MC.

2. Traitement de la RCH :

2 patients avaient subi une colectomie subtotale au cours de leur maladie, soit 4 % des patients ayant une RCH.

3. Suivie des patients :

Les patients considérés comme ayant une bonne évolution lors de leur dernière consultation représentaient 23 cas (soit 52%). 13 cas (soit 30%) présentaient une RCH active ou compliquée(voir tableau XIII). Dans 5 cas (soit 11%), un traitement de fond n'avait pas encore été mis en place, soit en raison de l'absence de couverture médicale ou de l'indisponibilité du produit anti TNF, soit parce que les patients étaient en attente d'une décision thérapeutique. Dans 4 cas (9%), l'évaluation basée sur la calprotectine ou la coloscopie n'avait pas été effectuée ou était en cours.

Tableau XIII : évolution de nos patients atteints RCH

Evolution de la RCH	N %
Rémission à court terme (symptômes cliniques +CRP)	13 (29%)
Rémissions à moyen terme (symptômes cliniques +calprotectine)	3 (7%)
Rémission à long terme (clinico-biologique +Endoscopique)	7(15%)
Maladie en Poussée (soit nombre de selles ou calprotectine élevées ou muqueuse pathologique lors de la coloscopie de contrôle)	8(18%)
Rechutes	2(4%)
Complications	3(7%)

IV-Comparaison entre la rectocolite hémorragique et la maladie de crohn

A. Données démographiques

1.Age :

Les patients atteints d'une maladie de Crohn étaient statistiquement plus jeunes que ceux présentant une Rectocolite hémorragique ($P = 0,016$), avec des âges moyens respectifs de $31,357 \pm 11,58$ ans et $37,523 \pm 13,5$ ans (voir tableau XIII).

Tableau XIII : Age moyen des patients en fonction de la maladie

MICI	N	%	Age moyen	P
MC	56	56%	$31,357 \pm 11,58$ ans	$P = 0,016$
RCH	44	44%	$37,523 \pm 13,56$ ans	

2.Sexe :

Une prédominance féminine dans les deux entités, RCH et MC, ce dégageait. Cependant elle n'était pas statistiquement significative ($P = 0,79$), (voir Figure XV).

Tableau XV : Répartition selon le sexe.

MICI	Femme	Homme	P
MC	32	24	0,79
%	57%	42%	
RCH	24	20	
%	54%	45%	

3.Niveau socio-économique :

Les patients ayant une maladie de Crohn et RCH étaient plus issus d'un niveau socio-économique bas, respectivement (46% versus 37 %), Cependant elle n'était pas statistiquement significative (P = 0,79).(voir Figure XVI).

Tableau XVI : Répartition des MICI en fonction du niveau socio-économique.

	Type de MICI		P
Niveau socio-économique	MC	RCH	0,79
Bas	82%	84 %	
Moyen	17 %	15%	

B.Facteurs environnementaux :

1. Tabac et Alcool :

La notion de tabagisme était bien présente dans les MICI, notamment dans la maladie de Crohn. Bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif, il y avait plus d'antécédents de tabagisme chez les patients ayant une MC (P = 0,101).

En ce qui concerne la consommation d'alcool, cet antécédent a été noté chez 3 patients atteints de RCH, soit 6 %, et aucun cas n'a été noté chez les patients atteints de MC. Ces résultats sont en effet statistiquement significatifs avec un P de 0,047.

2. Appendicectomie :

L'appendicectomie était un antécédent plus représentatif dans la maladie de Crohn avec un pourcentage de 14%(n=8) versus 4%(n=2) dans la RCH avec une valeur non significative de $P = 0,115$.

3. Prise médicamenteuse

Dans notre série, la prise médicamenteuse a été trouvée chez 10 patients atteints de MC (soit 17%) contre 6 patients (soit 13%) atteints de RCH avec une valeur non significative de $P = 0,568$, une prédominance de la prise de la contraception orale a été trouvée dans la MC et la RCH respectivement (8%, 9%), suivie par la prise d'antibiotiques avec un pourcentage de 7% dans la MC et 2% dans la RCH, et l'utilisation d'AINS a été trouvée uniquement chez les patients atteints de MC avec un pourcentage de 3%.

4. Antécédents infectieux :

Dans notre série, des antécédents infectieux ont été trouvés dans 4 cas (7%) de MC versus 3 patients (6%) de RCH, avec une valeur non significative de $P = 0,95$.

5. Antécédents familiaux de MICI :

Les antécédents familiaux de MICI dans notre travail étaient de l'ordre de 13%. Sans que nous ayons une significativité statistique ($P = 0,66$), ces antécédents étaient plus présents dans la MC. En effet, sur les 13 patients

ayant des antécédents familiaux, 8 présentaient une MC et 5 une RCH, (soit respectivement 14% et 11%).

6. Evaluation psychologique:

L'évaluation psychologique de nos cas a révélé des troubles psychologiques dans 23 cas de RCH (soit 52%), contre 32 cas de MC (soit 57%) avec une valeur non significative de $P = 0,627$.

7. Consommation de l'eau de robinet :

Dans notre étude, 43 (soit 76 %) des patients atteints de la MC consommaient de l'eau du robinet, versus 26 (soit 59 %) pour la RCH avec une valeur significative de $P = 0,040$

8. Habitat précaire:

Dans notre série, 18 cas (soit 40%) de RCH versus 16 cas(soit 28%) de MC vivaient dans des habitats précaires avec une valeur de $P = 0,196$.

C –Environnement dans l'enfance :

1. Allaitement maternel :

L'allaitement maternel a été trouvé chez 51 de MC (soit 92 %) versus 39 de RCH (soit 90 %), avec une valeur de P non significative de 0,72.

2. Infection infantile

Dans notre série, 27 cas de patients avaient des antécédents d'infection infantile, dont 17 cas de MC (soit 30 %) et 10 cas de RCH(soit 22 %) avec une valeur non significative de $p = 0,394$.

3. Vaccination selon PNI au Maroc

La vaccination a été effectuée dans 47 cas (soit 83 %) de patients atteints de MC contre 38 (soit 86 %) de RCH avec une valeur non significative de $P=0,93$.

4. Prise abusive d'antibiotiques dans enfance :

Dans notre série, 8 cas de RCH (18%) versus 13 cas de MC (23%) avaient pris des antibiotiques dans l'enfance avec une valeur de $P=0,53$.

D-Manifestation extra digestives et pathologies associées :

Dans notre série, 22 patients atteints de MICI présentaient des manifestations extradigestives, dont 12 cas (soit 21 %) de MC versus 10 cas de RCH (soit 22 %), avec une valeur non significative de $P=0,78$. Une prédominance de l'atteinte articulaire a été retrouvée ; spondylarthrite ankylosante dans la RCH et la MC (9%, 7% respectivement), suivie par l'atteinte hépatobiliaire (cholangite sclérosante primitive) avec un pourcentage de 2 % dans la RCH et la MC, un cas (soit 2%) de thrombose du système porte dans la RCH et 2 cas de tuberculose pulmonaire (3%), un cas de maladie cœliaque et un cas de psoriasis ont été retrouvés dans la MC.

E-Traitement

Les patients atteints de RCH avaient bénéficié d'un traitement médical dans 32 cas, soit 72% contre 62% de MC et d'un traitement chirurgical dans 32%(n=18) contre 4% (n=2) (voir tableau XVII)

Tableau XVII : comparaison du type de traitement médical entre la RCH et la MC

	Budésonide	5ASA	AZA	Méthotrexate	infliximab	ADA	combo thérapie
MC	1	0	22	1	5	1	8
%	1%	0%	39%	1%	8%	1%	14%
RCH	0	12	14	2	6	2	2
%	0%	28%	32%	4%	13%	4%	4%
P	0, 373	0,0001	0,44 0	0,422	0,455	0,422	0,107

Tableau XVIII : comparaison du type de traitement chirurgical

	Résection iléo caecale	Hémi colectomie droite	Colectomie subtotale
MC	26%(n= 15)	3%(n=2)	1%(n= 1)
RCH	0	0	4%(n=2)
P	0,0001	0,205	0,422

F-Evolution :

Tableau XVIII: Evolution

	Favorable	Défavorable
MC	20	21
%	36%	37%
RCH	23	13
%	52%	30%
P	0,520	0,723

G .Tableau XX :Tableau récapitulatif des résultats de la comparaison entre MC et RCH

Paramètres	RCH N (%)	MC N (%)	P<0,05
Age moyen	37 ans	31 ans	P=0,016
Sex-ratio F/H	1, 2	1,3	P=0,79
Niveau socioéconomique bas	N=36 (84%)	N=45 (82%)	P=0,79
Tabagisme active	N=1 (2%)	N=6 (10%)	P=0,101
Alcoolisme	N=3 (6%)	0	P=0,047
Appendicectomie	N=2 (4%)	N=8 (14%)	P=0,115
Prise médicamenteuse	N=6 (13%)	N=10 (17%)	P=0,56
ATCD familiaux de MICI	N=5 (11%)	N=8 (14%)	P=0, 66
Troubles psychologiques	N=23 (52%)	N=32 (57%)	P=0,627
Consommation de l'eau de Robinet	N=26 (59%)	N=43 (76%)	P=0,196
Allaitement maternel	N=39 (90%)	N=51 (92%)	P=0,72
Infection infantile	N=10 (22%)	N=17 (30 %)	P=0,394
Prise abusive d'antibiotiques dans enfance	N=8(18%)	N=13(23%)	P=0,56
Habitat précaire	N=18(40%)	N=16(28%)	P=0,19
Vaccination selon PNI	N=37 (86%)	N=46 (83%)	P=0,93
Traitement médical	N=32 (72%)	N=34 (62%)	
Traitement chirurgicale	N=2 (4%)	N=18 (32 %)	
Evolution favorable	N=23 (52%)	N=20 (36%)	P=0,520
Evolution défavorable	N=13 (30%)	N=21 (37%)	P=0,723

Partie II : Etude analytique

I-Introduction :

Notre étude a porté sur 100 échantillons appariés en fonction de l'âge et du sexe. 100 cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin suivis par nos médecins, soit en consultation, soit au niveau de l'unité d'hospitalisation ou de l'hôpital de jour du service de Gastroentérologie CHU Hassan II Fès ; ont été comparés à 100 témoins indemnes de tout symptôme clinique pouvant être lié à une MICI (diarrhée, anémie, douleurs abdominales atypiques), et n'ayant aucun lien avec un patient MICI. La collecte des données est faite à l'aide d'un questionnaire standardisé, administré en face à face aux patients et complété à partir des dossiers des patients. L'analyse statistique des données épidémiologiques a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v26. Le seuil de signification était de 0.05

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyennes et écart type. Le test chi2 de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les pourcentages.

La régression logistique conditionnelle a été utilisée comme méthode dans l'analyse multivariée pour rechercher les facteurs de risque des MICI en ajustant sur les facteurs de confusion.

II-analyse univariée /multivariée

Les résultats de notre étude sont présentés dans les tableaux XXII , XXIII ci-dessous.

A. Niveau socioéconomique

Un niveau socio-économique bas était retrouvé chez 58% (n=58) des témoins versus 83% (n=83) des cas , mais un niveau moyen était retrouvé chez 42% (n=42) des témoins versus 17%(n=17) des cas, avec une différence significative de $P=0,0001$.

Après analyse multivariée, le bas niveau socio-économique a été retenu comme facteur de risque de MICI avec un OR de 4,26 (1,87–9,73).

B. Tabac

Dans notre série, 6% (n=6) des témoins contre 7% (n=7) des cas étaient des fumeurs actifs avec une valeur significative de $P=0,0001$.

C. Prise médicamenteuse à l'âge adulte (voir tableau XXI)

Dans notre étude, la prise de contraception orale a été retrouvée chez 11%(n=11) des Témoins versus 9%(n=9) des cas, avec une différence significative de $P=0,0001\%$.

La prise des antibiotiques à l'âge adulte a été trouvée chez 24 % (n=24) des témoins versus 5 % (n=5) des cas avec une valeur significative de $P=0,0001$ et OR 0,18(0,06–0,64) , 2 cas (soit 2%) avaient un antécédent de prise d'AINS versus 9 témoins(soit 9%).

Au total, 16 %(n=16) des cas avaient un antécédent de prise de médicaments contre 32%(n=32) des témoins, avec une différence significative de $P=0.0001$

Tableau XXI: Classes thérapeutiques

	Antibiotiques (ATB)	Contraception orale (CO)	AINS
Cas	5%(n=5)	9%(n=9)	2%(n=2)
Témoin	24 %(n=24)	11%(n=11)	9%(n=9)
P<0,05	P =0,0001	P =0,0001	P =0,0001

D. Appendicectomie :

Dans notre étude ; 8 témoins (soit 8%) versus 10 cas (soit 10%) ont subi une appendicectomie. L'appendicectomie a été réalisée avant l'âge de 20 ans chez 4 témoins (soit 4%) versus 1 cas de MC (soit 1%) avec une valeur p significative de 0,0001.

E. Infection

Parmi les 100 cas de MICI, 7 %(n=7) avaient des antécédents d'infection, contre 22 %(n=22) des témoins, avec une différence significative de P=0,0001.

F. Evaluation psychologique

Des troubles psychologiques ont été notés chez 30% (n=30) des témoins versus 55% (n=55) des cas. Après analyse univariée et multivariée, ce paramètre a été retenu comme facteur de risque pour le développement des MICI avec une valeur P de 1,05 et un OR de 2,92 (1,24-6,87).

G. Consommation de l'eau de robinet

Dans notre étude 78 témoin(soit 78%) versus 69 cas (soit 69%) qui ont consommé de l'eau du robinet avec une valeur significative de $p=0.0001$

H. Habitat précaire :

Dans notre série 24 % (n=24) de témoin vivaient dans des habitats précaires versus 34 % (n=34) chez les cas avec une valeur significative de $p=0.0001$

I. Allaitement maternel

L'allaitement maternel pendant moins d'un an a été constaté chez 22%(n=22) des témoins versus 6% (n=6) des cas avec une valeur significative de $p=0,0001$, mais l'allaitement maternel pendant plus d'un an a été constaté chez 65%(n=65) des témoins versus 86%(n=86) des cas avec une valeur significative de $p=0,0001$; après une analyse multivariée , ce dernier paramètre a été retenu comme facteur de risque pour le développement des MICI avec OR 4,20 (1,46-12,57)

J. Infection infantile

Infection infantile est plus fréquemment rencontrée chez nos cas par rapport à nos témoins avec une valeur significative de $p=0.0001$ (respectivement 27%vs 20%).

K. Prise abusive d'antibiotique dans enfance

Dans notre étude, une prise abusive d'antibiotique a été observée chez 9 % (n=9) des témoins versus 21 % (n=21) des cas, avec une valeur significative de $P=0,0001$.

L. Vaccination selon PNI au Maroc

Dans notre étude 87%(n=87) de nos cas ont été vaccinés versus 81 %(n=81) de témoins avec une valeur significative de $p=0,0001$.

M. Antécédents familiaux de MICI

Dans notre étude, 13 cas de nos patients avaient des MICI dans leur famille et aucun témoin n'avait de MICI dans sa famille.

N. Manifestations extradigestives des MICI

Dans notre étude les patients atteints de MICI présentaient des manifestations extra digestives dominées par la spondylarthrite ankylosante et la cholangite sclérosante primitive ; dans 22% versus 4% chez les témoins ; avec une différence significative de $P=0,0001$

Tableau XXII: Résultats de l'analyse univariée

Paramètres sociodémographiques	Témoin	Cas	P<0 .05
Niveau socioéconomique bas	N=58 (58%)	N=83 (83%)	0,0001
Manifestations extradigestives : OUI	N= 4 (4%)	N=22(17%)	0,0001
Appendicectomie : oui	N=8(8%) N=91(91%)	N=10(10%) N=89(89%)	0,0001
ATCD familiaux MICI	N=0	N=13(13%)	0,0001
Consommation de l'eau de Robinet : OUI	N=78(78%)	N=69(69%)	0,0001
Troubles psychologiques :OUI	N=30(30%)	N=55(55%)	0,105
Tabagisme Actif : OUI	N=6(6%)	N=7(7%)	0,0001
Allaitement Maternelle <1 ans : OUI >1 ans : OUI	N=22(22%) N=65(65%)	N=6(6%) N=86(86%)	0,0001 0,0001
Infection infantile dans enfance : oui	N =20(20%)	N=27(27%)	0,0001
Prise abusive d'antibiotiques dans enfance :OUI	N= 9 (9%)	N=21(21%)	0,0001
Vaccination selon PNI :OUI	N=81(81%)	N=87(87%)	0,0001
Habitat précaire : OUI	N=24(24%)	N=34(34%)	0,0001

Tableau XXIII: Résultats de l'analyse multivariée

Variables	OR (IC 95%)
Niveau socioéconomique	
Bas	4,26 (1,87-9,73)
Moyen	1
Troubles psychologiques	
Oui	2,92(1,24-6,87)
Non	1
Allaitement maternel	
> 1 ans	4,20 (1,46-12,57)
< 1 ans	1

Les résultats de l'analyse multivariée ont montré que, après ajustement sur les facteurs de confusion ; les facteurs associés aux MICI étaient le niveau socioéconomique bas OR 4,26 (1,87-9,73) , troubles psychologiques OR 2,92(1,24-6,87), allaitement maternelle plus de 1 ans OR 4,20 (1,46-12,57) .

En outre, d'autres facteurs ont été incriminés dans le développement des MICI mais n'étaient pas statistiquement significatifs après l'analyse multivariée, probablement en raison d'un manque de puissance, mais étaient très significatifs dans l'analyse univariée, notamment **la prise abusive d'antibiotiques dans l'enfance** avec $P=0,0001$, **l'infection infantile** avec $P=0,0001$ et **l'habitat précaire** avec $P=0,0001$.

III. Facteurs de risque des MICI

Après analyse des données de notre étude cas-témoins, nous avons conclu que les facteurs de risque suivants sont impliqués dans la survenue des MICI : le faible niveau socio-économique, la présence de troubles psychologiques et l'allaitement > 1 an et aussi l'environnement de nos cas dans l'enfance joue un rôle majeur en particulier la prise abusive d'antibiotiques, l'infection infantile et l'habitat précaire avec une valeur P très significative = 0,0001.

Partie III : Discussion

I. Rappels :

A. Historique :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections qui de plus en plus de place dans la pathologie médico-chirurgicale en général et en gastroentérologie en particulier. Bien que contemporaines, ces affections ont été décrites depuis l'antiquité. Cependant, il faudra attendre la moitié du 19^e siècle pour que ces dernières soient prises comme des entités à part entière. En effet, dès le deuxième siècle après Jésus-Christ, des descriptions cliniques semblables à celle des MICI furent énoncées par les médecins grecs Soranus et Aretaeus de Cappadocia [5]. Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) fut l'un des premiers en 1761, à apporter une description de ce qu'on appellera plus tard « Maladie de Crohn », chez un patient de 20 ans qu'une perforation de l'iléon terminal emporta [6]. Il faudra attendre Sir Samuel Wilks qui en 1859 décrivit le premier cas de RCH dans le « London Medical Times and Gazette », suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement. L'étude anatomopathologique sur autopsie montrait plus des lésions en faveur d'une MC [5, 7]. Thomas Kennedy Dalziel en 1913 publia, dans le « British Medical Journal », les résultats d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn [8]. Mosschowitz et Wilensky, en 1923 et 1927, furent les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle » [8]. Et en 1932, les docteurs Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg et Gordon. D. Oppenheimer décrivirent dans le « Journal

of the American Médical Association» le terme d'iléite terminale. Ce n'est qu'après la description d'autres atteintes du tube digestif de même type que le nom de maladie de Crohn fut attribué à cette dernière [5, 7]

Depuis lors, des progrès dans la compréhension de ces affections intestinales chroniques n'ont cessé d'être mis en place.

B. Généralités sur l'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Les MICI, bien qu'elles soient des affections touchant presque toute la population mondiale, restent néanmoins des pathologies assez rares. Elles sont principalement subdivisées en trois entités, à savoir la Maladie de Crohn, la Rectocolite Hémorragique, et la troisième catégorie qui, par difficultés nosologique et diagnostique, correspond aux colites non spécifiques ou colites dites indéterminées [9]. Partant de ce postulat, une étude épidémiologique descriptive de ces MICI trouverait tout son intérêt. Cette description consisterait notamment en la détermination de la fréquence et de l'évolution de ces affections dans le temps et l'espace chez des malades d'âges, de sexes, de répartition géographique et socioéconomique différents. De ces paramètres, des indices physiopathologiques pourront être dégagés et ce en comparant les différents sous-groupes de malades [10, 11].

1. Répartition mondiale des MICI :

Prévalence et incidence. Les taux d'incidence et de prévalence pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse étaient connus pour être élevé en

Europe du Nord, le Royaume-Uni, et en Amérique du Nord. Ceci est notamment illustré par les figures et ci-dessous.



Figure 18 : Prévalence des MICI dans le monde (source ONU) [12]

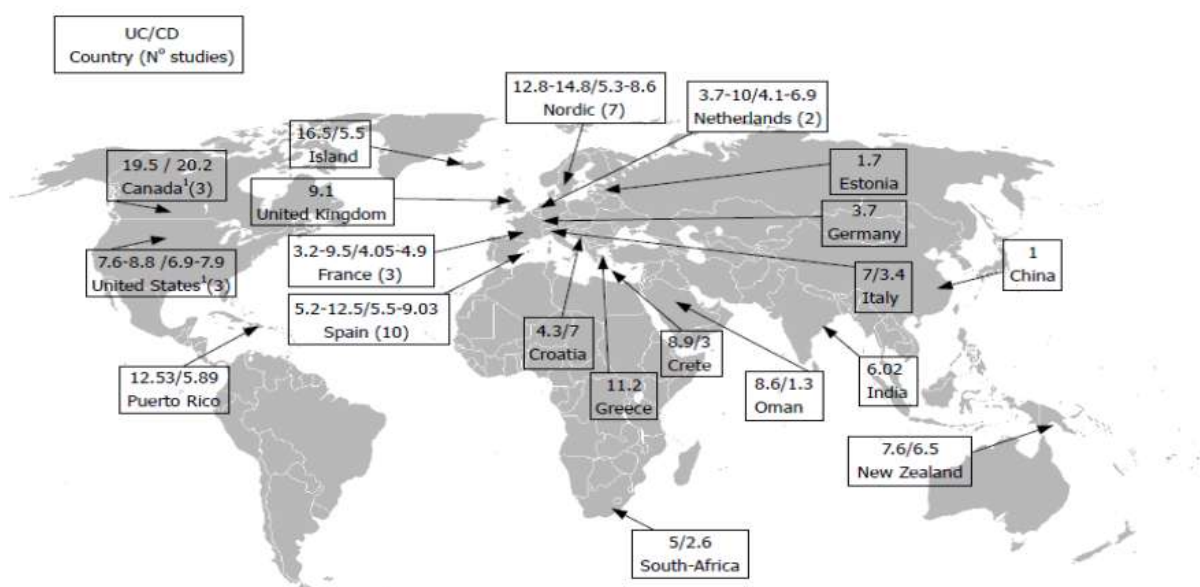


Figure 19: Des études prospectives de population : UC(RCH) et de CD(MC). Base de données rétrospectives, mais basée sur la population de la maladie inflammatoire de l'intestin.

Études N° : Nombre d'études publiées [13].

Une recherche systématique de la littérature dans MEDLINE et EMBASE, avait permis de dégager des études de populations. 246 études furent retenues dont, 167 menées en Europe de 1930 à 2008, 52 études menées en Asie et au Moyen-Orient de 1950 à 2008, et 27 études menées en Amérique du Nord de 1920 à 2004. Les taux annuels d'incidence et de prévalence des MICI variaient selon la région géographique.

Le tableau XXVIII donne un aperçu des estimations retrouvées [4].

Tableau XXVIII : Variation des taux d'incidence et de prévalence dans les principales régions du monde présentant des MICI

	Taux d'incidence /an / 10⁵ habitants		Taux de prévalence / an / 10⁵ habitants	
	<i>RCH</i>	<i>MC</i>	<i>RCH</i>	<i>MC</i>
EUROPE	<i>0,6 - 24,3</i>	<i>0,3 - 12,7</i>	<i>4,9 - 505</i>	<i>0,6 - 322</i>
ASIE ET MOYEN ORIENT	<i>0,1 - 6,3</i>	<i>0,04 - 5,0</i>	<i>4,9 - 168,3</i>	<i>0,88 - 67,9</i>
AMERIQUE DU NORD	<i>0 - 19,2</i>	<i>0 - 19,2</i>	<i>37,5 - 248,6</i>	<i>16,7 - 318,5</i>

Cependant, d'autres régions voient également leur taux d'incidence s'accroître. Il s'agit de l'Europe centrale ou du Sud, l'Asie et l'Afrique. On constate également une augmentation des MICI et surtout de la RCH dans des zones géographiques réputées d'incidence faible, comme le Japon, la Corée du Sud, Singapour, l'Inde du Nord, et l'Amérique latine [4, 14]. Un autre paramètre tout aussi important semble se dégager, à savoir l'évolution spatiotemporelle des MICI. Les MICI constituent effectivement un processus dynamique. Des années 1960 à 2008, les prévalences et incidences de ces dernières n'ont cessé d'augmenter dans les zones ayant des taux très

importants, notamment en Europe, et en Amérique du nord. Un axe nord-sud est clairement décrit, bien que des foyers asiatique et sud-américain ne restent pas complètement en marge de cette expansion. L'Afrique quand a elle ne semblait pas être touchée par le phénomène en dehors de l'Afrique du Sud [4].

2. Aspects démographiques :

Pour ce qui est du sexe, plusieurs études ont démontré un risque similaire entre homme et femme à faire une MICI. Néanmoins, une légère prédominance féminine semble se dégagée pour la MC, alors que la RCH semble plus toucher les hommes [11]. De grandes études américaines réalisées à partir des années 1990 ont démontré un sexe ratio F/H de 1,2 à 1,4 dans la MC. D'autres études scandinaves ont montré des résultats similaires avec des sexes ratio F/H allant de 1,1 à 1,4. Des données plus récentes d'une étude dans le nord de la France ont rapporté un sexe ratio F/H de 1,2 [15]. Plus récemment, une revue de la littérature a été menée en 2012 mettant en avant l'accroissement de l'incidence et de la prévalence des MICI. Des taux d'incidences par sexe ont été réalisés sur 50 études menées pour la RCH et 59 études menées pour la MC. Le sexe ratio F/H variait de 0,51 à 1,58 pour les études sur la RCH et de 0,34 à 1,64 pour celle portant sur la MC [4]. De nombreuses études s'accordent sur le fait que les MICI sont des affections qui atteignent préférentiellement une population jeune et active. Elles interviendraient donc sur des tranches d'âges correspondant à la population active et occasionneraient un impact sur l'économie d'un pays en terme de coût lié aux frais médicaux, et un manque à gagner pour l'Etat [4]. En effet, un

pic a été mis en évidence entre 15 et 30 ans et un second, moins important se trouvant entre 50 et 70 ans [4, 8].

3. Caractéristiques socioéconomiques :

Selon une étude de corrélation entre MICI et niveau socioéconomique menée en France, le taux d'incidence de la MC présentait une corrélation négative chez les agriculteurs ayant des logements avec des sanitaires adéquats. En revanche, cette corrélation devenait positive dès lors qu'on se retrouvait dans des zones en dessous du seuil de pauvreté, ou que les individus étaient aux chômages. Pour ce qui était de la RCH, les mêmes constatations n'ont pas pu être établies [14]. En d'autres termes, les MICI et en l'occurrence la maladie de Crohn tendent à plus se développer quand les conditions de vie deviennent précaires.

C. Physiopathologie :

Les MICI sont des affections qui jusqu'à lors n'ont pas encore dévoilé tous leurs secrets. Les mécanismes, n'étant pas clairement définis, on admet actuellement qu'il s'agit de pathologies multifactorielles, et que seules des hypothèses physiopathologiques sont avancées, et ceci malgré le très grand nombre d'études qui ont été menées à ce sujet.

1. Génétique :

La notion de regroupements familiaux et ethniques, la notion de couleur de peau et les études portées sur les jumeaux monozygotes et dizygotes, ne peuvent nous laisser indifférent et nous interpellent sur une participation génétique dans la physiopathologie des MICI [4, 10, 11]. En effet, pour ce qui

est de la RCH, la genèse de la maladie était suggérée par la présence de certains agrégats familiaux. Dans certaines séries, on retrouve une concordance entre patient atteint de RCH et apparenté au premier degré pouvant atteindre les 15%. Dans une récente revue systématique de la littérature et méta-analyse des antécédents familiaux de MICI chez des patients ayant une RCH, la prévalence des antécédents familiaux de MICI chez les patients atteints de colite ulcéreuse était de 12% [16]. Ce même caractère d'agrégation familiale se voit aussi pour la MC [1, 2]. Néanmoins, cette caractéristique familiale est plus marquée dans la RCH [16]. 59 De nombreuses études permettent notamment de décrire les MICI comme étant une affection caucasienne touchant essentiellement les sujets de race blanche et tout particulièrement la population juive. Néanmoins, cette distinction semble de moins en moins vraie, puisque que l'incidence de ces dernières va en augmentation dans les populations afro-américaine, hispanique, et asiatique [2, 4]. Enfin, un de nos derniers arguments, et non des moindres est sans doute le pourcentage non négligeable de MICI retrouvé chez les jumeaux monozygote, et variant de 6 % à 13 % [2]. Notons que cette implication génétique est bel et bien mise en évidence dans la MC qu'elle ne l'est dans la RCH, et ceci grâce au développement de la génétique. En effet, plusieurs gènes de susceptibilité intervenant dans la genèse des MICI, et notamment de la MC ont été mis en évidence. Depuis 2001, le NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2), appelé aussi CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15), une molécule de reconnaissance de l'agent pathogène intracellulaire, a été identifié comme un gène de susceptibilité pour

la MC. Il s'agit d'un gène situé sur le chromosome 16q et qui est responsable du codage pour une protéine intracellulaire capable de reconnaître des composants bactériens et de réguler les voies de l'inflammation et qui intervient donc dans l'immunité innée [1, 17-18-19]. Plus récemment, des études d'association pangénomique GWAS (genome-wide association study) ont permis l'identification d'environ 99 polymorphismes nucléotidiques qui confèrent un risque de développer soit une colite ulcéreuse, soit une maladie de Crohn [19]. D'autres gènes sont également impliqués dans cette susceptibilité génique, et des chevauchements peuvent être retrouvés, vu que certains ont été identifiés chez des patients ayant une MC ou une RCH [17, 19]. L'autre fait important est la mise en évidence de l'implication de ces gènes de susceptibilité récemment identifiés dans les fonctions immunitaires de l'hôte, notamment la fonction de barrière épithéliale et les mécanismes de défense de l'hôte en réaction à des agents pathogènes. Le tableau ci-dessous fait un bref aperçu de ces derniers [19-20-21].

Tableau XXV : Exemples de gènes de susceptibilité aux MICI et leur fonction.

Gènes	Localisation	Fonctions
NOD2/CARD9	16q12	Dans la réponse immunitaire
ITLN1	1q23	
IL-23R	1p31	Dans la voie de l'IL-23-Th17, soit dans la différenciation des lymphocytes TH17
STAT3	17q21	
TNFSF15	9q32	
ATG16L1	2q37	Dans l'autophagie Dans l'autophagie
IRGM	5q33	
ORMDL3	17q21	Dans le stress du réticulum endoplasmique
XBP-1	22q12.1	
PTPN2	18p11	Dans la réponse cellulaire T
ECM1	1q21	Dans la physiologie de la membrane basale

Seul le gène ECM1, porté par le chromosome 1q21 a été identifié pour la RCH comme gène de susceptibilité pour le développement d'une RCH [17, 22].

2. Mécanismes infectieux

L'intervention d'agents infectieux dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin devient de plus en plus précise. Dès la fin du XIX^e siècle, l'association rectocolite hémorragique et infection à *Entameba histolytica* selon Losch en 1875, *Salmonella typhi* par Ebarth en 1880, et Shigellose dysentérique par Shiga en 1898, avait été mis en lumière [5].

Grâce au développement des techniques de détections du génome microbien, la connaissance de ces germes pouvant être incriminés dans la genèse des MICI a permis de mettre en évidence deux principaux micro-organismes qui sont retrouvés à des proportions non négligeables chez les patients porteurs de maladie de Crohn essentiellement. Il s'agit de l'*Eschérichia Coli*-adhérent invasif (AIEC) et du *Mycobactérium avium* paratuberculosis (MAP). L'AIEC est une souche d'*Eschérichia coli* particulièrement retrouvée dans la muqueuse iléale de sujet ayant une MC. La prévalence de l'AIEC au niveau des lésions iléales est estimée à 36,4 % chez les patients atteints de MC pour seulement 6,2 % chez les sujets sains. Le MAP a été aussi plus fréquemment isolé chez les patients ayant une MC, et ce sur des biopsies intestinales en culture sur PCR, au sein de granulomes et voir même dans le sang périphérique en utilisant des méthodes de cultures différentes [23]. Outre ces deux entités, notons aussi le rôle que pourrait jouer les virus, comme notamment celui de la rougeole comme antécédent d'infection périnatale et mise en place de lésion vasculaire granulomateuse, mais aussi de *Listeria monocytogène* que l'on retrouve chez 75 % des sujets porteurs de MICI [24]. Néanmoins, d'autres études menées ultérieurement n'ont pas pu établir

les mêmes conclusions [25]. Depuis 2010 il est admis, et ce, grâce aux remarquables progrès dans les techniques de séquençages du génome, que le nombre de gènes bactériens est estimé à 3.300.000 gènes [26]. L'intestin adulte regorge d'environ 100 trillions de microbes constituant le microbiote intestinal, soit plus de 100×10^{18} germes. Le génome correspondant, déterminant le microbiome, comprendrait 150 fois plus de gènes que le génome de l'hôte [27]. Il est clair que la détermination du rôle de ces agents pathogènes et commensaux, ainsi que leur interaction est encore loin d'avoir livré tous ces secrets.

3. Participation environnementale :

Il est admis que les MICI sont en pleines expansions dans le monde et ceci notamment par l'augmentation des incidences de ces dernières dans des zones marquant auparavant des chiffres épidémiologiques relativement faibles [4, 14]. La part de la génétique est clairement établie, mais il ne s'agit là que d'une susceptibilité génique à développer une MICI. D'autres facteurs doivent donc entrer en jeu, notamment, des facteurs environnementaux. Quelques éléments sont en faveur de cette intervention environnementale, à savoir : L'évolution de l'incidence des MICI en fonction du temps et de l'espace. Depuis les années 40, l'incidence des MICI ne cesse d'augmenter. Une analyse de l'allure des courbes d'incidences des MICI dans le temps et entre les pays du nord et sud, suggère l'intervention d'un ou de plusieurs facteurs environnementaux liés au mode de vie occidental, qui se sont peu à peu généralisés à l'ensemble de la population. Ou encore la notion d'agrégation familiale dans les MICI : une étude menée par Hugot et al, sur 102 apparentés

appartenant à des familles porteuses de MC, montrait que les enfants sont atteints le plus souvent. Cette différence paraissait être liée à un partage de certains facteurs environnementaux au sein de la fratrie [4, 25]. Mais tout ceci ne reste que du domaine de l'hypothèse. Jusqu'à maintenant, seuls deux facteurs ont bénéficié de nombreuses études et ont été clairement associés aux mécanismes physiopathologiques générant une MICI chez un sujet génétiquement prédisposé : il s'agit du tabac et de l'appendicectomie [1, 2, 28]. Le tabagisme peut provoquer l'apparition de la MC chez des patients génétiquement prédisposés et peut accélérer la progression et la gravité de celle-ci [29]. A contrario, ce dernier présenterait une activité qui semble être protectrice dans la RCH [4, 28,30 ,31,32,33]. Un tabagisme actif diminuerait de moitié le risque de faire une RCH, tandis que ce risque est doublé dans la MC [1, 2]. A noter que cette activité ambivalente dans les MICI n'a pas été tout à fait prouvée et que seuls des hypothèses sont avancées. Les conséquences néfastes du tabagisme dans diverses pathologies et notamment dans les MICI, sont médiées par des effets sur le système immunitaire et inflammatoire des patients [31]. En effet, le tabac agirait sur plusieurs paramètres, à savoir : la couche de mucus, la fonction des macrophages, l'immunité adaptative, la production de cytokines, les effets vasculaires, la motilité et la perméabilité intestinale aux macromolécules. On retrouve donc une réduction des cytokines muqueuses essentiellement l'IL- 1b et l'IL-8 dans la RCH et l'IL8 uniquement dans la MC [28]. Les macrophages des fumeurs présentent un déficit dans leurs capacités à tuer les bactéries intra cellulaires. Le monoxyde de carbone quant à lui, à des concentrations faibles, inhibe l'induction lipopolysaccharidique de

l'expression de cytokines 63 pro inflammatoires (TNF α , IL-1 β , et MIP-1 β) et augmente celle de l'IL-10 [28]. Notons aussi que dans les modèles animaux, le tabac favorise l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales, pouvant donc expliquer l'importance des phénomènes inflammatoires au cours des MICI [32]. L'effet du tabagisme sur les mécanismes inflammatoires au niveau de modèles animaux semble se rapprocher de ceux retrouvés chez l'humain. Au cours de la RCH, on observe une diminution de la production de mucus et une augmentation de la perméabilité capillaire. Or, le tabac va occasionner une augmentation de cette épaisseur, jouant un peu un rôle de couche protectrice. En outre, le tabac baissera cette perméabilité capillaire colique, empêchant le passage de macromolécule [34,35,36,37]. Dans la MC, le tabac et ces différents constituants, ont une activité pro coagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, augmentation du fibrinogène, diminution du plasminogène) et en réduisant le débit sanguin, le tabac pourrait donc favoriser la survenue de micro thromboses, aggravant ainsi les lésions de MC [37]. Cependant, le tabac ne peut à lui seul expliquer l'augmentation des MICI dans le monde. Pour ce qui est de la maladie de Crohn, on pouvait observer une corrélation inverse. En effet, dans les pays à gros pourcentage de fumeurs (jusqu'à 65 % des hommes adultes) d'Asie et d'Afrique, l'incidence de la maladie de Crohn était très faible alors qu'elle était très élevée au Canada et en Suède, deux pays à faible pourcentage de fumeurs (27 et 19 % respectivement). Ceci suggère que d'autres facteurs environnementaux interviendraient dans les MICI [37]. L'appendicectomie quant à elle semble avoir un effet protecteur sur la RCH. Deux études de cohortes témoins, une

suédoise et une autre danoise, avaient conclu en une incidence de la RCH significativement inférieure chez les patients ayant subi une appendicectomie. Dans la MC, le rôle de cette appendicectomie semble bien moins établi dans le début de la maladie, d'autant plus que l'appendicectomie semble y être un mode de révélation d'une MC déjà existante. Sur ces deux études, les patients ayant subi une appendicectomie présentaient d'une part une RCH moins sévère et d'autre part faisaient moins de colectomie [28]. Une métaanalyse portant sur 13 études cas-témoins montrait déjà que l'appendicectomie était associée à une diminution du risque de 69 % de développer une RCH [38]. Néanmoins, il serait judicieux de revoir ces résultats avec plus d'objectivité. En effet, une autre étude cas-témoins, mais cette fois ci menée par des gastroentérologues libéraux, avait 64 conclu en une forte association négative entre la RCH et l'appendicectomie. Ceci nous laisse donc à penser que le modèle de recrutement (entre patients hospitalisés et patients suivis en ambulatoire) semble jouer un rôle dans l'interprétation de ces données [39]. La contraception orale semble aussi avoir une place comme facteur environnemental dans les MICI. Une méta-analyse menée en 1995, montrait un risque relatif commun (ajusté pour le tabagisme) associé à l'utilisation de la contraception orale qui était de 1,44 pour la MC et de 1,29 pour la RCH [28]. Une autre méta-analyse basée sur 14 études entre 1980 et 2007 montrait aussi l'impact de la contraception orale sur les MICI et notamment la RCH. Le mécanisme par lequel interviendrait cette contraception est en rapport avec le pouvoir thrombogène conféré au tabagisme et à la contraception orale [40]. Cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence,

chez des femmes porteuses de MICI et utilisatrices de contraception orale, une rechute de leur maladie ou une aggravation de celle-ci [39]. La diététique, un des paramètres environnemental ayant changé fortement en fonction du degré d'occidentalisation, semblait aussi être un facteur prédictif de MICI. De nombreuses études cas-témoins, observaient une association significative entre la consommation de sucre simple et la MC. Une étude japonaise ayant portée sur 111 patients souffrant de RCH, avait objectivé une forte consommation de sucre (de bonbons) [28, 41]. La vitamine C semblait aussi avoir un effet protecteur, par contre la consommation d'alcool et de viande rouge augmenteraient le risque de rechute, selon cette étude japonaise [42]. Une hypothèse simple et non des moindres, base son raisonnement sur le fait qu'une consommation excessive de sucre augmenterait la population microbienne, qui d'une part occasionnerait un déséquilibre de la flore et d'autre part donnerait l'opportunité à ces germes de produire des toxines. Ces toxines seraient à l'origine de lésions de la muqueuse qui aboutiraient à un dysfonctionnement des enzymes digestives et donc à une inhibition de la digestion et de l'absorption des hydrates de carbones responsables de l'inflammation du colon [42]. Néanmoins, vu l'importance des billets d'erreurs survenant sur ces études, et la complexité de mettre en évidence un facteur alimentaire, il est très difficile d'avoir des résultats probants [28]. Il serait souhaitable que des études de population aillent dans ce sens afin de déterminer de la manière la plus reproductrice, ces facteurs alimentaires

Il est admis que le mode d'évolution épidémiologique des MICI va de pair avec le niveau d'industrialisation. Or il serait très difficile d'écarter cette

dernière de la pollution de l'environnement et notamment de l'air. En effet, la pollution de l'air semble avoir une action sur la barrière épithéliale, l'altération de la réponse immunitaire et le microbiote intestinal. Ceci serait notamment dû à la matière particulaire, un des composants principal de la pollution de l'air. Il s'agirait plus d'une extrapolation de données que d'une réelle relation de causalité. On admet que les mécanismes de la pollution sur le système respiratoire, et cardiovasculaire sont les mêmes que ceux retrouvés dans l'intestin [43]. La vaccination semble aussi être impliquée dans le processus pathogénique d'une MICI. Le vaccin par le BCG induit la stimulation de lymphocytes TH1, dont l'activité excessive est l'un des mécanismes essentiels impliqués dans la MC. Une étude portant sur l'analyse du registre EPIMAD, avait observé un odds ratio de 3,6 de développer la MC chez les personnes exposées au BCG [28]. Néanmoins, une revue systématique et méta-analyse récente portant sur huit études cas-témoins et trois études de cohortes n'avait montré aucune preuve solide quant à l'association entre la vaccination des enfants (BCG, anti rougeoleux, etc...) ou la vaccination H1N1 chez les adultes et le risque de développer une MICI [44]. La question de l'implication du vaccin dans la genèse d'une MICI reste donc toute posée. Il est clairement établi que les patients atteints de MICI sont très souvent sujet à des états anxieux et dépressif, et que d'autre part, les événements traumatiques et ou stressant de la vie peuvent augmenter le risque de rechute chez des patients ayant une MICI en rémission [28]. Une étude récente avait essayé de mettre en évidence les préoccupations et inquiétudes de patients ayant une MICI. 22 % des patients présentaient des symptômes de dépression, pour 41 % présentant des signes

d'anxiété. 51 % des patients étaient préoccupés par leur qualité de vie [45]. Une autre étude ayant portée sur l'adaptation psychologique et les troubles végétatifs dans les maladies inflammatoires de l'intestin et le syndrome du côlon irritable, avait conclu que l'équilibre sympatho-vagal variait en fonction de la maladie [46]. La question est donc de savoir si la réciprocité est vraie, à savoir si ce côté psychologique participerait à l'installation d'une MICI. En 1958, Porter et al ont rapporté des lésions gastro-intestinales chez des singes en captivité. En 2003, Bitton et al dans une étude prospective de patients atteints de MC en rémission, ont constaté que les malades ayant plus de distractions et moins de soucis dans la vie courante, faisaient moins de rechute [47]. Le tractus gastro-intestinal humain présente une grande diversité de microbes, appelés microbiote intestinal. Cette flore comprend des germes à la fois bénéfiques et délétères pour l'hôte. Un équilibre bien défini doit exister pour le maintien de la santé de l'hôte. La dysbiose serait donc un déséquilibre de cette population microbienne [48, 49]. Une étude de cohorte a pu mettre en évidence que des patients ayant une MC avaient plus souvent eue recours à des antibiotiques deux à cinq ans avant que leur maladie ne se déclare. Ceci suggère qu'une modification de la flore intestinale par des antibiotiques, et donc une dysbiose induite, pourrait être à l'origine d'une MICI [28]. L'utilisation des antibiotiques, en particulier dans la première année de la vie, est associée à une incidence accrue des MICI. Ceci peut être expliqué par une perturbation du microbiote intestinal avant qu'il n'ait eu la chance de se stabiliser dans la première année de vie [50].

4. Mécanismes dysimmunitaires :

Le microbiote intestinal humain est un écosystème complexe qui comprend principalement des bactéries et d'autres microbes, comme les champignons, les parasites, les virus et les archées. Il joue un rôle clé dans de nombreux processus métaboliques essentiels pour maintenir l'homéostasie, en réprimer la prolifération des pathogènes et dans le développement et la maturation de la muqueuse et l'immunité systémique [51, 52]. Les facteurs environnementaux, notamment l'apport alimentaire occidental, peuvent moduler les interactions immunitaires complexes hôte-microbe qui peuvent induire le déclenchement de la maladie chez des patients génétiquement prédisposés (CARD 15, ATG16L1, IL23R, etc.) La susceptibilité génétique peut conduire aussi à des altérations initiales dans l'assemblage microbien. Les modifications de la structure du microbiote intestinal, la susceptibilité génétique de l'hôte et l'altération de la production microbienne sont des facteurs qui sont autant de paramètres responsables de l'initialisation et de l'entretien d'une MICI. En effet, les modifications du régime alimentaire, notamment l'augmentation de l'apport en acide gras saturé et en hydrate de carbone, ainsi que la diminution de la consommation de fibre, vont intervenir sur le changement de la structure du microbiote avec une diminution des germes commensaux et une augmentation des pathobiontes¹. L'altération de la production microbienne déterminant une diminution des acides gras à chaînes courtes et une augmentation du sulfure d'hydrogène et des

¹Pathobiontes : il s'agit de germes opportunistes d'origine endogène. (<http://www.hydrosociences.org/IMG/pdf/resumes.pdf>)

métabolites et tryptophane, sera responsable d'une altération de la fonction immunitaire. Cette altération présente d'une part une augmentation de l'interféron-gamma, et des interleukines IL-6, IL-17, IL-23 et IL12p40 et d'autre part une baisse de la production de l'IL-10 et IL-22, des cellules de Paneth et de la fonction barrière. La modification du régime alimentaire déteindra également sur la susceptibilité génétique et l'altération de la fonction immunitaire. La figure 26 est un condensé des différentes interactions rencontrées dans une MICI [51].

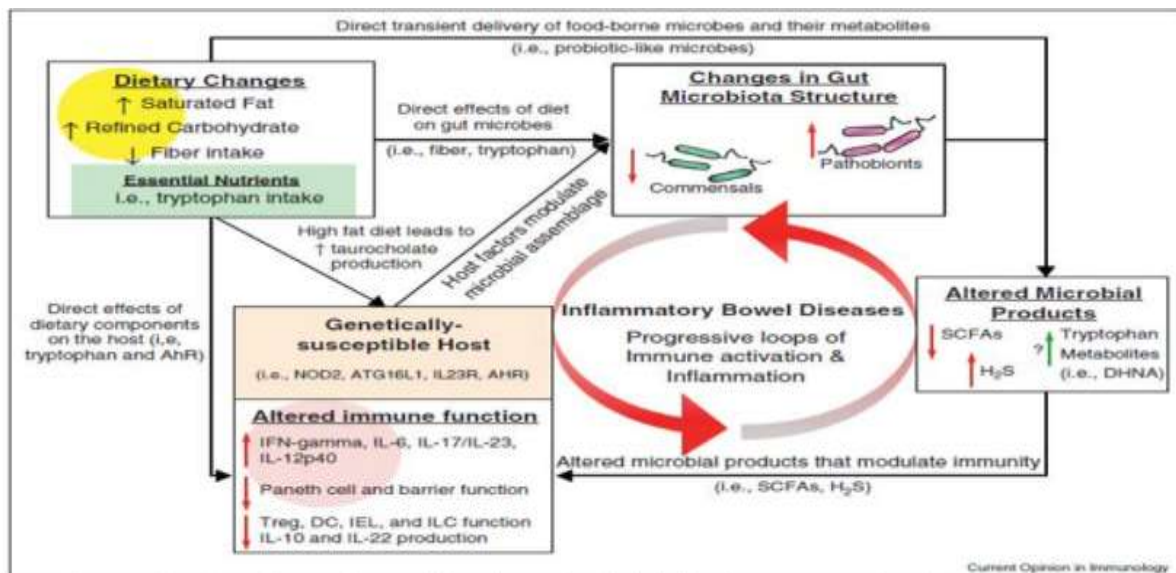


Figure 20: Représentation schématique de l'initialisation et entretien d'une MICI [51]

II. Données de la littérature et résultats de notre étude :

A. Epidémiologie :

Les MICI sont des affections qui d'une part ne sont pas aussi rares et d'autre part développent une épidémiologie en perpétuel changement. Il était admis par la communauté scientifique, de l'existence d'un gradient Nord-Sud quant à l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les MICI étaient donc réputées avoir une incidence faible, voire même quasi nulle dans des zones telles que l'Asie, l'Amérique du sud, l'Europe de l'Est et l'Afrique [13]. Cette certitude semble de moins en moins vraie.

1. En Asie :

Une récente étude de population, faite sur huit pays asiatiques et en Australie, montrait des taux d'incidences non négligeables. En Asie proprement dit, le taux d'incidence annuelle brute des MICI ayant été observé variait entre 0,54 et 3,44 pour 100.000 habitants en sachant que ce maximum était observé en Chine (Guangzhou) [53, 54 ,55,56,57,58,59].

Tableau XXIII : Incidence annuelle brute de la maladie inflammatoire de l'intestin en Asie Pacifique

Location	n	Background population, n	Crude annual incidence (per 100,000 persons) (95% CI)			
			IBD	CD	UC	IBD-U
Australia	71	300,000	23.67 (18.46–29.85)	14.00 (10.09–18.92)	7.33 (4.60–11.10)	2.33 (0.94–4.81)
Mainland China (Chengdu)	16	2,770,000	0.58 (0.33–0.94)	0.14 (0.04–0.37)	0.43 (0.22–0.76)	0.00 (0.00–0.13)
Mainland China (Guangzhou)	48	1,400,000	3.44 (2.47–4.42)	1.22 (0.64–1.80)	2.22 (2.02–2.27)	0.00 (0.00–0.27)
Mainland China (Xian)	48	8,944,500	0.54 (0.40–0.71)	0.07 (0.03–0.15)	0.42 (0.30–0.58)	0.04 (0.01–0.12)
Hong Kong	98	3,200,000	3.06 (2.49–3.73)	1.31 (0.95–1.77)	1.66 (1.24–2.17)	0.09 (0.02–0.27)
Indonesia	8	912,088	0.88 (0.38–1.72)	0.33 (0.07–0.96)	0.55 (0.18–1.28)	0.00 (0.00–0.40)
Macau	11	500,000	2.20 (0.12–2.75)	0.60 (0.12–1.75)	1.00 (0.33–2.33)	0.60 (0.12–1.75)
Malaysia	8	850,000	0.94 (0.41–1.85)	0.24 (0.03–0.85)	0.59 (0.19–1.37)	0.12 (0.00–0.66)
Singapore	40	3,770,000	1.06 (0.76–1.45)	0.40 (0.22–0.66)	0.61 (0.39–0.92)	0.05 (0.01–0.19)
Sri Lanka	35	2,200,000	1.59 (1.11–2.21)	0.59 (0.32–1.01)	0.95 (0.59–1.46)	0.05 (0.01–0.19)
Thailand (Chiangmai)	11	1,651,433	0.67 (0.33–1.19)	0.30 (0.10–0.71)	0.36 (0.13–0.79)	0.00 (0.00–0.22)
Thailand (Bangkok)	25	3,994,717	0.63 (0.41–0.92)	0.35 (0.19–0.59)	0.28 (0.14–0.29)	0.00 (0.00–0.09)
Total	419	30,492,738	1.37 (1.25–1.51)	0.54 (0.47–0.63)	0.76 (0.67–0.87)	0.07 (0.04–0.11)

En Inde, une étude communautaire mettait en lumière une incidence assez élevée de la Rectocolite Hémorragique de l'ordre de 6,0 pour 100.000 habitants par an. Le Japon, seul pays asiatique ayant mis en place un registre des MICI géré par le ministère de la santé, présentait une augmentation significative des incidences de la RCH et de la MC. En effet, de 1961 à 1991, on constatait une augmentation de l'incidence de la RCH de 0,02 à 1,95 pour 100.000 habitants/an, et de 1986 à 1998, une incidence de la MC allant de 0,60 à 1,20 pour 100.000 habitants/an [54]. En Corée, deux études de population ont montrés une augmentation de l'incidence à la fois de la MC (0,05 à 5,1) et de la RCH (0,34 à 5,4) [54–60 ,61].

2. En Europe de l'Est :

L'Europe de l'Est paraît aussi avoir des chiffres épidémiologiques des MICI non négligeables. Dans cette région, les incidences les plus faibles ont été relevées en Roumanie et en Pologne avec respectivement 0,97 pour

Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Etude cas-témoin

100.000 habitants/an pour la RCH et 0,1 pour 100.000 habitants/an pour la MC. Par contre, les plus fortes incidences ont été notifiées en Hongrie avec 11,1 et 11,9 pour 100.000 habitants/an, respectivement pour la MC et la RCH. Pour ce qui était des prévalences, les plus faibles observations ont été faites en Roumanie, avec 1,51 et 2,42 pour 100.000 habitants/an, respectivement pour la MC et la RCH. Les prévalences les plus hautes ont été enregistrées en Hongrie avec 115,3 et 211,1 pour 100.000 habitant/an respectivement pour la MC et la RCH [62, 63].

Tableau XXI : Epidémiologie des MICI en Europe de l'Est [57].

Country	Observation period	Study design	UC incidence	UC prevalence	CD incidence	CD prevalence
Bosnia-Herzegovina						
Pavlovic-Calic	1995-2006	Retrospective			0.3-4.8	28.2
Salcic	1995-2006	Retrospective	1-6	43.1		
Croatia						
Vucelic	1980-1989	Population-based, prospective	1.5	21.4	0.7	8.3
Sincic	1973-1994	Retrospective		53.9	0.34-3.47	46.4
Sincic	2000-2004	Prospective	4.3		7	
EpiCom	2010	Population-based, prospective	3.1		3.1	
Czech Republic						
EpiCom, Praha	2010	Prospective, population based	6.1		5.5	
EpiCom, South Bohemian Region	2010	Prospective, population based	3.8		3.8	
Slovakia						
Prikazska	1994	Questionnaire, gastroenterological records				6.78
Hungary						
Lakatos	1977-2001	Population-based, partly prospective	5.89		4.68	
Lakatos	2002-2006	Population-based, prospective	11.9	211.1	8.9	115.3
EpiCom	2010	Population-based, prospective	10.3		11.1	
Estonia						
Kull	1973-1992	Retrospective	1.5		0.27	
Salupere	1993-1998	Population-based, prospective	1.7		1.4	
EpiCom	2010	Population-based, prospective	5.2		5.2	
Lithuania						
Kiudelis	2006	Prospective			2	
EpiCom	2010	Population-based, prospective	5.9		2.4	
Poland						
Wiercinska-Drapalo	1990-2003	Single hospital based study	1.8		0.1	
Romania						
Georghe	2002-2003	Multicentre, prospective	0.97	2.42	0.5	1.51
EpiCom	2010	Prospective population based	2.4		1.7	
Russia (Moscow)						
EpiCom	2010	Population-based, prospective	3.5		0.7	
Moldova						
EpiCom	2010	Population-based, prospective	3.9		0.4	

UC: ulcerative colitis (RCH); CD: Crohn disease (MC). Prévalence et incidence : n/100.000 personnes/an.

3. En Amérique du Sud et en Afrique :

Peu d'études statistiques épidémiologiques portant sur les MICI ont été réalisées dans ces régions du globe. Néanmoins, nous sommes en mesure d'en répertorier certaines. Linares et al avaient déjà dans une étude hospitalière, établi des statistiques épidémiologiques quant à l'incidence des MICI en Argentine et au Panama. L'incidence de la RCH était estimée à 1,2 pour 100.000 habitants au Panama et à 2,2 pour 100.000 habitants en Argentine, et ce sur une 72 période s'étalant de 1987 à 1993. Néanmoins, Appleyard au Porto Rico et Victoria au Brésil conclurent à des incidences plus élevées, respectivement de 3,07 (1996) à 7,74 (2000) pour 100.000 habitants et de 1,99 (1990) à 19,5 (2005) pour 100.000 habitants. Torres et al rapportèrent une prévalence globale des MICI de 106,1 pour 100.000 habitants au Porto Rico. Appleyard au sud du Porto Rico, de 1996 à 2000, établit une prévalence totale incluant les colites indéterminées de 24,81 pour 100.000 habitants. Une autre étude sur Sao Paulo au Brésil estimait la prévalence des MICI à 22,6 pour 100.000 habitants. En Colombie, jusqu'au 1er juin 2006, la prévalence des MICI était estimée à 29 pour 100.000 habitants [64]. **L'Afrique** est également intéressée par ces maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. En Algérie, on notait une évolution des MICI de 1981 à 2006, avec une incidence annuelle de la RCH variant entre 1,24 et 1,54 pour 100.000 habitants et celle de la MC allant de 0,79 à 1,64 pour 100.000 habitants. La prévalence globale variait de 18,6 à 23,1 pour 100.000 habitants pour la RCH, tandis que celle de

la MC variait entre 11,8 et 24,6 pour 100.000 habitants [65]. En Tunisie, l'incidence de la RCH était de 10,4 pour 100.000 habitants et celle de la MC était de 5,6 pour 100.000 habitants [10]. Au Sénégal, une étude rétrospective hospitalière de 2001 à 2007, montrait une prévalence de la RCH de l'ordre de 1,2 %, soulignant de ce fait de la présence des MICI en Afrique noire [66]. **Au Maroc**, dans une étude prospective et rétrospective de 2003 portant sur une période de 03 ans au niveau du CHU Ibn-Sina, la prévalence des MICI était estimée à 4,3 % [67]. Plus récemment, dans un autre travail rétrospectif descriptif et analytique de 2012 portant sur une période de 07 ans, la prévalence globale des MICI était de 5,3 %. La prévalence de la MC était de 2,8 % et celle de la RCH était de 2 % [12]. En Afrique du Sud, une étude menée par Wright et al en 1986 montrait des incidences des MICI selon les populations blanches, noires et colorées. Pour la MC, les incidences étaient respectivement de 2,6 ; 0,3 et 1,8 pour 100.000 habitants par an. Pour la RCH, les incidences étaient de 5,0 ; 0,6 et 1,9 pour 100.000 habitants par an [12, 68]. La majorité des travaux sus-cités ont été réalisés sur des études de population, ce qui constitue une difficulté pour pouvoir comparer avec notre étude qui est plutôt un travail hospitalier. Néanmoins, nous devons noter que les MICI sont bel et bien une pathologie à prendre en considération dans les pays en voie de développement et que l'axe Nord-Sud, reste encore de 73 vigueur, du moins jusqu'à ce que les techniques diagnostiques des MICI se démocratisent dans le système de soin des pays du Sud.

B. Données démographiques :

1. Age :

Les MICI sont des affections des sujets jeunes avec des pics de fréquences d'apparition de la maladie entre 20 et 30 ans pour la MC et 30 à 40 ans pour la RCH [69–70].

Dans notre travail, la moyenne d'âge au diagnostic des deux entités était comprise entre 30 à 40 ans (voir tableau XXVI).

Tableau XXVI : Age moyen des patients au diagnostic selon quelques séries.

Auteurs	Pays	Années	Age moyen au diagnostic	
			MC	RCH
Baños F.J. et al [70]	Colombie	2010	38,46 (277)	
Zvidi I. et al [71]	Israël	2009	38 +/- 12,52	44 +/- 14,6732
Tursi A. et al [72]	Italie	2013	38 (31,2 – 42)	42 (41 – 47)
Petrisch W. et al [73]	Australie (Styria)	1997–2007	29 (3–87)	39 (3–94)
ELAZZAOUI Z. et al [12]	Rabat	2012	32,46 +/- 11,5	35,4 +/- 11,4
ENGOANGE et al [76]	Rabat	2014	32,24 +/- 11,56	34,48 +/- 12,45
Notre série	Fès	2022	31,357	37,523

Dans de nombreuses études, la tranche d'âge la plus intéressée dans les MICI est située entre 18 et 40 ans. Selon une étude portugaise menée par Azevedo et ses collègues, l'incidence de la maladie de Crohn était particulièrement élevée dans la tranche d'âge de 17 à 39 ans [74]. Dans une étude menée par Cavalcante de Barrosa P.A. et Ramos da Silva A.M, la majorité des patients, soit 80 % des cas avaient moins de 40 ans [75]. Dans notre travail et aussi dans une étude menée par ENGOANGE et al [76] nous avons trouvé des résultats similaires. Le pic de fréquence pour les deux entités était situé entre 20 et 30 ans. Cependant, cette tranche d'âge n'était pas toujours respectée. Dans une étude menée par Baños F.J., et al , près de 50 % des patients avaient plus de 40 ans [70]. Une autre étude menée par Abramson O., et al mettant en lumière la présence de MICI chez 675 74 enfants de moins de 17 ans, montrait une moyenne d'âge pour la MC de 13,5 ans $\pm$ 3,6 et de 13,4 ans $\pm$ 3,7 pour la RCH [77]. Un autre travail de Grieci T. et de Bütter A, montrait une moyenne d'âge des atteintes infantiles de l'ordre de 13,9 ans $\pm$ 2,4 pour la MC et de 12,0 ans $\pm$ 4,0 pour la RCH [78]. Ces éléments suggèrent bien que les MICI, bien qu'elles soient l'apanage du sujet jeune peuvent toucher toutes les tranches d'âge.

2. Sexe :

Les MICI sont des atteintes qui ne semblent pas avoir une préférence de sexe. Cependant, certaines études montrent une prédominance féminine pour la MC et une prédominance masculine pour la RCH [11, 69]. Selon Malaty M.H., et al, une prédominance féminine avait été observée aussi bien sur le plan général en terme de MICI qu'en terme d'entité, MC ou RCH. Le sexe ratio F/H

était de 1,184 [79]. Yepes Barreto I.D.J et al, dans un travail de 2010, montraient également cette constatation [64]. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution vue la faiblesse des échantillons étudiés sus-cités (273 pour le premier, 26 pour le second). Très récemment, une étude prospective de cohorte EpiCom² couvrant 31 pays européens et portant sur un échantillon assez représentatif de 1182 patients, montrait d'autres résultats. Une prédominance masculine dans les MICI, et ce quel que soit le type de MICI (MC ou RCH), y avait été mise en évidence [80]. Dans un travail mené par Zvidi I., et al , au sein d'un échantillon d'une population israélienne arabe, une prédominance masculine dans le cas de la RCH était de mise. Néanmoins, pour ce qui était de la MC aucune différence concernant le sexe ratio n'avait été observé [71]. Dans un travail mené par Tursi A et al, ce même constat avait été fait, à savoir une prédominance masculine dans les MICI [72]. Un autre travail mené en 2014, faisant un état des lieux des MICI en Asie réconfortait cette notion de prédominance masculine dans la MC, avec néanmoins une distribution égale des sexes dans le cas de la RCH. A contrario, pour les pays occidentaux à fort incidence, une prédominance féminine avait été notifiée pour la MC, et une distribution égale des sexes pour la RCH était de rigueur [59].dans la série ENGOANGE et al [76] Et aussi dans notre série, on a constaté une prédominance féminine aussi bien dans la MC que dans la RCH (respectivement de 32 % et 24 %).

² EpiCom (Epidemiological Committee) : comité épidémiologique dont l'une des principales missions est d'introduire des méthodes de recherche épidémiologique en Europe et soutenir les essais de cohorte épidémiologiques en Europe via des bases de données. (Voir <https://www.ecco-ibd.eu/about-ecco/eccooperational-board/epicom.html>.)

Ces résultats montrent bien que la légitimité de la prédominance de sexe masculin ou féminin dans les MICI reste encore à discuter.

3. Niveau socio-économique et urbanisation :

Le niveau de vie des patients paraît être un paramètre pouvant entrer en cause dans l'histoire et l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. En France, une étude de population avait tenté de déterminer les incidences des types de MICI en fonction de la présence ou non d'installations sanitaires dans les maisons et le fait que les sujets soient au chômage ou non, ceci déterminant ainsi l'implication du statut socioéconomique dans la distribution des MICI au sein d'une population. Cette étude concluait en un taux d'incidence significatif de la MC quand la population était au chômage et en dessous du seuil de pauvreté [14]. Une étude canadienne menée par l'OCCC3 (The Ontario Crohn's and Colitis Cohort) mettait en évidence une relation entre le niveau de revenu des familles et la nécessité d'avoir accès à des soins de santé pour les enfants atteints d'une MICI. Les enfants issus de familles à faible revenu étaient plus susceptibles d'avoir recours soit à des hospitalisations, soit à un séjour aux urgences, soit à des consultations MICI. Ceux ayant une MC étaient aussi plus susceptibles de subir une chirurgie intra-abdominale dans les trois ans suivant le diagnostic de MICI [81]. De ces deux études, nous pouvons conclure que les MICI en général, et la MC en particulier se voient plus quand le niveau socio-économique est bas. Cependant, est-ce vraiment le niveau socio-économique bas qui suggère cette observation ou alors la difficulté pour ces populations d'avoir accès aux soins de santé en

³ OCCC : il s'agit d'une étude cohorte Canadienne.

rapport avec leur MICI. Cette répartition ne serait-elle donc pas une conséquence du manque de soins pour ces populations ? La question reste posée, et des études futures devraient explorer cette possibilité. Dans la série de ENGOANGE et al [76], les patients ayant une MC étaient plus issus d'un niveau socio-économique élevé, alors que ceux ayant une RCH venaient plus d'un niveau défavorisé, Cependant, dans notre étude cas-témoins, 83% des cas provenaient d'un niveau socio-économique bas versus 58% des témoins avec une valeur significative de $P = 0,0001$ avec une prédominance de ce faible niveau dans la RCH et la MC (44% et 37% respectivement) et après une analyse multivariée, l'OR était de 4,26 (1,87-9,73).

Ce résultat reste néanmoins très discutable vu que nous ne disposions pas d'une véritable échelle pouvant quantifier et classer de manière reproductible le niveau socio-économique de notre population marocaine. Un système de classification standardisée et vulgarisée devrait être mis en place par la communauté scientifique et principalement par les gastroentérologues afin de déterminer des résultats pouvant être plus reproductible d'une étude à l'autre. En outre, une étude prospective cas-témoins, par Barreiro-de Acosta M. et al montrait que les individus qui migraient vers des pays occidentalisés avaient plus de risques de développer une MICI et surtout une RCH. L'industrialisation et donc l'urbanisation des zones géographiques joueraient donc un rôle dans la genèse des MICI [82]. Molodecky N.A. et al montraient dans une revue systématique de la littérature que les MICI étaient plus fréquemment rencontrées dans les régions urbaines que dans les régions rurales. Les individus des zones urbaines étaient plus exposés à des facteurs

de risque pouvant être à l'origine d'une MICI [4]. Plus récemment, une étude chinoise montrait également que la majorité des patients avaient une origine urbaine. En effet selon Li Y., et al, 73,8 % des patients de son étude venaient de régions urbaines [83]. Dans notre étude, la majorité des patients étaient issus de régions urbaines. En effet, 89 % des patients venaient de ces zones, ce qui réconforte les données de la littérature.

C. Intervention de facteurs environnementaux :

I. Existence de toxiques :

a. Tabagisme :

Le tabagisme affecte à la fois les réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale. Dans les MICI, le premier lien avec le tabac avait été mis en évidence par Harries et al en 1982. Le risque relatif de développer une MC était plus représentatif (de l'ordre de 4,8), que celui de faire une Rectocolite Hémorragique (de l'ordre de 3,5) [84]. chez les asiatiques et les juifs israéliens le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il protège contre la RCH et améliore son évolution, mais favorise le développement de la maladie de Crohn (plus dans sa forme iléale que colique) et aggrave son évolution (tableau XXVII) (85).

La RCH survient moins fréquemment chez les fumeurs avec un risque relatif de développer cette affection 2,5 fois moins élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé. Une fois déclarée, la RCH est moins sévère chez les fumeurs ; elle s'étend moins souvent vers le côlon proximal, elle nécessite plus rarement le recours à la corticothérapie et plus tardivement à la colectomie; enfin, elle est moins souvent associée à une cholangite sclérosante primitive.

L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore, notamment en cas de RCH réfractaire[85]

La maladie de Crohn survient plus fréquemment chez les fumeurs dont le risque relatif de développer cette affection est 2 fois plus élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé. Cinquante à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic de maladie de Crohn, ce qui est environ le double du pourcentage de fumeurs d'une population adulte appariée. L'arrêt du tabac maintient un risque intermédiaire de développer une maladie de Crohn – 1,5 à 1,8 – le sur-risque ne disparaissant qu'après 4 ans de sevrage. Une fois déclarée, la maladie de Crohn a une évolution plus sévère chez les fumeurs même chez ceux dont la consommation est faible (moins de 10 cigarettes par jour): le nombre de poussées est augmenté d'environ 50 %.

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle du tabac dans les MICI et ses effets opposés sur la RCH et la maladie de Crohn. Les effets du tabac dépendent du terrain génétique et peuvent varier selon les gènes de susceptibilité présents chez un individu donné. L'exposition au tabac de souris déficientes en interleukine (IL)-10 ou NOD2 accélère le développement d'une colite ou d'une iléite, mais n'a pas d'effet chez les souris normales. Le tabac contient des milliers de composants et les produits de sa consommation/combustion, tels que l'oxyde de carbone ou les radicaux libres, sont parmi les facteurs proposés pour expliquer son effet délétère. Le tabagisme peut entraîner des modifications épi-génétiques altérant l'expression de certains gènes impliqués dans les réponses immunitaires et l'autophagie ou des modifications post-transcriptionnelles de certaines

protéines impliquées dans les réponses immunitaires ou l'inflammation (par exemple par citrullination). Il peut aussi modifier la composition du microbiote. Chez les sujets fumeurs les macrophages ont une capacité réduite à détruire les bactéries intracellulaires (autophagie) ; l'oxyde de carbone inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires induite par le lipopolysaccharide (LPS) et augmente celle d'IL-10. Le tabac et la nicotine diminuent la production muqueuse d'éicosanoïdes et de prostaglandines, agissent sur le stress du réticulum endoplasmique et le recrutement des cellules natural killer T (NKT), modulent le phénotype et la fonction des cellules dendritiques, modifient le répertoire des cellules T. La nicotine réduit la production de cytokines proinflammatoires (IL-8, $\text{TNF}\alpha$), d'IL-2 et d'IL-10. Le fait de fumer ou non peut ainsi orienter la réponse cytokinique vers un profil de type Th1 ou Th2. C'est par ce mécanisme que le tabac pourrait déterminer sur un terrain génétique prédisposant aux deux maladies l'expression phénotypique de la MICI, maladie de Crohn ou RCH. Au cours de la RCH, il existe une diminution de la production des glycoprotéines du mucus et une augmentation de la perméabilité colique. Le tabac augmente l'épaisseur du mucus et réduit la perméabilité de la muqueuse colique, ce qui pourrait contribuer à protéger les patients ayant une RCH ou susceptibles de l'avoir. Dans la maladie de Crohn, l'occlusion de petits vaisseaux pourrait entraîner la formation d'ulcérations, de fistules et même de granulomes. Le tabac, par son action pro-coagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, augmentation du fibrinogène, diminution du plasminogène) et en réduisant le débit sanguin, pourrait favoriser la survenue de ces micro-thromboses et aggraver les lésions. La

production dans la muqueuse intestinale de radicaux libres, plus ou moins contrecarrée par la présence d'anti-oxydants, est un des mécanismes expliquant la survenue des lésions inflammatoires. Le tabac entraîne augmentation de la production des radicaux libres et les fumeurs peuvent être carencés en anti-oxydants (vitamine C, β carotène et α tocophérol).

Une étude cas- témoins menée en Nouvelle-Zélande, et portant sur les facteurs environnementaux intervenant dans l'inflammation chronique, montrait que 47,4 % des patients ayant une MICI fumaient plus d'une cigarette par jour [86]. Selon une étude menée par de Francisco R., et al , 60,6 % des patients ayant une MC avaient cette notion de consommation de tabac [86]. Une étude de population israélienne menée par Zvidi I et al montrait que 18 % des patients ayant une RCH fumaient, pour 1,5 % des patients ayant une MC [71]. une enquête nationale menée par les gastro-entérologues français et portant sur la prise en charge des patients ayant une MICI montrait que 17,3 % des patients présentaient un tabagisme actif. Le tabagisme actif était statistiquement plus représentatif dans la MC (27,2 %), que dans la RCH (6,7 %) [55]. Plus récemment, dans une étude rétrospective chinoise, la prévalence des fumeurs ayant une maladie de Crohn était de 16,6 % [82]. Dans la série d'ENGOANGE et al [76], les données suivent la même distribution des patients fumeurs avec respectivement 20,4 % pour la MC et 15,5 % pour la RCH.

Nos résultats vont dans le même sens que la littérature ; nos cas sont plus exposés au tabagisme actif, en particulier les patients atteints de la MC par rapport à la RCH (respectivement 8% et 2%).

Tableau XXVII: Effets du tabac en cas de MICI.

	RCH	Maladie de Crohn
Risque relatif de développer une MICI (fumeurs versus non fumeurs) :	0,4	2
Risque relatif de développer une MICI (ex-fumeurs versus non fumeurs) :	1,7	1,5 à 1,8
Influence du tabac une fois la maladie déclarée :	bénéfique	délétère
Influence de l'arrêt du tabac une fois la maladie déclarée :	aggravation	amélioration

b. Consommation d'alcool :

L'implication de la consommation d'alcool dans les MICI reste encore très peu explorée. Néanmoins, certaines études permettent d'émettre des hypothèses. Nakurama et al montraient qu'une consommation continue d'alcool réduisait le risque de développer une RCH. Néanmoins, Jiang et al dans une étude en 2004, ne montrait pas d'association significative entre cette consommation d'alcool et le risque de faire une RCH [87]. Swanson G.R., et al montraient une nette association entre la consommation d'alcool et les MICI. Les consommateurs d'alcool étaient plus représentatifs dans la RCH avec 61 % des patients et 54 % dans la MC [88]. Plus récemment dans une autre étude cohorte Suisse, 2019 patients ayant une MICI avaient été inclus. 43 % (soit 870 cas) des patients étaient des consommateurs d'alcool, dont 450 patients ayant une MC (soit 52 % des consommateurs) et 420 ayant une RCH (soit 48 % des consommateurs) [89]. Les données de la littérature sont donc en contradiction. Dans la série d'ENGOANGE et al [76] et aussi dans notre travail, bien que la consommation d'alcool parait relativement faible, 3 % pour la RCH et aucun cas pour la MC, une prédominance pour la RCH était de rigueur.

c-Prise médicamenteuse :

1. Contraception orale

On s'est intéressé au rôle de la contraception orale dans la genèse des MICI car c'est un facteur introduit récemment dans le mode de vie occidental. De plus, si la maladie est plus fréquente avant la puberté chez le garçon, elle est plus fréquente à l'âge adulte chez les femmes. Le mécanisme suspecté est la formation de micro thrombi et d'infarctus focaux au niveau de la microvascularisation intestinale [90]. Plusieurs études ont retrouvé une association entre l'utilisation des CO et la MC mais pas la RCH [91 ,92 ,93]. Une méta analyse réalisée retrouve ainsi un Odds Ratio de 1,44 : IC à 95 % [1,12-1,16] pour la MC et de 1,29 : IC à 95 % [0,94-1,77] pour la RCH [94]. L'évolution de la maladie ne semble pas modifiée par la poursuite ou non des contraceptifs oraux [95]. Dans notre étude, l'utilisation de contraception orale a été trouvée chez 11 %(n=11) des témoins contre 9 %(n=9) des cas, dont 5 cas de MC et 4 cas de RCH, avec une différence significative de $P=0,0001$ %.

2. Antibiothérapie

Le rôle d'antibiotiques a été récemment étudié au sein d'une cohorte prospective de malades (regroupant 5 % de la population du Royaume-Uni) suivis par des médecins généralistes britanniques [96]. A chaque visite, les omnipraticiens ont noté leurs observations, les diagnostics retenus et les traitements prescrits. Au total, 587 malades atteints de MC ont été identifiés au sein de cette base de donnée et comparés à 1460 témoins appariés. Il s'avère que les sujets atteints de MC étaient plus souvent fumeurs (28 % des cas vs. 20 % des témoins) et avaient, plus souvent que les témoins, reçus des

antibiotiques dans les 2 à 5 ans qui ont précédé le diagnostic de MC (71 % des cas vs. 58 % des témoins). Une telle association n'est pas forcément causale et l'on peut penser que les antibiotiques ont été prescrits pour des symptômes interprétés à tort comme des infections intestinales alors qu'il s'agissait de signes révélateurs de MC. Si l'on restreint l'analyse aux malades qui n'avaient pas de symptômes gastro-intestinaux ni de médicaments à visée gastro-intestinale dans les trois à cinq ans avant le diagnostic, l'excès de risque conféré par l'antibiothérapie se maintient au même niveau. Une autre explication serait que les malades atteints de MC sont de gros demandeurs de soins et obtiennent plus souvent que les témoins une prescription d'antibiotiques pour une infection banale. Cette hypothèse ne peut être écartée, mais elle n'est pas plus probable qu'une relation de causalité entre l'antibiothérapie et le déclenchement de MICI. Dans notre étude une prise abusive d'antibiotiques dans l'enfance a été constatée chez 9 % (n=9) de témoins versus 21 % (n=21) de cas, avec une valeur significative de $P=0,0001$, ce qui peut incriminer la prise d'antibiotiques dans l'enfance comme facteurs de risque de développement de MICI.

Tout récemment, le rôle délétère de l'antibiothérapie a été mis en évidence dans un modèle de colite inflammatoire au sodium dextran sulfate chez la souris invalidée pour le gène *Myd88* (protéine activée par la reconnaissance de TLR4 avec son ligand) [97]. TLR4 est une protéine localisée à la surface des macrophages et des monocytes ; elle se lie à des glycoprotéines bactériennes comme le lipopolysaccharide et transmet un signal d'activation à NF- κ B. Dans ce modèle, les lésions coliques étaient plus

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

II. Appendicectomie :

De nombreuses études s'accordent sur le fait que l'appendicectomie est un facteur environnemental très impliqué dans la physiopathologie des MICI. D'un côté, elle favoriserait ou accompagnerait l'installation d'une MC, et de l'autre elle protégerait contre la RCH [28, 38, 98].

Appendicectomie réduit le risque de survenue de RCH dans la plupart des études publiées et de façon indépendante du tabagisme. Une méta-analyse incluant 13 études représentant un effectif de 2 770 patients atteints de RCH et de 3 352 sujets cas-contrôles conclut à une réduction d'environ 70 % du risque de survenue de RCH en cas d'appendicectomie (99). L'appendicectomie est protectrice contre la RCH si elle est réalisée avant l'âge de 20 ans et pour une appendicite aiguë ou une lymphadénite mésentérique et non de façon erronée (100). Ceci suggère que c'est la condition inflammatoire conduisant à l'appendicectomie, plutôt que l'appendicectomie elle-même, qui est inversement corrélée au risque de développer ultérieurement une RCH. Une fois la RCH déclarée, le bénéfice d'une appendicectomie réalisée dans le but d'atténuer la maladie n'est pas établi.

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

maladie de Crohn ignorée. Dans la plupart des séries, l'appendicectomie n'a pas de rôle protecteur contre la maladie de Crohn.

Deux théories ont été avancées pour expliquer le rôle protecteur de l'appendicectomie contre la RCH. Les changements immunologiques induits par l'appendicectomie protégeraient contre le développement ultérieur de la RCH. L'appendice en tant que réservoir de bactéries pourrait contenir un antigène ou un agent bactérien responsable de la RCH, disparaissant avec l'appendicectomie. L'appendice possède un tissu lymphoïde abondant et pourrait être un site d'activation des lymphocytes B : ceci pourrait générer une réponse anticorps dirigée contre certaines bactéries de la flore normale et de façon croisée contre l'épithélium colique. D'autres auteurs ont suggéré que c'est la production de cytokines dans l'appendice qui serait à l'origine de modifications immunologiques le long du côlon. Ainsi, l'appendicectomie modifierait la réponse immunitaire en diminuant le nombre de cellules T helper et ainsi l'expression de l'IL-4, ce qui protégerait contre le développement ultérieur de la RCH. Le résultat des études réalisées chez l'animal supporte cette théorie. Les souris rendues déficientes pour la sous unité α du récepteur des lymphocytes T (TCR α) développent spontanément une colite inflammatoire qui ressemble à la RCH entre la 24 et la 31ème semaine de vie, sauf si l'appendice a été préalablement enlevé. Plus l'appendicectomie est pratiquée précocement, plus elle protège du développement de la colite inflammatoire, l'effet disparaissant au-delà de la 12ème semaine. Les colites induites chez la souris par le sulfate de dextran sodique (DSS) sont également atténuées par l'appendicectomie. Dans ces expériences réalisées sur l'animal, l'appendice

enlevé n'est pas inflammatoire. Puisqu'inversement chez l'homme, l'état inflammatoire conduisant à l'appendicectomie semble plus important que l'appendicectomie elle-même, une seconde théorie suppose que l'appendicite et la RCH constituent une réponse inflammatoire alternative, déterminée génétiquement ou environnementalement. Dans la RCH, la réaction inflammatoire est médiée par les lymphocytes Th de type 2, alors que celle de l'appendicite pourrait être médiée par les lymphocytes Th de type 1. Ceci expliquerait la relation inverse entre les deux maladies, l'état inflammatoire prédisposant à l'appendicite protégerait contre le développement ultérieur d'une RCH. Récemment, il a été montré que chez des sujets dont un parent au premier degré a eu une appendicectomie avant 20 ans, le risque de RCH est diminué et cet effet protecteur est d'autant plus marqué que le sujet appartient à une famille prédisposée à avoir une RCH. Ceci constitue un argument fort pour la seconde théorie, à savoir l'existence de facteurs génétiques et/ou environnementaux prédisposant à l'appendicite et protégeant de la RCH (101)

Très récemment, une étude cohorte coréenne portant sur l'influence de l'appendicectomie sur l'évolution de la RCH, montrait que de 2,8% des patients avaient subi une appendicectomie avant le diagnostic de la maladie [102].

Dans la série d'ENGOANGE et al [76] , tous les patients atteints de RCH ne présentaient aucun antécédent d'appendicectomie. A contrario, 73 patients (soit 11,8% des cas) présentant une MC avaient subis une appendicectomie dans leurs antécédents. Cependant dans notre étude 2 patients atteint de RCH (soit 2 %) avaient subi une appendicectomie après l'âge de 20 ans et 8 patients présentant une MC avaient subis une appendicectomie dans leurs antécédents,

(soit 8% des cas) .En comparaison entre les cas et les témoins de notre étude, 8 témoins vs 10 cas avaient subi une appendicectomie, avec une valeur significative $p=0,0001$.

Nos résultats concordent donc avec certaines données de la littérature.

III. Troubles psychologiques :

Environ la moitié des patients souffrant de MICI attribuent le développement de leur maladie à un problème psychosocial ou à un trait de leur personnalité, entretenant ainsi l'idée non fondée d'une origine psychosomatique de l'affection. La plupart des études associant le déclenchement d'une MICI avec la survenue d'un stress sont rétrospectives, ce qui limite leur pertinence. Une étude française a montré en analyse uni-variée que le nombre d'évènements de vie stressants était plus élevé dans les mois précédant la survenue d'une maladie de Crohn, mais pas d'une RCH ou d'une colite aiguë non spécifique (103) ; toutefois, en analyse multivariée cette augmentation n'était plus un facteur indépendant de survenue d'une maladie de Crohn, car il était influencé notamment par les scores de dépression et d'anxiété. Cette étude confirme un résultat antérieur obtenu au Danemark ayant montré qu'en cas d'évènements de vie majeurs (décès d'un enfant) la survenue ultérieure d'une MICI n'était pas augmentée (tableau XXVIII). Le stress professionnel n'influence également pas la survenue d'une MICI. Une fois la maladie déclarée, de nombreuses études prospectives ont cherché à savoir si la survenue d'un stress ou la façon de le gérer était associée aux poussées de MICI ; elles montrent que le plus souvent l'évolution de la MICI n'est pas influencée par le stress (104) (tableau XXVIII). La plupart de ces études

définissent les poussées de MICI à partir de scores cliniques subjectifs sans chercher de corrélations avec des marqueurs objectifs d'inflammation intestinale. Cette limite est illustrée dans une étude récente (105) : le stress peut entraîner des symptômes digestifs capables de modifier les scores cliniques (score d'Harvey-Bradshaw en cas de maladie de Crohn et de Powell Tuck en cas de RCH), mais n'est pas associé à l'augmentation d'un marqueur objectif d'inflammation, la calprotectine fécale. Ceci confirme que les symptômes induits sont d'origine fonctionnelle. Enfin, les méthodes capables de réduire le stress (psychothérapie, relaxation, ...) n'ont habituellement pas de bénéfice thérapeutique sur l'évolution de la MICI.

Dans notre étude, nous avons trouvé 55 cas, soit 55% de nos patients ont passé dans leur vie une période difficile, avant la découverte de la maladie vs 30% chez les témoins, dominée par le stress dans 37 cas(soit 37 %) suivi par l'anxiété dans 11 cas(11%) et dépression dans 7 cas(soit 7%) avec une valeur $p = 0.105$ et OR (IC 95%) 2,92(1,24-6,87),

Tableau XXVIII: Etudes prospectives sur les relations entre la survenue et l'évolution des MICI et le stress

	MICI (type)		Résultats
	RCH	MC	
Effet d'un évènement de vie stressant sur la survenue ultérieure d'une MICI			
Li et al, 2004			-
Lerebours et al, 2007			-
Heikkilä et al, 2014			-
Effet d'un évènement de vie stressant sur l'évolution ultérieure de la MICI			
Riley et al, 1989	84	8	-
North et al, 1991	21	64	-
Duffy et al, 1991	53	77	±
Levenstein et al, 2000	62		-
Bitton et al, 2003	60		+
Mardini et al, 2004		18	-
Vidal et al, 2006	76	79	-
Bitton et al, 2008		101	±
Bernstein et al, 2010	278	426	+
Langhorst et al, 2013		75	+
Targownik et al, 2015	217	261	-
Effet d'un stress quotidien (contrariétés) sur les symptômes des MICI			
Garrett et al, 1991		10	-
Greene et al, 1994	5	6	+
Bitton et al, 2008		101	-

IV. Environnement et mode de vie dans l'enfance

a) Allaitement maternel

Plusieurs études ont mis en évidence que l'allaitement artificiel exclusif (par opposition à l'allaitement maternel, exclusif ou non) favorisait les MICI [106–107] tandis que d'autres n'ont pas montré d'association [108, 106, 109]. Ces données ont fait l'objet d'une méta analyse [110]. Les données de 17 études réalisées chez 2577 malades et 3551 témoins pour la RCH ainsi que 3190 malades et 4026 témoins pour la MC ont été rassemblées. Malgré le petit nombre d'études de haute qualité méthodologique (4 concernant la RCH et 4 concernant la MC), les auteurs retrouvaient un OR en faveur d'un rôle protecteur de l'allaitement maternel sur la survenue des MICI : OR = 0,56 [0,38–0,81] pour la RCH et 0,45 [0,26–0,79] pour la MC. Cet effet favorable demeure en analysant la totalité des études. Cette méta analyse n'a toutefois

pas inclus l'étude du registre EPIMAD qui est en faveur d'un rôle délétère de l'allaitement maternel pour la MC : (OR = 2,1 [1,3-3,4], P = 0,003) [111]. Dans le même sens, notre étude a trouvé des résultats similaires avec un OR de 4,20 (1,46-12,57)

Comme nous l'avons vu, l'allergie est plus fréquente chez les malades atteints de MC. Les résultats des travaux qui ont étudié les liens entre allaitement maternel et allergie sont superposables à ceux effectués dans la MC. Il était communément admis que l'allaitement protégeait de l'allergie, mais une étude longitudinale récente a montré qu'à long terme, l'allaitement maternel augmentait le risque d'allergie [112]. Cet effet délétère pourrait être lié à la présence de toxiques dans le lait maternel ou à un retard à l'acquisition d'infections pendant la petite enfance lié à l'immunité conférée par allaitement maternel. Ce retard conduirait à un défaut d'immunorégulation et, conséquemment, à la perte de l'homéostasie de l'immunité muqueuse intestinale,

Au total, les biais méthodologiques et les résultats contradictoires ne permettent pas de porter de conclusion sur le rôle des facteurs alimentaires dans les MICI.

b) Hypothèse « meilleure hygiène »

L'hypothèse meilleure hygiène est souvent mise en avant pour expliquer le gradient nord sud de MC et l'augmentation de fréquence des MICI depuis la dernière guerre. Elle repose sur les résultats suivants :

-Deux études cas-témoins ont décelé un équipement en eau chaude plus fréquent chez les malades atteints de MC comparativement aux témoins

[113, 114]. Dans l'une d'elle, un équipement en salles de bains séparées était plus fréquent chez les malades atteints de MC comparativement aux témoins. En revanche, aucune différence entre malades atteints de RCH et témoins n'a été mise en évidence. A présent, tous les foyers des pays développés, ou presque, sont équipés de l'eau chaude, si bien que ce facteur ne peut plus être significatif dans les études cas-témoin, mais cela n'exclut pas qu'il a pu favoriser l'augmentation d'incidence de la MC dans les décennies précédentes.

Trois études ont trouvé une fréquence plus faible d'IgG anti-*Helicobacter pylori* chez les malades atteints de MC comparativement aux témoins [115, 116, 117] mais une étude n'a pas reproduit ce résultat [114].

L'allergie est plus fréquente chez les malades atteints de MC que chez les témoins, et l'on peut inférer que les 2 maladies, dont la fréquence a augmenté parallèlement, ont en commun des facteurs d'environnement. Or, il a été montré que le contact avec les étables et la consommation de lait cru avant l'âge de 1 an protégeaient de la survenue d'allergie [154][118] tandis que le niveau d'endotoxine dans l'environnement est inversement corrélé à la survenue d'allergie chez l'enfant [155][119].

Les MICI sont rares et les helminthiases fréquentes dans les pays en voie de développement [120]. Une étude ouverte suggère que les œufs d'helminthes pourraient avoir un effet thérapeutique dans la MC [121]. Une étude contrôlée de phase 2 suggère que les œufs d'helminthes sont efficaces dans la RCH [122].

L'hypothèse « meilleure hygiène » a été récemment formalisée par le groupe de Rook [123]. Selon ces auteurs, l'hygiène a fait baisser la mortalité et la morbidité infectieuse mais a éloigné l'homme de micro-organismes qui jouaient un rôle régulateur dans le fonctionnement du système immunitaire (« old friends ») : Lactobacillus (présents en abondance dans les produits laitiers fermentés), mycobactéries saprophytes de l'environnement (qui vivent dans l'eau non traitée mais sont absentes de l'eau traitée par chlorination), helminthes. La contrepartie de la diminution de la mortalité infectieuse serait l'augmentation des maladies allergiques et des MICI.

La RCH est, plus encore que la MC, une maladie liée à l'environnement, comme le montrent les études de concordance chez les jumeaux monozygotes. L'hypothèse « meilleure hygiène » s'applique moins bien à la RCH qu'à la MC, en effet : Le gradient nord-sud est moins marqué pour la RCH que pour la MC [124, 125].

les enfants atteints de RCH partagent plus souvent leur lit avec les autres membres de la famille que les témoins [111].

Cependant, notre étude a montré que nos cas vivant dans des habitats précaires avec une mauvaise hygiène avaient un pourcentage plus élevé que nos témoins avec une valeur significative de $P = 0.0001$, respectivement (34%vs 24%).

c) Hypothèse infectieuse

C'est une théorie ancienne, souvent évoquée, jamais confirmée. Les arguments actuels en sa faveur sont les suivants :

les formes conjugales de MICI sont plus fréquentes que ne le voudrait le hasard ;ni l'étude de Gilat ni celle du registre EPIMAD n'apportent d'élément en faveur de l'hypothèse « meilleure hygiène » dans la MC et aucune étude dans la RCH [126, 111]. L'étude d'EPIMAD montre au contraire une augmentation du risque de RCH chez les enfants qui ont partagé leur chambre à coucher avec leurs frères et sœurs.

Plusieurs études cas-témoins ont mis en évidence une augmentation de la fréquence des infections respiratoires, intestinales ou périnatales chez les malades comparativement aux témoins [127, 128] et Dans notre étude, nous avons également noté une prédominance des infections infantiles dans enfance chez nos cas par rapport à nos témoins (respectivement 27% contre 20%) avec une valeur significative de $p=0.0001$.

d) Vaccination

La vaccination par le BCG entraîne une stimulation TH1 dont l'activité excessive est un des mécanismes essentiels de la MC. L'étude du registre Epimad retrouve un OR de développer une maladie de Crohn chez les sujets exposés au vaccin de 3,6 [IC à 95 % : 1,1-11,9] avec un effet dose [111] et Dans notre étude, nous avons également constaté une prédominance des cas vaccinés par rapport aux témoins (respectivement 87%, 81%) avec une valeur significative de $P=0.0001$.

Par contre une vaste étude épidémiologique américaine effectuée à partir des statistiques des « Heath Maintenance Organizations » a montré que la vaccination combinée ROR n'augmentait pas le risque de MICI. Au contraire, la vaccination avant l'âge de 18 mois diminuait ce risque [129].

D. Le caractère familial des MICI :

La prévalence des antécédents familiaux dans les MICI reste encore très peu étudiée. Sur le plan génétique, bien que la susceptibilité à développer une maladie inflammatoire soit clairement établie, très peu d'études épidémiologiques ont pu mettre en évidence cette notion. Le pourcentage de formes familiales de MICI varie de 5 à 20 %. 8 à 10 % des patients ayant une MC ont au moins un apparenté atteint d'une MC. Il en est de même pour les patients ayant une RCH, près de 6 % de ces sujets auraient des apparentés ayant une RCH dans les mêmes proportions [37]. Une méta analyse de la littérature menée par Childers R.E., et al traitait de la prévalence des antécédents familiaux de MICI chez les patients atteints de RCH. Après

décorticage de 71 études traitant d'agrégation familiale des MICI, cette prévalence était de 12 %. Parmi ces antécédents de MICI, la RCH était plus fréquemment rencontrée (9 %), par rapport à la MC (2 %) [130]. Dans une étude de population menée en Asie et au Pacifique et traitant de l'incidence et phénotype des MICI, NG S.C., et al déterminaient la notion d'histoire familiale dans les MICI avec une prévalence de 3 % des patients en Asie et de 17 % des patients en Australie [58, 59]. Une autre étude de population israélienne, menée par Zvidi I., et al montrait une prévalence de la notion d'agrégation familiale dans les MICI de l'ordre de 19,4 %. Dans la RCH 18 % des patients avaient des antécédents familiaux de MICI et 20 % dans la MC [71]. Ces résultats semblent assez élevés, mais peuvent s'expliquer par un effectif de base des populations des études sus-citées qui reste assez faible. Très récemment, une étude rétrospective menée par Li Y., et al montrait une prévalence du caractère familial de la MC de l'ordre de 1,2 % [82]. Dans la série d'ENGOANGE et al [76], l'étude portait sur 982 patients dont 616 cas de MC et 366 cas de RCH, la prévalence des antécédents de MICI était de l'ordre de 5,5 %. Néanmoins, les antécédents familiaux sont plus rencontrés en cas de MC. D'autre part, comme dans les données de la littérature, et notamment la méta analyse sus-citée de Childers et al. les patients de série d'ENGOANGE [76] étaient plus enclins à avoir des antécédents familiaux de MICI qui allaient dans le même sens que leur maladie. C'est-à-dire qu'un patient ayant une MC était plus susceptible d'avoir des antécédents de MC dans sa famille. La même observation était faite pour la RCH. La concordance du même type de MICI serait donc de règle entre apparentés d'une famille. La détermination de

l'implication du degré de parenté est un concept encore bien moins étudié que la notion d'antécédents familiaux dans les MICI, en témoigne le nombre de travaux s'y référant. Selon Cortot A., et al, le risque absolu pour les apparentés au premier degré d'un malade ayant une MC variait de 1 à 3 %, et pour la rectocolite-hémorragique, ce risque était de 1 %. Ce risque tendait à diminuer quand les apparentés s'éloignaient [37]. Selon une étude menée par Russel R.K., et al, le risque de faire une MICI au sein d'une population était plus élevé entre membres d'une même famille. Les jumeaux sont le plus à risque de faire une MICI, suivi des apparentés au premier degré [131]. Dans une étude de 2011, menée par BenHorin S., et al, la présence d'apparenté au premier degré chez des patients ayant une RCH et ce dans une population juive israélienne, était de l'ordre de 14 % [132].

Une récente étude danoise a permis de mieux estimer le risque pour les apparentés (figures 22 et 23). Le risque relatif de MC pour les apparentés au premier degré d'un malade atteint de MC est 7.8 fois plus élevé que celui de la population générale. Pour la RCH, le même risque est de 4. Pour les deux maladies, il y a peu de différence entre les types d'apparentés au premier degré (père, mère, fratrie ou descendance). Pour les apparentés au deuxième degré (oncles, tantes, neveux, nièces, grands-parents et petits enfants), le risque baisse autour de 2. Pour les apparentés au troisième degré (cousins germains), il est de 1.5 à 2 fois celui de la population générale. Le risque est plus élevé s'il existe plusieurs apparentés atteints

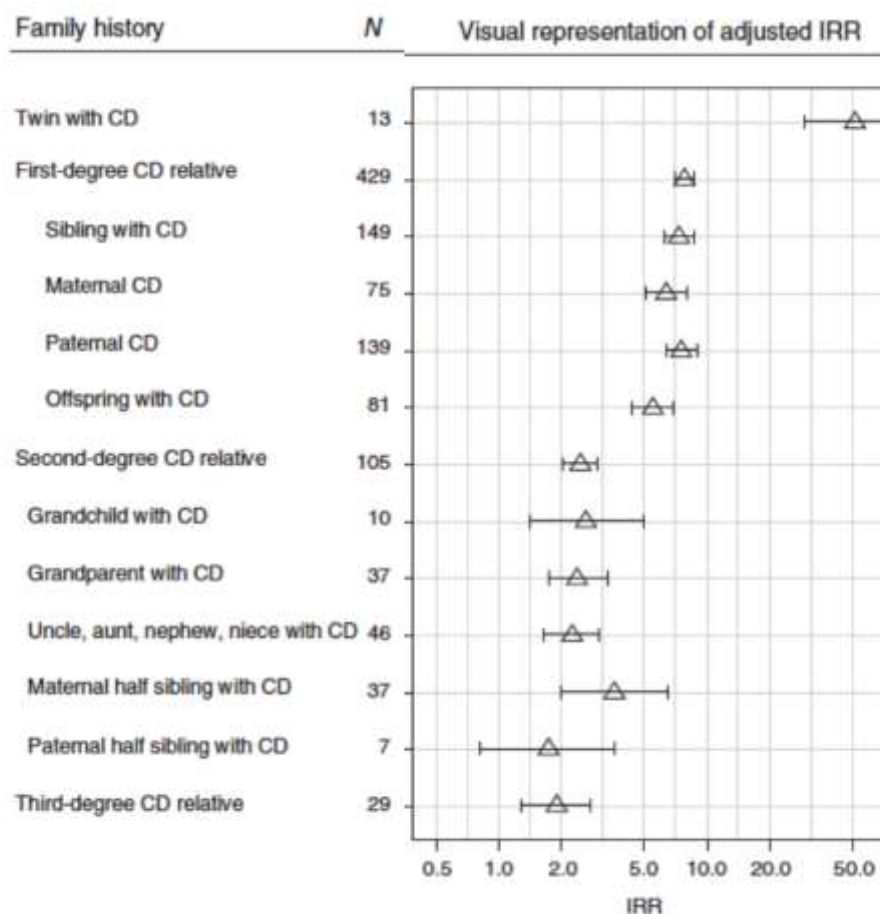


Figure 21 . Risque relatif (ajusté sur le sexe et l'âge) de développer une MC pour les apparentés de malade atteint de MC (adapté de Moller FT et al. Am J Gastroenterol 2015).

Le risque relatif peut être traduit en risque absolu si on dispose de données en population. Ce risque dépend non seulement du degré d'apparentement avec le sujet index mais aussi de l'âge du sujet à risque et de l'année en cours. Pour un danois de 40 ans ayant un apparenté au premier degré atteint de MC et vivant en 2011, son risque est d'avoir une MC est de 2 à 3%. Ce risque tombe à 1% pour les apparentés au deuxième degré. Les mêmes chiffres pour la RCH sont de 2% et 0.6%. Compte tenu de la forte

prévalence de la maladie au Danemark (0.25% pour la MC et 0.35% pour la RCH et pour cette classe d'âge), ces valeurs sont probablement plus faibles en France. On peut donc retenir que le risque de tomber malade pour un apparenté au premier degré de sujet atteint de MICI est de l'ordre de 1% à 2%. On notera deux exceptions à cette règle : les jumeaux monozygotes et les enfants de couples doublement atteints dont les risques sont estimés entre 20% et 50% à l'âge de 20 ans.

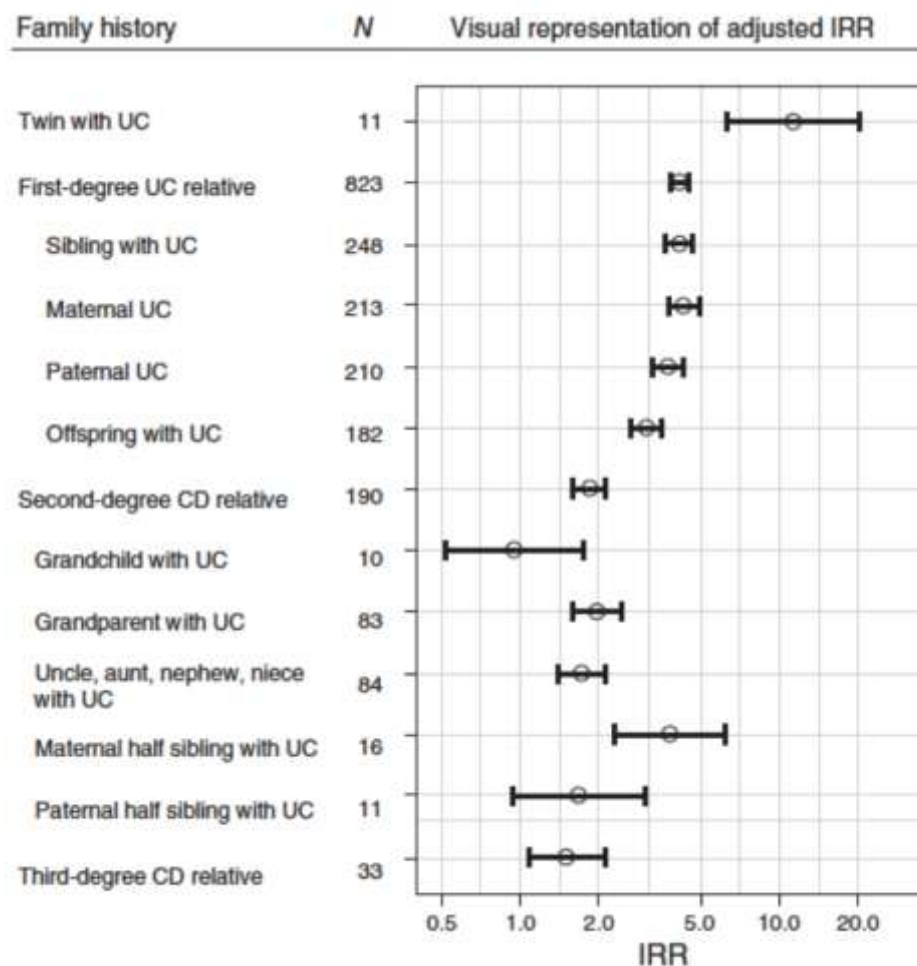


Figure 22. Risque relatif (ajusté sur le sexe et l'âge) de développer une RCH pour les apparentés de malade atteint de RCH (adapté de Moller FT et al. Am J Gastroenterol 2015)

Un point essentiel dans l'abord avec le malade est souvent la discussion du risque pour la descendance. Les chiffres mentionnés plus haut donnent un ordre de grandeur utile (environ 1%). Ils sont cependant à prendre avec prudence car le risque de MICI a varié dans le siècle, reflétant probablement le rôle de facteurs environnementaux. Il est donc possible que le risque pour les générations à venir soit différent du risque observé actuellement. Il paraît toutefois raisonnable d'avancer le risque empirique de 1 ou quelques pourcents. Il faut donc rassurer les malades en leur disant que dans la très grande majorité des cas l'enfant à naître ne sera jamais malade. L'abstention de grossesse et a fortiori l'interruption thérapeutique de grossesse ne sont donc aucunement justifiées du fait d'antécédents familiaux de MICI[133].

Dans notre série 13 cas de nos patients avaient une MICI familiale, et aucun témoin n'avait de MICI familiale ; avec une prédominance de la forme familiale chez les patients atteints de MC, soit une fréquence de 8%. La parenté au premier et au second degré semble être la plus représentative dans notre étude avec des valeurs de 6% et 2% des cas, respectivement.

E. Manifestations extra digestives dans les MICI

Les manifestations extradiigestives (MED) dans les MICI : En dehors d'une symptomatologie purement intestinale, les MICI sont connues pour être pourvoyeuses de signes ou manifestations extradiigestives. Selon certaines données de la littérature, il est admis que 20 à 40 % des patients ayant une MICI feront des manifestations extradiigestives [134,135]. Dans une étude de population européenne menée par Burisch J., et al en 2013, ces

manifestations extradigestives étaient présentes à hauteur de 20–40 % pour les patients ayant une MC, et 15–20 % pour ceux ayant une RCH [63]. Le spectre de ces manifestations étant similaire entre MC et RCH, l'atteinte articulaire est souvent la plus rencontrée suivie par l'atteinte dermatologique, oculaire et hépatobiliaire. Notons néanmoins que pour les atteintes hépatobiliaires, la cholangite sclérosante primitive (CSP⁴) est pathognomonique de la RCH [135, 136, 137]. Dans notre étude on a noté les manifestations extra digestives dans 22% versus 4% chez les témoins ; avec une différence significative de $P=0,0001$, dominées par la spondylarthrite ankylosante et la cholangite sclérosante primitive

Le tableau ci-dessous en fait un bref aperçu de ces manifestations extradigestives.

Tableau XXVIII : Les systèmes d'organes extra intestinaux impliqués dans une MICI [143].

• Hepatobiliary • Musculoskeletal • Dermatologic • Ocular • Genitourinary • Vascular and hematologic • Cardiac • Pulmonary • Endocrine and metabolic	} Most common triad
--	---------------------

⁴ Il est admis que 2,5 à 7,5 % des patients ayant une RCH ont ou développeront une CSP [139]. Dans 70 à 80 % des cas, une coexistence entre MICI et CSP est notifiée [137,140]. Dans un travail mené par Shorbagi et al en 2008, l'association de la CSP était plus représentative dans la RCH [141]. Dans une autre étude, menée par Sokol H et al, 53,3 % des patients avaient une RCH et une CSP [142].

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous, les fréquences de manifestations extradigestives dans certaines séries.

Tableau XXX : Les manifestations extra-digestives dans certaines séries

Auteurs	Régions	Années	MC	RCH
Arcos-Machancoses J.V., et al. [181]	Espagne	2015	5	2
Li Y., et al, [82]	Chine	2015	114	NF
Burisch J., et al [79]	Centre Europe	2014	46	45
Gower-Rousseau C., et al [169]	France(EPIMADE)	2013	878	18
Chatzicostas C., et al [167]	Grèce	2006	57	NF
Duchesne C., et al [55]	France	2014	33	15
Baudry C., et al [135]	France	2014	33	NF
ENGOANGE et al [76]	Maroc	2014	252	147
Notre série	Maroc	2022	12	10

Selon de nombreuses études, l'atteinte articulaire était très souvent la plus représentée dans les manifestations extradiigestives. Dans notre série, aussi bien dans la MC que la RCH, l'atteinte articulaire et notamment ostéo-articulaire était la plus fréquente suivie par CSP (respectivement 8%, 2 %)

Les manifestations extradiigestives sont plus fréquentes chez les femmes [63]. Dans notre travail, une prédominance féminine aussi bien pour la MC que pour la RCH était de mise. Selon Ardizzone S., et al les patients ayant des MAP dans le cadre de leur MICI, étaient plus sujets à faire des manifestations extra-digestives, par rapport aux autres patients ayant aussi une MICI mais sans MAP [143]. Cependant, dans notre travail, 14 % des patients atteints de MAP, dont 2 % présentaient des manifestations extra digestives.

F. Les MICI couplées à d'autres pathologies ?

Au cours de l'évolution d'une MICI, il n'est pas rare de constater l'apparition de nouvelles pathologies venant se greffer sur cette dernière, voir même l'aggravation d'anciennes tares chez des patients porteurs de ces MICI. Il est clairement établi que l'association entre MICI et évènement thromboembolique veineux peut être à l'origine d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité. Dans le cadre de la pathologie thromboembolique artérielle, il est admis que le risque de maladies cardiovasculaires est augmenté chez les patients atteints de MICI et particulièrement au cours des poussées [144]. De nombreuses études s'accordent sur le fait que les patients atteints de MICI sont exposés à un risque accru de maladies coronariennes et d'accidents vasculaires cérébraux. Ce risque serait attribuable au climat inflammatoire chronique dans les MICI, la forte prévalence d'athérosclérose

chez ces patients, mais également de l'existence et de la sévérité des poussées [145,146]. Des études s'accordent sur une prévalence plus élevée 93 d'évènements cardiovasculaires chez les personnes ayant une MICI par rapport à la population générale [147-148]. Dans le travail ENGOANGE et al [76] , cette association entre pathologie cardiovasculaire et MICI était également relevée , Cependant, dans notre travail, 1% de nos patients ont présenté une thrombose porte . L'association entre pathologies hépatobiliaires et MICI n'est plus à démontrée en témoignent le nombre de travaux les mettant en relation. En effet, une étude rétrospective chinoise, avait permis de déterminer d'une part la prévalence d'atteinte par les virus de l'hépatite B et C (VHC et VHB), et ce dans une population de patients ayant une MICI, et d'autre part de comparer cette prévalence à celle rencontrée dans la population générale. La prévalence du VHB chez les porteurs d'une MICI était plus élevée que celle de la population générale. En revanche, celle du VHC était similaire dans les deux groupes. 40,62 % des patients ayant une MICI avaient des antécédents d'infection par le VHB. L'infection par le VHC avait été retrouvée à hauteur de 0,42 % des patients ayant une MICI [149]. Une étude rétrospective japonaise prenant en compte 675 patients ayant une MICI, montrait que la prévalence du virus de l'hépatite B des patients atteints de MC était similaire à celle retrouvée dans la population générale (respectivement 13,6 et 13,8 %) [150]. En outre, les thérapies médicamenteuses intervenant dans le traitement des MICI et pouvant expliquer la prévalence non négligeable de ces hépatites au cours d'une MICI est à prendre en considération. De nombreuses études et rapports d'études de cas, s'accordent sur le fait que l'utilisation des médicaments

immunosuppresseurs occasionnerait un risque de réactivation d'hépatite virale B ou C, chez ces patients [151]. Nous en concluons que la prévalence d'hépatites virales au cours des MICI reste non négligeable, et que la proportion de ces hépatites virales, B ou C reste encore à débattre. Dans l'étude ENGOANGE et al [76], l'hépatite virale « C » était plus représentée dans la MC que dans la RCH, Cependant, dans notre étude, aucun cas n'a été trouvé.

Dans notre étude, nous avons noté l'association de pathologies auto-immunes, notamment la tuberculose pulmonaire dans 2 cas (2 %) et le psoriasis dans 1 cas (1 %).

La notion d'antécédent d'infection tuberculeuse : Dans les MICI, et particulièrement dans la MC, il est parfois difficile de faire la part des choses entre une maladie inflammatoire de l'intestin et une tuberculose à localisation digestive, notamment intestinale. Ceci est dû au fait que ces deux entités, inflammatoire et infectieuse, présentent des similitudes aussi bien sur le plan clinique, radiologique, endoscopique et histologique [152]. Dans une étude cohorte rétrospective portugaise menée en 2012, 45 % des patients ayant une MC, présentaient une tuberculose latente⁵, et dans 4 % des cas, le diagnostic de MC était redressé en celui d'une tuberculose intestinale [152]. La question étant de savoir si ces 45 % de tuberculose latente correspondaient à de vrais antécédents de tuberculose traitée ou simplement à un portage asymptomatique. De nombreuses observations cliniques mettent en évidence

⁵ Tuberculose latente : selon l'OMS, « Près d'un tiers de la population mondiale est actuellement atteinte de tuberculose latente, ce qui signifie que les personnes ont été infectées par la bactérie de la tuberculose mais n'ont pas (encore) développé la maladie et ne peuvent donc pas la transmettre ». Cf. Aide-mémoire N°104, Mars 2015 disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>.

cette difficulté diagnostique entre tuberculose intestinale et MC [153-154,155,156]. L'intérêt de ce point est de savoir si la tuberculose est réellement un antécédent dans les MICI et notamment la MC. Une étude menée par Pagliaro M., et al en 2013, montrait que les patients ayant une MC avaient un risque plus accru par rapport à ceux ayant une RCH, d'avoir une tuberculose latente, mais également de développer une tuberculose maladie après un traitement immunosuppresseur. De cette étude, émergeait une question primordiale, à savoir s'il existerait une relation entre l'histoire naturelle d'une infection tuberculeuse et les MICI, en l'occurrence avec la MC [157]. Dans notre travail, 2 cas (2 %) avaient des antécédents de TPM + contre 2 témoins avec une valeur significative de $P=0,0001$. La MC était plus associée à des antécédents d'infection tuberculeuse que la RCH. D'autre part, la localisation pulmonaire était plus représentée, ceci s'expliquant sans doute par le fait que nous sommes dans un pays où la tuberculose sévit sous un mode endémique. Néanmoins les antécédents de tuberculose intestinale peuvent aussi s'expliquer par cette endémicité

L'association de MC au psoriasis a été suggérée en 1982 par Yates et al. qui, à l'époque, rapportaient une prévalence de 11 % chez les malades atteints de MC contre 1,5 % chez les témoins [158]. Les auteurs mentionnaient que la prévalence du psoriasis était également augmentée chez les parents au premier degré de leurs patients. Cependant, les effectifs étaient faibles et ce chiffre a été revu à la baisse dans l'étude canadienne de 2005 de Bernstein et al. dans laquelle les malades présentant une MC avaient un risque multiplié par 1,6 de développer un psoriasis par rapport à la population contrôle [159].

À l'inverse, dans ce même travail, les sujets ayant un psoriasis avaient un risque à peu près similaire ($\times 1,52$) de développer une MC. Plus récemment, deux études dont la méthodologie est identique (cas-témoin à partir du registre d'une assurance maladie comparant la prévalence des MICI chez les sujets psoriasiques et chez les témoins), donnent des chiffres un peu supérieurs à 2, respectivement 2,1 pour celle d'Augustin et al. [160], et 2,2 pour celle de Cohen et al. [161]. Même si ces ratios de prévalence doivent être affinés par des études prospectives, il est indéniable que de nombreuses connexions existent entre ces deux maladies.

En 1982, Yates et al. avaient également signalé l'association au psoriasis avec RCH même si la prévalence était moindre (5,7 %) que pour la MC [158]. Ce lien a ensuite été confirmé en 2005 par Bernstein et al. qui rapportent des chiffres strictement superposables à ceux observés pour la MC, c'est-à-dire un risque multiplié par 1,65 de développer un psoriasis par rapport à la population contrôle [159]. La validation de ce lien ressort des deux études cas-témoin réalisées récemment à partir de registres d'assurance maladie avec des chiffres un peu inférieurs à ceux trouvés pour la MC : $\times 1,5$ dans l'une [161] et $\times 1,9$ dans l'autre [160]. Comme pour la MC, les connexions génétiques sont nombreuses et, à ce jour, au moins cinq locus ont été identifiés comme pouvant prédisposer aux deux affections (Tableau 1). Le gène HNF4A impliqué dans la constitution et l'intégrité de la barrière épithéliale, défectueuse dans la RCH, serait un gène de susceptibilité commun [162]. D'un point de vue physiopathogénique, ce sont les lymphocytes Th17 qui font le lien entre les deux maladies et l'IL-17 est l'une des multiples cibles communes en voie de

développement par l'industrie pharmaceutique (secukinumab, vidofludimus)
[163]

Dans notre étude, un cas de MC avait des antécédents de psoriasis
versus 4 témoins, avec une valeur p significative =0,0001.

Tableau XXXI :Principaux locus de susceptibilité au psoriasis [164–165].

Région chromosomique	Nom du locus	Gènes concernés	Chevauchement avec des locus associés à d'autres maladies inflammatoires
6p21	PSORS1/IBD3	TNF- α HLA-C HLA-B HCR HERV-k HCG22/27 PSORS1C3	Asthme Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique
17q24-25	PSORS2	SLC9A3R1 NAT9 RAPTOR	
4q31-34	PSORS3	IRF2	
1q21.3	PSORS4	Gènes du complexe de différenciation épidermique ATOD2 LOR (Loricrine) Filaggrine Pglyrp	Dermatite atopique
3q21	PSORS5	SLC12A8 ATOD1 Cystatine A Protéine 148 à doigt de zinc	Dermatite atopique Polyarthrite rhumatoïde

Région chromosomique	Nom du locus	Gènes concernés	Chevauchement avec des locus associés à d'autres maladies inflammatoires
19p13	PSORS6	JunB TYK2	Maladie de Crohn
1p13	PSORS7	IL-23R PTPN22	Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Maladie coeliaque Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante
16q12-13	PSORS8/IBD1	NOD2/CARD15 CX3CL1	Maladie de Crohn Rhumatisme psoriasique ? Spondylarthrite ankylosante ?
4q27-32	PSORS9	IL-2 IL-15 IL-21	Maladie coeliaque Rectocolite hémorragique Rhumatisme psoriasique
18p11	PSORS10	PTPN2	Maladie de Crohn Maladie coeliaque Diabète type 1 Polyarthrite rhumatoïde
2q12-13		IL-1	Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite ankylosante
5q31-33	IBD5	SLC22A4 et A5 D55436 ATOD6 IL-12B/IL-23 (p40)	Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique Maladie coeliaque Asthme Dermatite atopique Rhumatisme psoriasique
5p15		ERAP1	Maladie de Crohn Spondylarthrite ankylosante
6p22		CDKAL1	Maladie de Crohn Diabète de type 2
7		IRF5	Maladie coeliaque Rectocolite hémorragique Polyarthrite rhumatoïde
13q13		HNF4A	Rectocolite hémorragique
20q13		RNF114/ZNF313	
20p13		ATOD3 ADAM33	Dermatite atopique Asthme

G. Caractéristiques cliniques :

1. Topographie lésionnelle :

La distribution lésionnelle des MICI tout le long du tube digestif est fonction de la nature de la maladie, RCH ou MC. Pour ce faire, et pour une harmonisation de résultats, la classification de Montréal, révision de la classification de Vienne est adoptée par la communauté scientifique et semble être la plus utilisée par les gastro-entérologues [57]. De nombreuses études ont pu mettre en application cette classification de Montréal, nous en avons résumé quelques-unes sur le tableau ci-dessous (tableau XXXII)

Tableau XXXII : topographie lésionnelle des MICI

Auteurs (Ncas:MC/RCH)	Pays	Années	Distribution lésionnelle						
			MC				RCH		
			L1	L2	L3	L4	E1	E2	E3
Duchesne et al. (195 / 180) [55]	France	2014	78	46	65	6	35	78	5
Cavalcante de Barros et al.(27/13) [75]	Portugal	2014	7	9	9	2	0	5	8
Redaelli A et al. (255/225) [166]	Italie	2013	135	54	61	5	29	115	81
Baños et al. (32/163) [70]	Colombie	2010	6	9	16	1	32	73	58
NG et al. (42/22) [58]	Australie	2013	13	10	19	2	7	6	9
NG et al. (124/210) [58]	Asie	2013	38	30	56	6	78	67	65
Tursi et al. (49/97) [72]	Italie	2013	23	1	22	2	2	73	22
Chatzicostas C et al. (116/256) [167]	Grèce	2006	25	30	51	10	62	124	70
Bengtson et al.(197/421) [168]	Norvège	2009	36	88	65	8	84	139	186

Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Etude cas-témoin

Gower-Rousseau et al. (6909/4310) [169]	France (EPIMAD)	2013	1128	2015	3765	NC	1992	1262	1056
Maconi et al. (83) [170]	Italie	2015	41	10	32	7	NC	NC	NC
NCLi et al. (343) [82]	Chine	2015	143	64	111	23	NC	NC	NC
Elazaoui Z. (175/125) [12]	Maroc	2012	20	59	96	NC	52	38	35
ENGOANGE et al (616/362)[76]	Maroc	2014	66	186	324	40	101	143	118
Notre série (56 /44)	Maroc	2023	3	6	45	2	4	13	27

Selon des données de la littérature, l'intestin grêle et le côlon sont des localisations préférentielles de la MC. Les formes grêliques pures (L1) sont notées dans 30 à 40 % des cas, les formes coliques pures (L2) dans 20 à 30 % des cas. Les localisations iléo-coliques (L3) quant à elles sont notifiées dans 40 à 50 % des cas [3]. Dans une brève revue de la littérature menée par Peyrin-Biroulet, la localisation colique semblait la plus représentée dans la MC, du moins en diagnostic initial [170]. Pour ce qui était de la RCH, une récente revue de la littérature montrait que la proctite (E1) était l'atteinte digestive la plus représentée, suivie par l'atteinte gauche (E2), puis de la pancolite (E3) [171]. Le tableau XXVI, montre que les distributions lésionnelles des MICI variaient d'une étude à l'autre. Dans notre étude la localisation iléocolique représentait plus de la moitié des atteintes

avec 80% des cas, suivi des localisations coliques pure avec 10 %, iléale pure avec 5% et des atteintes du tractus digestif haut avec 3 % des cas

Dans le cas de la RCH, la localisation gauche était la plus représentée dans notre revue de littérature, bien que d'autres auteurs mettent la proctite en tête de liste.

Cependant, dans notre étude, la pancolite était la localisation la plus fréquente avec un pourcentage de 61%.

L'âge est un paramètre qui semblerait être corrélé à la localisation iléocolique de la MC.

Selon une étude menée par Freeman H.J, la MC iléocolique touchait une population relativement jeune, en dessous de 40 ans. Au-delà de 40 ans, c'est la localisation colique qui primerait [56]. Une autre étude menée par Gower-Rousseau C et al , montrait les mêmes résultats avec plus d'exactitude.

En effet, bien que la localisation iléocolique soit la plus représentée avant 40 ans, au-delà de 60 ans, c'est la localisation colique qui primait également [169].

Dans notre travail, nous retrouvions des résultats similaires, la localisation iléocolique (L3) étant plus représentée aussi dans une population jeune.

2. Caractère pénétrant de la MC :

a. Fistules :

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique se ressemblent en de nombreux points.

Cependant il est à noter que la MC diffère entre autre de la RCH, par son caractère fistulisant.

Les fistules constituent en effet l'une des complications les plus fréquemment rencontrées dans la MC [172]. Il est admis que 13 à 48 % des patients ayant une MC développeront une fistule au cours de l'évolution de leur maladie [173–174].

Dans notre étude, sur 56 cas de MC, seuls 5 % présentaient la forme pénétrante. La majorité des études portant sur le caractère fistulisant de la MC n'ont été réalisés que sur les MAP de la MC, ce qui nous rendait la tâche ardue afin d'émettre une discussion aisée, surtout pour ce qui était des paramètres démographiques et topographiques en rapport avec ces fistules. Néanmoins, quelques études font états de ces caractéristiques. En effet, dans une étude menée par Gómez-Senent S., et al, portant sur 26 patients ayant une MC avec fistules, une prédominance féminine était observée (8 hommes pour 18 femmes). La majorité des patients avaient un âge compris entre 17 et 40 ans (groupe A2 selon la classification de Montréal), soit 88,5 % des cas, et 54 % des patients fumaient [175]. Plus récemment, une étude hospitalière menée par Ren J., et al en, portait sur 318 patients ayant une MC fistulissante, traitée chirurgicalement. Les moyennes d'âges des patients fistulisés ayant subi une

laparoscopie et laparotomie étaient respectivement de 32,4 $\pm$ 1,77 et 33,9 $\pm$ 1,99 ans.

Au regard de cette revue de la littérature, l'apparition de fistules dans la maladie de Crohn, toucherait essentiellement une population jeune (groupe A2 selon la classification de Montréal). La moyenne d'âge de nos patients fistuleux entrainait dans cette tranche d'âge (29 $\pm$ 10,11 ans). Pour ce qui était du sexe, les données retrouvées dans la littérature donnent des résultats partagés. Dans notre étude nous mettons en évidence une prédominance féminine dans les états fistuleux.

Pour ce qui était de la topographie de ces fistules, les types entéro cutanées semblent bien être les plus souvent rentrées dans la MC,

b. MAP ou LAP dans la MC :

Dans l'histoire naturelle des MICI (et essentiellement celle de la MC), les MAP sont des signes cliniques révélateurs, pouvant précéder, accompagner, ou compliquer une maladie de Crohn. Très étudiées dans la pathologie inflammatoire de l'intestin, la prévalence des MAP reste néanmoins très imprécise. En effet, la prévalence des MAP au cours de la MC est comprise entre 14 et 80 % [53]. La fourchette haute étant surtout le résultat d'études hospitalières et notamment chirurgicales associées à des billets de recrutement [176].

Dans une étude suédoise, portant sur 507 patients atteints d'une MC, les MAP avaient été relevées à hauteur de 37 % au cours du suivi [170]. Selon Amiot A. et al, 80 % des patients de son étude présentaient une MC périnéale

[177]. Baños F.J., et al montraient dans une étude que 21,9 % des patients de sa série avaient une MC périnéale [70].

Plus récemment, dans une étude menée par Duchesne C., et al, 25,6 % des patients avaient une atteinte périnéale [55]. Néanmoins, une autre étude menée par Gower-Rousseau C., et al , montrait une prévalence assez faible des MAP avec pourtant un fort effectif 86 de malades. La fréquence de MAP était de 3 %, au regard du nombre de patients, ce résultat était très faible [169].

Bien que les paramètres démographiques (le sexe, l'origine ethnique, l'âge, l'histoire familiale et même le tabac) ne semblent pas impacter l'histoire naturelle des MAP au cours d'une MC [176], il est à noter que Gower-Rousseau C., et al montraient une nette prédominance de fistules périnéales chez des patients ayant un âge compris entre 17 et 40 ans (groupe A2 de la classification de Montréal) [169]. Galandiuk S., et al montraient aussi que la majorité des patients de son étude ayant une maladie de Crohn périnéale étaient diagnostiqués entre 20 et 40 ans [178].

Dans notre étude 8 patients soit 14 % avaient présentés une MAP au cours de leurs maladies. La tranche d'âge de 20 à 30 ans était également la plus touchée par des MAP.

En outre, les LAP présentent très clairement une relation avec la localisation intestinale de la MC. Plus cette localisation est basse, plus le risque de voir apparaître des LAP augmente [53,176]. Deux études de suivi de population avaient présenté une incidence cumulative des

fistules périnéales sur une durée d'évolution de 20 ans. Cette dernière augmentait au fur et à mesure qu'on descendait dans le tube digestif, pour arriver à 91 % quand une localisation rectale était présente [176]. Selon Galandiuk S., et al, la maladie de Crohn périnéale était plus associée à une localisation colique de la MC avec 37 % des cas, suivi de la localisation iléocolique avec 23 % des cas [178]. Dans notre travail, nous retrouvons une tendance différente de celle de la littérature. En effet, c'est la localisation iléocolique qui était la plus représentative dans notre série.

On appelle lésions anopérinéales de la maladie de Crohn, l'ensemble des lésions attribuées à la maladie de Crohn qui touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale. Les principales lésions élémentaires sont représentées par les ulcérations (voir Figure 25), les suppurations et les sténoses. La notion de lésion primaire correspond au processus contemporain d'une poussée aiguë de la maladie de Crohn : elles sont principalement représentées par les ulcérations. Les suppurations et les sténoses sont souvent considérées comme la conséquence des lésions primaires : on parle de lésions secondaires.

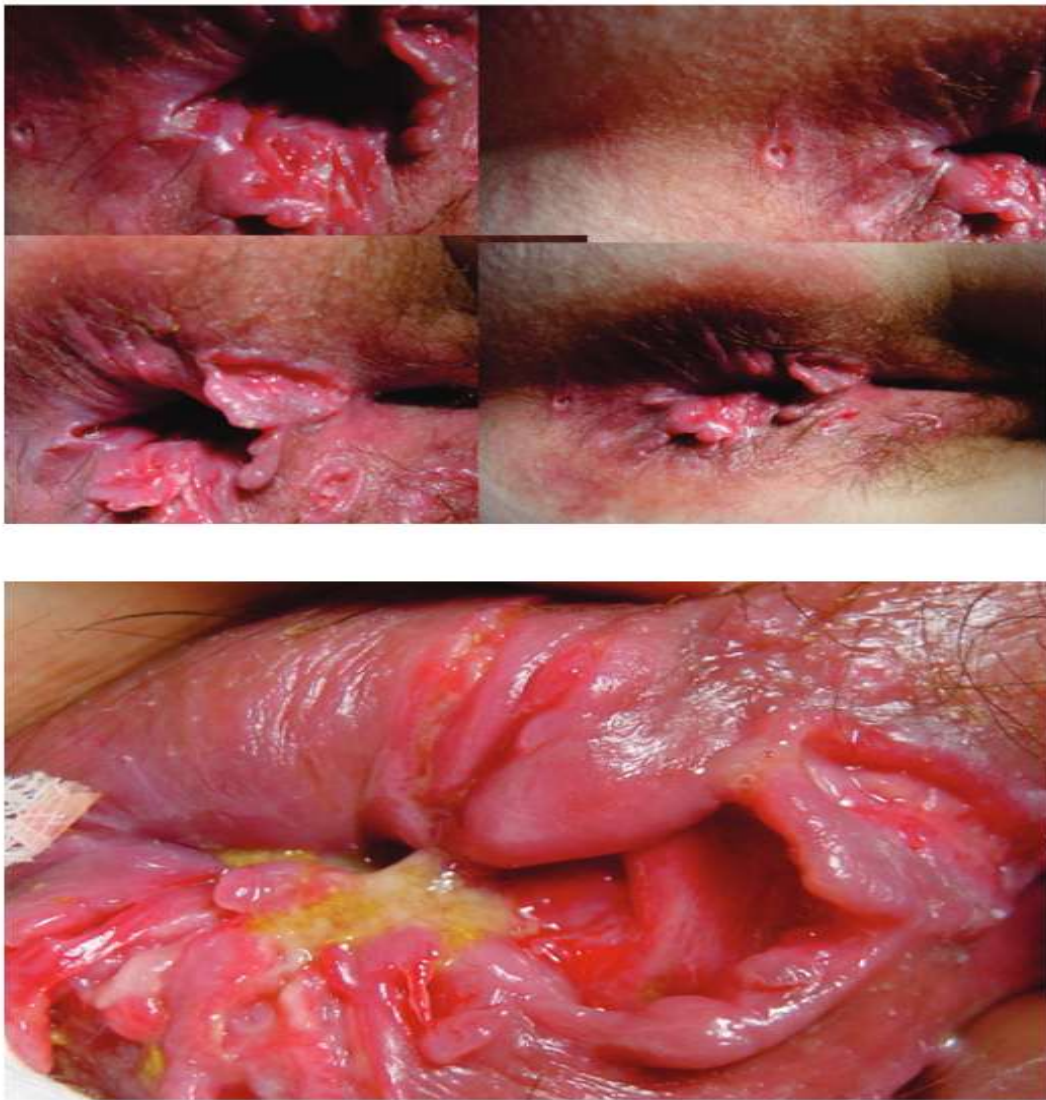


Figure 23 : lésions primaires anopérinéales de la maladie de Crohn.
Les ulcérations sont multiples et ne ressemblent en rien dans leur aspect ou leur topographie à une fissure anale. Les bords sont décollés, oedémateux et la composante inflammatoire est majeure. Notez, sur la photographie du bas, le fond de l'ulcération qui met à nu un sphincter anal interne partiellement lésé par le processus.

L'incidence des suppurations anales concerne plus de 21% des malades souffrant d'une maladie de Crohn après 15 ans d'évolution. L'incidence des lésions non fistuleuses est de 20 % pour les ulcérations et de 5 % pour les sténoses. Finalement, c'est plus d'un malade sur trois qui aura une atteinte anale, 15 ans après le début de la maladie de Crohn. Les malades présentant une lésion primaire de type d'ulcération ont un risque de deux fois supérieur de développer une suppuration anale. Les lésions anales de la maladie de Crohn cicatrisent lentement. Les ulcérations anales ne sont durablement cicatrisées que dans 40 % des cas, après un an de suivi(179).

Dans l'étude menée par Galandiuk S., et al, sur les 86 patients présentant une MC avec atteinte périnéale, 75 patients avaient une fistule rectale, 38 une 87 fissure anale et 32 une sténose du canal anal. Les fistules rectales étaient donc les plus importantes [178]. Ingle S. B., et al relevaient une cohorte réalisée par Keighleyet., et al, portant sur la description de lésions périnéales de 202 patients ayant une MC. 54 % des patients de cette cohorte avaient des MAP, dont des lésions primaires (pseudo fissures/marisques), suivies par les lésions secondaires avec lésions abcédées, fistules anales, puis fissures. Les sténoses et les ulcères étaient en bas du tableau [180]. Plus récemment, Duchesne C., et al dans une enquête nationale montraient que les fistules étaient l'atteinte la plus importante des MAP de leur série, suivies respectivement par les abcès, les fissures et les sténoses [55].

Dans notre série, les fistules et fissures anales constituaient les MAP les plus retrouvées.

Allant dans le même sens que celui des données de la littérature, du moins pour ce qui était des fistules périnéales, les patients ayant une MC périnéale faisaient plus des lésions secondaires

3. Phénotype de la MC de notre série :

Selon la classification de Montréal, trois types de phénotypes sont à distinguer dans la MC. Le type B1 correspondant à une MC ayant un caractère purement inflammatoire, le type B2, ou MC dite sténosante, et le type B3 correspondant à une MC dite pénétrante et la forme B2+B3 association le phénotype sténosant et fistulisant.

Nous avons tenté de faire une revue non exhaustive d'articles discutant du phénotype de la MC. Le tableau suivant en fait un bref résumé(tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : phénotypage de la MC

Auteurs	Régions	Années	B1	B2	B3	B2+B3
Amiot A., et al [177]	France	2011	36	8	11	NF
Chatzicostas C., et al [167]	Grèce	2006	80	15	21	NF
Duchesne C., et al [55]	France	2014	136	46	19	NF
Arcos- Machancoses J.V.,et al [181]	Espagne	2015	16	9	1	3
Burisch J., et al [80]	Centres Europe occidentale	2014	212	70	28	NF
Burisch J., et al [80]	Centres Europe de l'Est	2014	67	19	5	NF
Gower-Rousseau C., et al [169]	France (EPIMAD)	2013	4680	1900	325	NF
Tursi A., et al [72]	Italie	2013	33	9	7	NF
NG et al. [58]	Australie	2013	37	4	1	NF
NG et al. [58]	Asie	2013	82	21	23	NF
Maconi et al. [171]	Italie	2015	57	19	7	NF
Elazaoui Z. [12]	Maroc	2012	94	21	60	NF
ENGOANGE et al [76]	Maroc	2014	223	130	162	82
Notre série	Maroc	2023	21	10	3	22

Le phénotype inflammatoire (B1), représentait majoritairement la forme la plus retrouvée de la MC, du moins sur cette revue de la littérature. Cependant dans notre étude représentait la deuxième place avec un pourcentage de 37% après le phénotype sténosant et fistulisant, la forme la plus dominante dans notre travail avec un pourcentage proche de phénotype inflammatoire 39%(n=22)

Autre fait important, très peu de travaux ont mis en évidence l'association de phénotypes sténosant (B2) et pénétrant (B3). En effet, nous n'avons trouvé qu'une seule étude faisant état de cette association, qui en plus, ne concernait qu'une population pédiatrique.

Il s'agissait de l'étude menée par Arcos-Machancoses J.V., et al qui montrait une association entre phénotypes sténosant et pénétrant, cependant avec un effectif relativement faible [181].

Dans certaines études, on constatait un décalage entre les proportions des différents phénotypes et l'effectif total des patients étudiés. Ceci était dû notamment au fait qu'un même patient pouvait avoir des lésions phénotypiques différentes, à savoir une association de sténose et d'atteinte pénétrante.

C'est notamment le cas de l'étude de Duchesne C., et al qui recensait 195 patients ayant une MC pour une répartition phénotypique de 201 formes [55]. Néanmoins, cette étude n'avait pas développé ce caractère associatif du phénotype.

L'âge et le sexe ne sembleraient pas être des facteurs influençant le phénotype de la MC.

Selon Gower-Rousseau C., et al, une prédominance féminine est observée à partir de 17 ans.

Parallèlement, quel que soit les tranches d'âges des patients, c'est le phénotype inflammatoire (B1) qui primait [169]. Chatzicostas C., et al remarquaient plutôt une prédominance masculine quel que soit le phénotype des patients. Majoritairement et quel que soit le phénotype dans sa série, les patients avaient moins de 40 ans [167]. Dans notre travail, une prédominance féminine était observée surtout dans le phénotypes B2+B3 avec un pourcentage de 30% (n= 17) , suivie par le phénotype inflammatoire de 17 % (n=10) et de 8%(n=5) pour B2. La tranche d'âge de 20 à 40 ans était la plus représentée quel que soit notre phénotype. Au regard de la discordance des résultats entre notre travail et ceux de la littérature, le sexe n'interviendrait

probablement pas dans le phénotype de la MC. Il en était de même pour la notion d'âge, bien que les patients ayant un âge compris entre 20 et 40 soient les plus nombreux. Il serait utile que des études futures puissent s'appesantirent sur ce sujet.

Pour ce qui était de l'impact du tabagisme dans la représentation phénotypique de la MC, Chatzicostas C., et al montraient dans son étude qu'il y avait une plus grande proportion de fumeurs dès lors que les patients avaient un phénotype inflammatoire ou pénétrant [167].

Dans notre travail, les patients ayant un phénotype B2+B3 avaient plus d'antécédents de consommation de tabac avec une pourcentage de 7 % (n=4) , ce qui allait dans le même sens que la littérature.

CONCLUSION

Notre étude cas-témoins a permis d'actualiser les données épidémiologiques sur les MICI et d'identifier les facteurs de risque pour le développement de ces maladies.

L'âge moyen de nos cas était de 34 ans avec un sexe ratio F/H était de 1.2. Les patients ayant une maladie de Crohn et RCH étaient plus issus d'un niveau socio-économique bas.

Le tabagisme actif, la prise d'antibiotiques, l'appendicectomie, les antécédents familiaux de MICI et les troubles psychologiques étaient plus présents chez les MC.

Le pourcentage d'allaitement maternel et l'association pathologique chez le MICI étaient presque similaires dans la RCH et la MC.

Les caractéristiques cliniques des MICI dans notre série sont presque similaires à celles trouvées dans la littérature.

La localisation iléocolique (L3) est la plus représentée chez nos patients atteints de MC, avec une prédominance du phénotype B2+B3 surtout chez les femmes.

La rectocolite hémorragique sur pancolite est la localisation la plus représentée chez nos patients RCH.

Pour nos patients opérés dans le cadre de MICI, la résection iléocæcale était plus fréquente en cas de MC et la colectomie subtotale en cas de RCH.

Après avoir étudié la corrélation entre certains facteurs de risque et la survenue des MICI, nous avons conclu que le faible niveau socio-économique, l'allaitement maternel plus d'un an, les troubles psychologiques, l'utilisation abusive d'antibiotiques dans l'enfance, les infections infantiles et l'habitat précaire sont des facteurs de risque réels pour la survenue des MICI, ce qui rejoint certains résultats de la littérature et nous oblige à établir un système de prévention contre ces facteurs.

Par ailleurs, la taille moyenne de notre échantillon explique la faible significativité de certains résultats de notre étude. Enfin, pour augmenter la puissance statistique, nous recommandons de recruter davantage de cas et de témoins afin d'obtenir des résultats assez représentatifs.

RÉSUMÉ DE MÉMOIRE

- Titre : Epidémiologie actualisée des colites inflammatoires : Étude cas-témoin

- Auteur : Driouiche Saloua
- Rapporteur : Pr LAHMIDANI NADA

Introduction :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires chroniques de la paroi du tube digestif. Elles regroupent essentiellement trois entités à savoir la Maladie de Crohn (MC), la Recto-colite Hémorragique (RCH) et les Colites indéterminées (CI).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont toujours de causes inconnues, seules des hypothèses sont à nos jours avancées, pour expliquer la survenue de ces MICI chez un patient. Néanmoins, plusieurs auteurs et études s'accordent sur une origine multifactorielle incriminant un dysfonctionnement de la flore intestinale en amont duquel des facteurs environnementaux et génétiques interviendraient également.

L'intérêt scientifique de notre étude consiste en :

- L'actualisation des données épidémiologiques déjà existantes sur les facteurs de risques des MICI.
- L'identification des facteurs de risques et l'élaboration d'un système de lutte contre ces derniers, dans le but de prévenir la maladie chez un sujet prédisposé.

•La participation à une meilleure compréhension de leur distribution et de leur prévention ; aussi notre étude permettra d'enrichir les données Nationales et internationales en la matière.

Les principaux objectifs de notre étude :

⇒ Les objectifs primaires :

- Décrire le profil épidémiologique des MICI avec identification des facteurs de risque (non génétiques) chez nos malades.

⇒ Les objectifs Secondaires :

- Étudier la corrélation entre ces facteurs de risques et la survenue d'une MICI.
- Évaluer l'impact de la présence ou absence du FDR, sur l'évolution de la maladie.
- Étudier les facteurs pronostiques de la maladie

Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude cas témoins descriptive et analytique menée par le service d'Hépto-gastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, incluant 100 patients atteints de MICI (56 cas de MC et 44 RCH), retenu sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, endoscopiques ,histologiques et évolutifs et 100 témoins ; non malades (non connues porteurs de MICI), choisis parmi les visiteurs ou la population générale , apparié sur l'âge et le sexe ,n'ayant aucun lien de parenté avec un patient MICI et ne présentent pas de symptômes cliniques pouvant être en rapport avec une MICI.

Notre étude s'est étalée sur une période de 2 ans, les différents paramètres ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'exploitation, remplies dans un tableau Excel avec respect de l'anonymat et envoyés au service d'épidémiologie pour analyse statistique descriptive et analytique dans le but d'étudier la corrélation entre l'exposition aux certains facteurs de risque et la survenue de MICI.

L'analyse statistique des données épidémiologiques a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS v26. Le seuil de signification était de 0.05

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyennes et écart type. Le test chi2 de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les pourcentages.

La régression logistique conditionnelle a été utilisée comme méthode dans l'analyse multivarié pour rechercher les facteurs de risque des MICI en ajustant sur les facteurs de confusion

Résultat :

Nous avons colligés durant la période d'étude qui s'étale du Novembre 2021 jusqu'au janvier 2023 ,[100 cas et 100 témoin] . L'âge moyen était de 34 ans (de 17 à 67 ans). Le sexe ratio F/H était de 1.2 avec une prédominance féminine 56 cas (56%), la durée moyenne des symptômes était de 3 mois,

Le niveau socio-économique bas était retrouvé chez 83 % des cas vs 58% des témoins avec OR (IC 95%) était de 4,26 (1,87-9,73) .6% des témoins vs 7% des cas étaient des fumeurs actifs avec une valeur significative de $P=0,0001$, L'appendicectomie a été réalisée avant l'âge de 20 ans chez 4

témoins (soit 4%) versus 1 cas de MC (soit 1%) avec une valeur p significative de 0,0001 .

L'évaluation psychologique a révélé des troubles dans 55% de nos cas, dominés par le stress dans 37%, suivi par l'anxiété dans 11% et la dépression dans 7% contre 30% chez les témoins avec une valeur p =0,105 et un OR (95% CI) de 2,92 (1,24-6,87).

On a noté une prédominance de l'allaitement maternel chez nos cas avec un pourcentage de 86% vs 65% des Témoins avec une valeur significative de p=0.0001 et un OR de 4.20 (1.46-12.57), aussi nous avons noté une prédominance des cas vaccinés qui est 87% (n=87) vs 81% (n=81) des Témoins avec une valeur significative de p=0.0001

la prise abusive d'antibiotiques dans l'enfance a été observée chez 9 % (n=9) des témoins versus 21 % (n=21) des cas, avec une valeur significative de P=0,0001

Infection infantile est plus fréquemment rencontrée chez nos cas par rapport à nos témoins avec une valeur significative de p=0.0001 (respectivement 27%vs 20%).

Le pourcentage des habitats précaires avec une hygiène médiocre était plus élevé chez nos cas que chez nos témoins avec une valeur significative de P =0,0001, respectivement (34%vs 24%).

Les patients atteints de MICI représentaient des manifestations extra digestives dans 22% des cas versus 4% des témoins, avec une différence

significative de $P=0,0001$ dominée par la spondylarthrite ankylosante et la cholangite sclérosante primitive.

La topographie lésionnelle selon la classification de Montréal donnait la répartition suivante :

$L1 = 3\%$; $L2 = 6\%$; $L3 = 45\%$; $L4 = 2\%$; $E1 = 4\%$; $E2 = 13\%$; $E3 = 27\%$.

Le phénotype de la MC était le suivant : $B1 = 21\%$; $B2 = 10\%$; $B3 = 3\%$; $B2 + B3 = 22\%$.

Une prédominance féminine était observée surtout dans le phénotypes ($B2+B3$) ,avec une pourcentage de 30% ($n= 17$).

Pour nos patients opérés dans le cadre de MICI, la résection iléocaecale était plus fréquente dans la MC, à raison de 26% ($n=15$) et la colectomie subtotale dans la RCH, à raison de 8% ($n=4$) .

Conclusion :

Notre étude cas-témoins a permis d'actualiser les données épidémiologiques sur les MICI et de mettre en évidence une association significative entre certains facteurs de risque et la survenue des MICI, dont le faible niveau socio-économique, les troubles psychologiques, l'allaitement maternelle plus d'un ans , la prise abusive d'antibiotiques dans l'enfance, l'infection infantile et l'habitat précaire , ce qui nous oblige à mettre en place un système de prévention agissant sur ces facteurs de risque.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Montréal

Maladie de Crohn	Recto-colite Hémorragique
<u>Age (ans) au diagnostic (A) :</u> ○ A1 : < 17 ○ A2 : entre 17 et 40 ○ A3 : > 40	<u>Etendue (E) :</u> ○ E1 : limitée au rectum. ○ E2 : en dessous de l'angle gauche. ○ E3 : dépassant l'angle gauche.
<u>Topographie (L) :</u> ○ L1 : iléale pure ○ L2 : colique pure ○ L3 : iléocolique ○ L4 : tractus gastro-intestinal supérieur isolé. L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif.	
<u>Phénotype (B et P) :</u> ○ B1 : non sténosant, non pénétrant ○ B2 : sténosant ○ B3 : pénétrant ○ P : atteinte ano-périnéale. P peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte périnéale est présente.	

Annexe 2 : classification de Cardiff

U : Ulcérations	F : Fistule/Abcès	S : Sténoses
0 absence	0 absence	0 absence
1 fissure superficielle a) antérieure ou postérieure b) latérale c) pseudomarisque	1 basse/superficielle a) périnéale b) anovulvaire/scrotale c) intersphinctérienne d) anovaginale	1 sténose réversible a) spasme du canal anal b) diaphragme du bas rectum c) spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
2 ulcère profond a) canal anal b) bas rectum c) avec extension périnéale	2 haute a) borgne, supralévatorienne b) haute directe c) haute complexe d) rectovaginale e) iléopérinéale	2 sténose irréversible a) sténose anale b) fibrose sténosante extra rectale

Annexe 3: Vue détaillée des pathologies associées dans la maladie de Crohn.

Hépatobiliaire	- o 13 hépatites (05 cas de VHB et 08 cas de VHC). - o 06 cas de stéatopathies.
Cardio-vasculaire	- o 08 cas d'HTA - o 08 cas de thrombophlébite (dont 06 des MI et 02 cérébrales). - o 01 cas de valvulopathie.
Urogénitale	- o 01 cas d'amylose rénale. - o 02 cas de néphropathie - o 01 cas de glomérulopathie. - o 01 cas de Calcul vésical et 01 cas d'adénome e prostate.
Gastroentérologique	- o 14 cas de tuberculose intestinale. - o 02 cas de gastrite. - o Syndrome oedémato-acétique. - o 01 cas de tuberculose péritonéale.
Neurologique	- o 04 cas d'épilepsie. - o 03 cas de neuropathie périphérique.
Psychiatrique	- o 04 états dépressifs. - o 01 cas de psychose. - o 01 cas non précisé, mais suivi en psychiatrie.
Endocrinologique	- o 07 cas de diabète. - o 03 cas d'insuffisance surrénalienne. - o 04 cas de goitre. - o 02 cas de retard staturo-pondéral. - o 01 cas d'hyperthyroïdie - o 01 cas d'hypothyroïdie, hypogonadisme et aménorrhée.
Respiratoires	- o 05 cas de tuberculose pulmonaire. - o 03 cas d'asthme. - o 01 cas de tuberculose pleurale - o 01 cas d'IRC. - o 01 de tuberculose ganglionnaire.
Maladies de systèmes	o 03 cas de maladie de Behçet.
Autres	- o 01 cas de maladie abortive (07 fausses couches). - o 01 cas de maladie de Biermer. - o 03 cas de rhino sinusite.

Annexe 4 : Vue détaillée des pathologies associées dans la RCH

Cardio-vasculaire	- o 06 cas d'HTA ; - o 04 cas de valvulopathie ; - o 03 cas de cardiopathie ischémique.
Psychiatrique	- o 04 cas de trouble de l'humeur (syndrome dépressif) ; - o 01 cas de trouble anxieux (claustrophobie) ; - o 01 cas de trouble psychotique (non préciser).
Endocrinologique	- o 09 cas de diabète ; - o 07 cas de goitre.
Hépatopathie	- o 02 cas de VHC ; - o 01 cas de VHB.
Respiratoire et allergologique	- o 06 cas de rhino-sinusite allergique ; - o 04 cas d'asthme.
Autres	- o 02 cas d'infertilité ; - o 01 cas de néo du pancréas ; - o 01 cas d'épilepsie ; - o 01 cas d'hypertension portale ; - o 01 cas d'anémie hémolytique ; - o 01 cas de maladie de behçet ; - o 02 d'Hypertrophie bénigne de la prostate

BIBLIOGRAPHIE

1. de Saussure P., Bouhnik Y. « Maladie de Crohn de l'adulte ». EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie 9-057-G-10-, 2007, 18 p. [en ligne], format PDF, disponible sur <http://www.em-premium.com/showarticlefile/64876/09-40352.pdf>.
2. Buisson A., Bommelaer G., Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. EMC-Gastro-entérologie. (2012) ; 7 (4) :1-19 [article 9-059-A-10]. [en ligne], format PDF, disponibles sur <http://www.empremium.com/showarticlefile/743081/09-43559plus.pdf>.
3. Alaoui-Slimani S., Bendahmane A., Ahmadi I., et al. « La maladie de Crohn ». Espérance Médicale (Mars 2011), Tome 18, N° 176, P.144-151. [en ligne], format PDF, disponible sur http://pharmacies.ma/mail1/EM_maladie%20de%20Crohn.pdf.
4. Molodecky N. A., Shian Soon I., Rabi D. M. « Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review ». GASTROENTEROLOGY. [en ligne]. Janvier 2012, Vol.142, p.46-54. Format PDF, disponible sur : [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)01378-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)01378-3/pdf).
5. Kirsner J. B. « The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases ». Inflammatory Bowel Diseases. [en ligne]. (1995), Vol. 1, N°1, p. 2-26. Format PDF, disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.3780010103/pdf>.

6.Fabre A.J. « Les chirurgiens de Padoue ». e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. [en ligne]. (2014), Vol. 13, n°3, p. 050-060. Format PDF, disponible sur :

http://www.academiechirurgie.fr/ememoires/005_2014_13_3_050x060.

7.DE DOMBAL F.T. « Ulcerative colitis: definition, historical background, etiology, diagnosis, natural history and local complications ». Postgraduate Medical Journal. [en ligne]. (Septembre 1968), Vol. 44, p. 684-692. Format PDF, disponible sur : 110

<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2466707&blobtype=pdf>

8.Club de réflexion des cabinets et Groupes d'hépatogastroentérologie. « Maladies inflammatoires chroniques intestinales ».Livret d'information destiné aux patients porteur de MICI (2007), 104p. [en ligne], format PDF, disponible sur

http://www.cregg.org/_MICI/Livret_MICI_%20version_%202008.pdf.

9.RAMBAUD J-C. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». In : Godeau P., Herson S., Piette J-C., et al. Traité de Médecine. Tome 1. Quatrième édition. Paris : Médecine-science Flammarion, 2004, p. 1415-1422. (ISBN: 2-257-14286-1).

10.ELKIHALL L., BENELBARHDADI I., AJANA F.Z., et al. « Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », [en ligne], in Médecine

du Maghreb, Edition électronique, n° 140, Octobre 2006, p. 21-28, format PDF, disponible sur <http://www.medecinec.com>

11. Viazis N. « Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases ». ANNALS OF GASTROENTEROLOGY. [En ligne]. (2006), Vol. 19, issue 2, p.155-157. Format PDF, disponible sur :

<http://annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/viewFile/429/374>.

12. ELAZZAOUI Z., « Les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine. Expérience d'un service d'hépto-gastro-entérologie du CHU IBN-SINA de Rabat "Clinique médicale B". (à propos de 300 cas) », [en ligne], Thèse de doctorat d'université, Fès : université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2012, 123 p., format PDF, disponible sur

http://scolarite.fmpusmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/134-12.pdf,

13. Gismera C.S., Aladrén B.S. « Inflammatory bowel diseases: A disease(s) of modern times? Is incidence still increasing? ». World Journal of Gastroenterology. [En ligne]. Septembre 2008, Vol.14, n°36, p. 5491-5498. ISSN 1007-9327. Format PDF, 111 disponible sur :

<http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v14/i36/5491.pdf>

14. Nerich V., Monnet E., Weill A., et al. « Fine-Scale Geographic Variations of Inflammatory Bowel Disease in France: Correlation with Socioeconomic and House Equipment Variables ». Inflamm Bowel Diseases. [en ligne]. Mai 2010, Vol.16, p. 813-821. Format PDF, disponible sur :

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.21122/pdf>.

15.Brant S.R., Nguyen G.C. « Is There a Gender Difference in the Prevalence of Crohn's Disease or Ulcerative Colitis? ». Inflammatory Bowel Diseases. [En ligne]. 24 SEP 2008, Vol. 14, Issue Supplement 2, pages S2-S3, A Clinician's Guide to IBD. Format PDF, disponible sur:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ibd.20540/pdf>.

16.Childers R.E., Eluri S., Vazquez C., et al. « Family history of inflammatory bowel disease among patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis ». Journal of Crohn's and Colitis. [En ligne]. (November 2014), Vol 8, P. 1480-1497, Issue 11. Format PDF disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1873994614001810/1-s2.0-S1873994614001810-main.pdf?_tid=45e84802-7c75-11e4-ae3b00000aacb360&acdnat=1417780565_3c6ef7cbcd561957ad644c5df7c099f4.

17.Kaistha A., Levine J. « Inflammatory Bowel Disease: The Classic Gastrointestinal Autoimmune Disease ». Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. [en ligne]. Décembre 2014, Vol.44, p. 328-334. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1538544214001096/1-s2.0-S1538544214001096-main.pdf?_tid=a7fee5e0-80a4-11e4-80de00000aacb35e&acdnat=1418240721_3b57eaf90af25ee3a23df3963b57067.

18.Baumgart D C., Sandborn W J. « Crohn's disease ». The Lancet. [en ligne]. (2012), Vol.380, P.1590-1605. Format PDF, disponible sur :

<http://ac.elscdn.com/S0140673612600269/1-s2.0-S0140673612600269->
Mme. DRIOUICHE SALOUA 175

112 main.pdf?_tid=2b040394-c371-11e4-a924-

00000aacb362&acdnat=1425585335_8eff81810e38ea8610cb50dc83a21037.

19.Hisamatsu T., Kanai T., Mikami Y., et al. « Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease ». Pharmacology & Therapeutics. [en ligne], (2013), n°137, p. 283-297. Format PDF, disponible sur : [http://ac.elscdn.com/S0163725812002331/1-s2.0-S0163725812002331-main.pdf?_tid=f199c730-7fa3-11e4-9923-](http://ac.elscdn.com/S0163725812002331/1-s2.0-S0163725812002331-main.pdf?_tid=f199c730-7fa3-11e4-9923-00000aab0f02&acdnat=1418130463_e1a3dc0ec07284e608af2adf0c0b2ce3)

00000aab0f02&acdnat=1418130463_e1a3dc0ec07284e608af2adf0c0b2ce3

20.Jung C., Hugot J.P. « Inflammatory Bowel Diseases: the genetic revolution ». Gastroentérologie Clinique et Biologique. [En ligne]. (2009), Vol. 33, Suppl. 3, S123- S130. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.elscdn.com/S0399832009731471/1-s2.0-S0399832009731471-main.pdf?_tid=4b0244bc-c7f9-11e4-9be6-00000aacb360&acdnat=1426083604_ab401d292dc03b04e049f06893ae7a71)
[cdn.com/S0399832009731471/1-s2.0-S0399832009731471-](http://ac.elscdn.com/S0399832009731471/1-s2.0-S0399832009731471-main.pdf?_tid=4b0244bc-c7f9-11e4-9be6-00000aacb360&acdnat=1426083604_ab401d292dc03b04e049f06893ae7a71)
[main.pdf?_tid=4b0244bc-c7f9-11e4-9be6-](http://ac.elscdn.com/S0399832009731471/1-s2.0-S0399832009731471-main.pdf?_tid=4b0244bc-c7f9-11e4-9be6-00000aacb360&acdnat=1426083604_ab401d292dc03b04e049f06893ae7a71)

00000aacb360&acdnat=1426083604_ab401d292dc03b04e049f06893ae7a71.

21 .Kaser A., et al. « XBP1 Links ER Stress to Intestinal Inflammation and Confers Genetic Risk for Human Inflammatory Bowel Disease ». Cell. [En ligne]. (Septembre 2008), n°. 134, P. 743-756. Format PDF, disponible sur : [http://ac.elscdn.com/S0092867408009410/1-s2.0-S0092867408009410-](http://ac.elscdn.com/S0092867408009410/1-s2.0-S0092867408009410-main.pdf?_tid=08eead70-016c-11e5-9139-00000aab0f01&acdnat=1432400102_9a19780167443356b0d204e337f85ab5)
[main.pdf?_tid=08eead70-](http://ac.elscdn.com/S0092867408009410/1-s2.0-S0092867408009410-main.pdf?_tid=08eead70-016c-11e5-9139-00000aab0f01&acdnat=1432400102_9a19780167443356b0d204e337f85ab5)
[016c-11e5-9139](http://ac.elscdn.com/S0092867408009410/1-s2.0-S0092867408009410-main.pdf?_tid=08eead70-016c-11e5-9139-00000aab0f01&acdnat=1432400102_9a19780167443356b0d204e337f85ab5)

00000aab0f01&acdnat=1432400102_9a19780167443356b0d204e337f85a
b5.

22 .Graham D.B., Xavier R.J. « From genetics of inflammatory bowel disease towards mechanistic insights ». Trends in Immunology. [En ligne]. (Août 2013), Vol. 34, n°8, P. 371-378. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S1471490613000549/1-s2.0-S1471490613000549-main.pdf?_tid=88a98338-c660-11e4

9d6d0000aab0f02&acdnat=1425908044_c6e43904dd500e1e7cc5c2835a45a010.

23 .Seksik P. « Microbiote intestinal et MICI ». EMC Gastro-entérologie Clinique et Biologique (2010) 34, p. 48-55. [en ligne], format PDF, disponible sur <http://www.empremium.com/showarticlefile/267539/main.pdf>.

24 .EL KIHAL L., SEDDIK H., BENELBARHDADI I. et al. « Le concept général de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », [en ligne], in Médecine du Maghreb, Edition électronique, n° 141, Novembre 2006, p. 39-46, format PDF, disponible sur <http://www.medecinec.com>.

25 .JANTCHOU P., MONNET E., CARBONNEL F. « Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus) ». Gastroentérologie Clinique et Biologique. [En ligne]. (2006), Vol. 30, P. 859-867. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0399832006733334/1-s2.0-S0399832006733334-main.pdf?_tid=92c9fa86-dc6e-11e4-adfc00000aacb361&acdnat=1428332999_23b54900717616c6920fa57a3c8fdd2d.

26 .Warinner C., et al. « Ancient human microbiomes ». *Journal of Human Evolution*. [En ligne]. (2015), Vol. 79, P. 125–136. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0047248414002620/1-s2.0-S0047248414002620-main.pdf?_tid=9d38c8d8-d87e-11e4-866e00000aacb35f&acdnat=1427900084_b31fcbc08f35b9b524b88edb941048b0.

27 .West C.E., et al. « The gut microbiota and inflammatory no communicable diseases: Associations and potentials for gut microbiota therapies ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [En ligne]. (Janvier 2015), Vol. 135, n°1, P. 3–13. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0091674914016509/1-s2.0-S0091674914016509-main.pdf?_tid=a5759d64-d87e-11e4-a311-00000aab0f26&acdnat=1427900098_e34b1290873e834d9f0767228dd1680e.

28 .Carbonnel F., et al. « Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. 114 Place des facteurs environnementaux dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. [En ligne]. (2009), Vol. 33, Suppl. 3, P. S145–S157. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0399832009731501/1-s2.0-S0399832009731501-main.pdf?_tid=865f434a-dc6f-11e4-96ad00000aab0f02&acdnat=1428333408_cb0a60e63f038be071396a20f7c98fe6.

29 .Kennelly R.P., et al. « Smoking and Crohn's disease: Active modification of an independent risk factor (Education alone is not enough) ». [En ligne]. Journal of Crohn's and Colitis. (2013), Vol. 7, Issue8,P.631–635.FormatPDF,disponible sur:<http://ezproxy.biblio.um5s.ac.ma:2054/science/article/pii/S187399461200400X>.

30 .Baumgart D.C., Carding S.R. « Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology ». The Lancet. [En, ligne]. (2007), Vol. 369, P. 1627–1640. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0140673607607508/1-s2.0-S0140673607607508-main.pdf?_tid=bfff383e-c663-11e4-82d0-00000aab0f26&acdnat=1425909425_006959b8f3823d0a9c3804268ff60f1c.

31 .Rom O., et al. « Cigarette smoking and inflammation revisited ». [En ligne]. Respiratory

Physiology & Neurobiology. (2013), Vol. 187, P. 5–10. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1569904813000268/1-s2.0-S1569904813000268-main.pdf?_tid=b4af8ae4-056d-11e5-baab00000aab0f6b&acdnat=1432840624_e1a72256bcb0e103d8a3a5c32dd8d19d.

32 .Danese S., Sans M., Fiocchi C. « Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors ». [En ligne]. Autoimmunity Reviews. (2004), Vol. 3, P. 394–400. Format PDF, disponible sur : <http://ac.els-cdn.com/S1568997204000400/1-s2.0-S1568997204000400->

main.pdf?_tid=beb64fe4-e3a5-11e4-90d6-115

00000aab0f27&acdnat=1429126353_b6e3fae988fb93118b3d79546847575d.

33 .Verschuere S., et al. « The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models? ». [En ligne]. Journal of Crohn's and Colitis. (2012), Vol. 6, P.1-12. Format PDF, disponible sur: [http://ac.elscdn.com/S187399461100256X/1-s2.0-](http://ac.elscdn.com/S187399461100256X/1-s2.0-S187399461100256Xmain.pdf?_tid=faba2706-e42f-11e4ad2c00000aab0f02&acdnat=1429185724_4a81d18a39d961eed81ab2ac00373b39)

[S187399461100256Xmain.pdf?_tid=faba2706-e42f-11e4](http://ac.elscdn.com/S187399461100256Xmain.pdf?_tid=faba2706-e42f-11e4ad2c00000aab0f02&acdnat=1429185724_4a81d18a39d961eed81ab2ac00373b39)

[ad2c00000aab0f02&acdnat=1429185724_4a81d18a39d961eed81ab2ac00373b39.](http://ac.elscdn.com/S187399461100256Xmain.pdf?_tid=faba2706-e42f-11e4ad2c00000aab0f02&acdnat=1429185724_4a81d18a39d961eed81ab2ac00373b39)

34 .Tayal V., Kalra B.S. « Cytokines and anti-cytokines as therapeutics — an update ». [En ligne]. European Journal of Pharmacology. (2008), Vol. 579, P. 1-12. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.elscdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a95)
[cdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-](http://ac.elscdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a95)
[main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-](http://ac.elscdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a95)

[00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a9](http://ac.elscdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a95)
[5.](http://ac.elscdn.com/S0014299907012186/1-s2.0-S0014299907012186-main.pdf?_tid=59191e20-06ee-11e5-9154-00000aab0f01&acdnat=1433005827_156d88a2e0dc242b10142292d85a3a95)

35 .Pyo C-W., et al. « Polymorphisms of IL-1B, IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, and IFN-γ Genes in the Korean Population ». [En ligne]. Human Immunology. (2003), Vol. 64, P. 979-989. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.elscdn.com/S0198885903001733/1-s2.0-S0198885903001733-main.pdf?_tid=184e70aa06e6-11e5-8790-00000aab0f01&acdnat=1433002282_f522551bd99fae417462d2f13790d0e4)
[cdn.com/S0198885903001733/1-s2.0-S0198885903001733-](http://ac.elscdn.com/S0198885903001733/1-s2.0-S0198885903001733-main.pdf?_tid=184e70aa06e6-11e5-8790-00000aab0f01&acdnat=1433002282_f522551bd99fae417462d2f13790d0e4)
[main.pdf?_tid=184e70aa06e6-11e5-8790-](http://ac.elscdn.com/S0198885903001733/1-s2.0-S0198885903001733-main.pdf?_tid=184e70aa06e6-11e5-8790-00000aab0f01&acdnat=1433002282_f522551bd99fae417462d2f13790d0e4)

[00000aab0f01&acdnat=1433002282_f522551bd99fae417462d2f13790d0e4.](http://ac.elscdn.com/S0198885903001733/1-s2.0-S0198885903001733-main.pdf?_tid=184e70aa06e6-11e5-8790-00000aab0f01&acdnat=1433002282_f522551bd99fae417462d2f13790d0e4)

36 .Henrotin Y., Deby-Dupont G., Reginster J-Y. « Les médiateurs biochimiques de l'inflammation ». [En ligne]. Rev Med Liege. (2001), Vol. 56, (6), P.433-442. Format PDF, disponible sur : <http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/118957/1/Les%20m%C3%A9diateurs%20biochimiques%20de%20l%27inflammation.pdf>.

37 .Cortot A., Pineton de Chambrum G., Vernier-Massouille G., et al. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? », [En ligne], in Gastroentérologie Clinique et Biologique, Edition 116 El setier masson, vol. 33, 2009, p. 681-691, format PDF, disponible sur <http://www.sciencedirect.com>

38 .Koutroubakis I.E., Vlachonikolis I.G. « Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies ». [En ligne]. The American Journal of Gastroenterology. (January 2000,) Vol. 95, Issue 1, P. 171-176. Format PDF, disponible sur : <http://ezproxy.um5.ac.ma:2060/science/article/pii/S000292709900739X>.

39 .SAUSSURE P., et al. « Appendectomy, smoking habits and the risk of developing ulcerative colitis: a case control study in private practice setting ». [En ligne]. Gastroenterol Clin Biol. (2007), Vol. 31, P. 493-497. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0399832007894176/1-s2.0-S0399832007894176-main.pdf?_tid=53e37070-0a24-11e5-be49-00000aab0f6c&acdnat=1433358864_9492cffb9b70f302806229dad205d01f

40 .Zapata L.B., et al. « Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review ». [En ligne]. Contraception. (2010), Vol.82, P. 72-85. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0010782410000569/1-s2.0-S0010782410000569-main.pdf?_tid=fa3069d6-0a3a-11e5-bd40-00000aab0f6b&acdnat=1433368592_4ce9a5752150c266dede6e33017cf70f

41 .Hur S.J., et al. « Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease ». [En ligne]. NUTRITION RESEARCH. (2012), Vol. 32, P. 801- 816. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0271531712001959/1-s2.0-S0271531712001959-main.pdf?_tid=7a22bad0-0ac3-11e5-a3fa00000aacb35d&acdnat=1433427218_d4f79ba9f6a390574f185496cccfa

42 .Pithadia A.B., Jain S. « Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) ». [En ligne]. Pharmacological Reports. (2011), Vol. 63, P. 629-642, ISSN 1734-1140. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1734114011705758/1-s2.0-S1734114011705758-main.pdf?_tid=a6cdb93a-0ac9-11e5-8380-00000aab0f02&acdnat=1433429870_ec66243746b2a38c44d93042dc751526.

43 .Beamish L.A., et al. « Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease ». [En ligne]. Journal of Crohn's and Colitis. (2011), Vol. 5, P.279-286. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1545461611000000/1-s2.0-S1545461611000000-main.pdf?_tid=7a22bad0-0ac3-11e5-a3fa00000aacb35d&acdnat=1433427218_d4f79ba9f6a390574f185496cccfa

cdn.com/S187399461100078X/1-s2.0-
S187399461100078X-
main.pdf?_tid=364b7d76-03a5-11e5-b235-
00000aab0f6b&acdnt=1432644562_5b74f4cb8494b27e6407e3707c31eb57.

44 .Pineton de Chambrun G., et al. « Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies ». [En ligne]. Clinical Gastroenterology and Hepatology. (2015), In Press, Uncorrected Proof, disponible sur: doi:10.1016/j.cgh.2015.04.179.

45 .Keeton R.L., Mikocka-Walus A., Andrews J.M. « Concerns and worries in people living with inflammatory bowel disease (IBD): A mixed methods study ». [En ligne]. Journal of Psychosomatic Research. (2015), Vol. 78, P. 573-578. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0022399914004401/1-s2.0-S0022399914004401-main.pdf?_tid=57dc62f8-107e-11e5-b2ec00000aacb362&acdnt=1434057233_bd50c09945ea1f96a46b74708b33e236.

46 .Pellissier S., et al. « Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome ». [En ligne]. Psychoneuroendocrinology. (2010), Vol. 35, P.653-662. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0306453009003138/1-s2.0-S0306453009003138-main.pdf?_tid=d4ef4dfe-1048-11e5-a551-00000aacb362&acdnt=1434034250_b6c338ade154457435627d8adeae607b

47 .Reber S.O. « Stress and animal models of inflammatory bowel disease-An update on the role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis ». [En ligne]. Psychoneuroendocrinology. (2012), Vol. 37, P. 1-19. Format PDF, disponible sur

: [http://ac.els-cdn.com/S0306453011001673/1-s2.0-S0306453011001673-main.pdf?_tid=5bc9271e-1085-11e5-91b5-](http://ac.els-cdn.com/S0306453011001673/1-s2.0-S0306453011001673-main.pdf?_tid=5bc9271e-1085-11e5-91b5-00000aab0f02&acdnat=1434060246_9f76d630614a0fb63f81a3ba698a9626)

[00000aab0f02&acdnat=1434060246_9f76d630614a0fb63f81a3ba698a9626.](http://ac.els-cdn.com/S0306453011001673/1-s2.0-S0306453011001673-main.pdf?_tid=5bc9271e-1085-11e5-91b5-00000aab0f02&acdnat=1434060246_9f76d630614a0fb63f81a3ba698a9626)

48 .Walker A.W., Lawley T.D. « Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis ». [En ligne].

Pharmacological Research. (2013), Vol. 69, P. 75-86. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S1043661812001831/1-s2.0-](http://ac.els-cdn.com/S1043661812001831/1-s2.0-S1043661812001831-main.pdf?_tid=bfdc8ad0-1124-11e5-9d30-00000aacb35d&acdnat=1434128704_3eebf6e286822ddf6033ac6ed67f63c7)

[S1043661812001831- main.pdf?_tid=bfdc8ad0-1124-11e5-9d30-](http://ac.els-cdn.com/S1043661812001831/1-s2.0-S1043661812001831-main.pdf?_tid=bfdc8ad0-1124-11e5-9d30-00000aacb35d&acdnat=1434128704_3eebf6e286822ddf6033ac6ed67f63c7)

[00000aacb35d&acdnat=1434128704_3eebf6e286822ddf6033ac6ed67f63c7.](http://ac.els-cdn.com/S1043661812001831/1-s2.0-S1043661812001831-main.pdf?_tid=bfdc8ad0-1124-11e5-9d30-00000aacb35d&acdnat=1434128704_3eebf6e286822ddf6033ac6ed67f63c7)

49 .Ohland C.L., Jobin C. « Microbial Activities and Intestinal Homeostasis: A delicate Balance between health and disease ». Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. [En ligne]. (Janvier 2015), Vol. 1, n°1, P. 28-

39. Format PDF, disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/S2352345X14000083/1-s2.0-S2352345X14000083-](http://ac.els-cdn.com/S2352345X14000083/1-s2.0-S2352345X14000083-main.pdf?_tid=b00fa1a6-c664-11e4-ae02-00000aab0f01&acdnat=1425909828_8c5a3076a89715ded741704bb754d269)

[main.pdf?_tid=b00fa1a6-c664-11e4-ae02-](http://ac.els-cdn.com/S2352345X14000083/1-s2.0-S2352345X14000083-main.pdf?_tid=b00fa1a6-c664-11e4-ae02-00000aab0f01&acdnat=1425909828_8c5a3076a89715ded741704bb754d269)

[00000aab0f01&acdnat=1425909828_8c5a3076a89715ded741704bb754d2](http://ac.els-cdn.com/S2352345X14000083/1-s2.0-S2352345X14000083-main.pdf?_tid=b00fa1a6-c664-11e4-ae02-00000aab0f01&acdnat=1425909828_8c5a3076a89715ded741704bb754d269)

69.

50 .NEUMAN M.G., NANAU R.M. « Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style ». [En ligne]. Translational Research. (2012), Vol. 160, N° 1,

P. 29-44. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S1931524411003045/1-](http://ac.els-cdn.com/S1931524411003045/1-s2.0-S1931524411003045-main.pdf?_tid=0c52b4be-e3aa-11e4-8812-00000aacb35f&acdnat=1429128202_bbe8061a2227d13ed545bcea804019a3)

[s2.0-S1931524411003045-](http://ac.els-cdn.com/S1931524411003045/1-s2.0-S1931524411003045-main.pdf?_tid=0c52b4be-e3aa-11e4-8812-00000aacb35f&acdnat=1429128202_bbe8061a2227d13ed545bcea804019a3)

[main.pdf?_tid=0c52b4be-e3aa-11e4-8812-](http://ac.els-cdn.com/S1931524411003045/1-s2.0-S1931524411003045-main.pdf?_tid=0c52b4be-e3aa-11e4-8812-00000aacb35f&acdnat=1429128202_bbe8061a2227d13ed545bcea804019a3)

[00000aacb35f&acdnat=1429128202_bbe8061a2227d13ed545bcea804019a3.](http://ac.els-cdn.com/S1931524411003045/1-s2.0-S1931524411003045-main.pdf?_tid=0c52b4be-e3aa-11e4-8812-00000aacb35f&acdnat=1429128202_bbe8061a2227d13ed545bcea804019a3)

51. Leone V.A., Cham C.M., Chang E.B. « Diet, gut microbes, and genetics in immune function: can we leverage our current knowledge to achieve better outcomes in inflammatory bowel diseases? ». Current Opinion in Immunology. [En ligne]. (2014), 119 Vol. 31, P.16-23. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0952791514001058/1-s2.0-S0952791514001058-main.pdf?_tid=fcb21fd2-c661-11e4-97e200000aacb35d&acdnat=1425908668_ac8321123147ca8271bda6207d9b03e8.

52 .Cammarota, G., et al. « The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy ». Pharmacology & Therapeutics. [En ligne]. (2015), Format PDF, disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.12.006>.

53 .Regimbeau J.M., Panis Y., De Parades V., et al. « Les manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn ». Gastroentérologie clinique et biologique. [En ligne]. (2000), Vol. 24, p. 37-47. Format PDF, disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98307/index.pdf>.

54.Filippi J., et al. « Prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn en 2010 ». HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive. [En ligne]. (2010), Vol.

:<http://www.jle.com/download/hpg-286100->

prise_en_charge_des_lesions_ano_perineales_au_cours_de_la_maladie_de_cro
hn_en_

2010--VzG68H8AAQEAAHFfgfgAAAAN-a.pdf. (Consulté le 13/12/2014).

55.Duchesne C., et al. « Prise en charge des patients atteints de maladie
inflammatoire

chronique intestinale en France : une enquête nationale auprès des gastro-
entérologues

libéraux ». [En ligne]. Hegel. (2014), Vol. 4, n°1, P. 12-21. Format PDF,
disponible

sur :

[http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/53499/HEGEL_201
4_1_12.pd](http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/53499/HEGEL_2014_1_12.pd)

56.Freeman H.J. « Application of the Montreal classification for Crohn's disease
to a
single clinician database of 1015 patients». [En ligne].Can J Gastroenterol.
(2007),

Vol.21, n°6, P.363-366. Format PDF, disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2658118/pdf/cjg21363.pdf>.

57.Satsangi J., et al. « The Montreal classification of inflammatory bowel
disease:

controversies, consensus, and implications ». [En ligne]. Gut. (2006), Vol. 55,
n°6, P.

749-753. Format PDF, disponible sur :

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1856208/pdf/749.pdf>.

58 .NG S.C., et al. « Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results

from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ». [En ligne]. Gastroenterology. (2013), Vol. 145, P. 158-165.e2. Format PDF, disponible sur : [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)00500-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)00500-3/pdf).

59 .NG S.C. « Epidemiology of inflammatory bowel disease: Focus on Asia ». Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. [En ligne], (2014), Vol. 28, P. 363- 372. Format PDF, disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S152169181400047X/1-s2.0-S152169181400047X-main.pdf?_tid=c7751eda-8464-11e4-a034-00000aacb362&acdnat=1418653090_5c344123fdda21ca2e9fa4cb7a1f23fb.

60 .Sood A., Midha V. « Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia ». Indian Journal Gastroenterology. [En ligne], (2007), Vol. 26, P. 285-289. Format PDF, disponible sur : <http://medind.nic.in/ica/t07/i6/icat07i6p285.pdf>.

61 .Shin D., et al. « Increasing incidence of inflammatory bowel disease among young men in Korea between 2003 and 2008 ». Digestive Diseases and

Sciences. [En ligne], (2011), Vol. 56, P. 1154-1159. Abstract, disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20844953>.

62 .Lovasz B.D., Golovics P.A., Vegh Z., et al. « New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe ». Digestive and Liver Disease. [en ligne]. Avril 2013, Vol.45, p.269-276. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1590865812003283/1-s2.0-S1590865812003283-main.pdf?_tid=083aab5e-80a2-11e4-8f60-12100000aacb361&acdnat=1418239594_35baf05140257234d5fd3770ea22ff1.

63 .Burisch J., Jess T., Martinato M., et al. « The burden of inflammatory bowel disease in Europe ». Journal of Crohn's and Colitis. [en ligne], (2013), Vol. 7, p. 322-337. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1873994613000305/1-s2.0-S1873994613000305-main.pdf?_tid=67296318-7fa2-11e4-a6bb00000aab0f02&acdnat=1418129802_956bff59151b6cec86f1831e08ced742.

64 .Yepes Barreto I.D.J., et al. « Prevalence and demographic characteristics of inflammatory bowel disease in Cartagena, Colombia ». [En ligne]. Rev Col Gastroenterol. (2010), Vol. 25, n° 2, P. 106-109. Format PDF, disponible sur : http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n2/en_v25n2a02.pdf.

65 .Balamane A., Smail N., Benhabyles A. « Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger ». [En ligne], Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn, Alger 25 et 26 septembre 2013. Format PDF, disponible sur : <http://www.sahgeed.com/upload/files/RCMC2013/1-BALAMANE.pdf>.

66 . Diouf M.L., et al. « Prévalence de la rectocolite hémorragique dans le centre d'endoscopie digestive de l'hôpital Aristide-Le-Dantec de Dakar ». [En ligne]. Journal Africain d'Hépatogastroentérologie. (2010), Vol. 10, P. 97-102. Disponible sur : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12157-010-0158-x>.

67 .EL KIHAL L. « Profil épidémiologique et clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans un service hospitalier ». Mémoire pour l'obtention du Diplôme National de Spécialité en Hépatogastroentérologie. Rabat. Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2003. 286p.

68 .Wright J.P. et al. « The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984 ». [En ligne]. South African Medical Journal. (1986), Vol. 70, P. 10-15. Disponible sur : <http://europepmc.org/abstract/med/3726680>.

69 .Cosnes J., et al. « Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases ». [En ligne]. GASTROENTEROLOGY. (2011), Vol. 140, P. 1785-1794. Format PDF, disponible sur : [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00164-8/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00164-8/pdf).

70 .Baños F.J., et al. « Phenotypes and natural history of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in a referral population in Medellín, Colombia ». [En ligne]. Rev Col Gastroenterol. (2010), Vol. 25, n° 3, P. 238–249. Format PDF, disponible sur : http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n3/en_v25n3a03.pdf.

71 .Zvidi I., Fraser G.M., Niv Y., et al. « The prevalence of inflammatory bowel disease in an Israeli Arab population ». Journal of Crohn's and Colitis. [en ligne]. Juin 2013, Vol.7, p.e159–e163. Format PDF, disponible sur : [http://ac.elscdn.com/S1873994612003510/1-s2.0-S1873994612003510-](http://ac.elscdn.com/S1873994612003510/1-s2.0-S1873994612003510-main.pdf?_tid=aedf9206-849b-11e4-a020)

[main.pdf?_tid=aedf9206-849b-11e4-a020](http://ac.elscdn.com/S1873994612003510/1-s2.0-S1873994612003510-main.pdf?_tid=aedf9206-849b-11e4-a020)

.

72 .Tursi A., Elisei W., Picchio M. « Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting ». European Journal of Internal Medicine. [en ligne], Décembre 2013, Vol.24, p. 852–856. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S0953620513001702/1-s2.0-S0953620513001702-](http://ac.els-cdn.com/S0953620513001702/1-s2.0-S0953620513001702-main.pdf?_tid=dcae8908-8469-11e4-98db00000aab0f6b&acdnat=1418655273_2825249fd702ab1a1178fd90693ad6f9)

73 .Petritsch W., Fuchs S., Berghold A., et al. « Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study ». Journal of Crohn's and Colitis. [en ligne], (2013), Vol. 7, P. 58–69. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S1873994612001390/1-s2.0-S1873994612001390-)

[cdn.com/S1873994612001390/1-s2.0-S1873994612001390-](http://ac.els-cdn.com/S1873994612001390/1-s2.0-S1873994612001390-)

main.pdf?_tid=df1d8a62-7fa1-11e4-b8c9-

00000aab0f02&acdnat=1418129573_4b54e3a3450c0b7ea294b143923543
d6.

74 .Magro F., et al. « Portuguese consensus on the best practice for the management of inflammatory bowel disease: IBD ahead 2010 meeting results ». [En ligne]. GE J Port Gastrenterol. (2012), Vol. 19, n°4, P.190-198. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0872817812000379/1-s2.0-S0872817812000379-main.pdf?_tid=2e0a18c0-6d31-11e5-8c27

00000aab0f02&acdnat=1444249549_07a155220f5ba244c134380fb18a073
0.

75 .Cavalcante de Barrosa P.A., Ramos da Silva A.M. « The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas ». J coloproctol (rio j). [en ligne], (2014), Vol.34, n°3, p.131-135. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S2237936314000501/1-s2.0-S2237936314000501-main.pdf?_tid=b3f6aac8-7fa4-11e4-9d80-

00000aacb35f&acdnat=1418130789_463e83f2fad3dca439354d96d22a2cf5.

76 .Wilfried ENGOANG :LE PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIESINFLAMMATOIRES 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 , ANNEE : 2016
THÈSE N° : 278

77 .Abramson O., Durant M., Mow W., et al. « Incidence, Prevalence, and Time Trends of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Northern California, 1996 to 2006 ». THE JOURNAL OF PEDIATRICS. [en ligne]. Août 2010, vol 157, n°2, p.233-239.e1. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0022347610001484/1-s2.0-S0022347610001484-main.pdf?_tid=353e599a-846f-11e4-b775-00000aacb360&acdnt=1418657569_5dabf9b3717f6eeee89479ace9e463c8.

78 .Grieci T., Bütter A. « The incidence of inflammatory bowel disease in the pediatric population of Southwestern Ontario ». Journal of Pediatric Surgery. [en ligne], (2009), Vol. 44, p. 977-980. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0022346809000530/1-s2.0-S0022346809000530-main.pdf?_tid=d4e833ce8471-11e4-a472-00000aacb35e&acdnt=1418658696_58baed5d3553741e257c80a2a0c83ce2.

79 .Malaty M.H., Hou J.K., Thirumurthi S. « Epidemiology of inflammatory bowel disease among an indigent multi-ethnic population in the United States ». [En ligne]. 124 Clinical and Experimental Gastroenterology. (2010), Vol. 3, P. 165-170. Format PDF, disponible sur: [file:///C:/Users/Wilfried/Downloads/CEG-14586-epidemiology-ofinflammatory-bowel-disease-among-an-indigent_120610\[1\].pdf](file:///C:/Users/Wilfried/Downloads/CEG-14586-epidemiology-ofinflammatory-bowel-disease-among-an-indigent_120610[1].pdf).

80 .Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S., et al. « Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe – An ECCO-EpiCom study ». Journal of Crohn's and Colitis. [en ligne]. Juillet 2014, Vol. 8, p.607-616. Format PDF, disponible sur : [http://www.jcc-journal.com](#).

http://ac.elscdn.com/S1873994613004108/1-s2.0-S1873994613004108-main.pdf?_tid=605f6508-8472-11e4-95f4-00000aab0f27&acdnat=1418658930_f1a8d507ffff84c782536a1415e623e8.

81 .Benchimol E.I., et al. « Outcomes of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Socioeconomic Status Disparity in a Universal-Access Healthcare System ». [En ligne]. THE JOURNAL OF PEDIATRICS. (2011), Vol. 158, n°. 6, P. 960-970. Format PDF, disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S0022347610010103/1-s2.0-S0022347610010103-main.pdf?_tid=0c7e1aec-66fd-11e5-b7a800000aacb360&acdnat=1443567452_257ec27b1b8a57d8e7f34a676e982c9e).

82 .Barreiro-de Acosta M., et al. « Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease ». [En ligne]. Journal of Crohn's and Colitis. (2011), Vol. 5, n° 6, P.566-569.

83 .Li Y., et al. « Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients ». [En ligne]. Digestive and Liver Disease. (2015), Vol. 47, P. 544-548. Format PDF, disponible sur : <http://ibd-rc.com/diagnostic-delay-crohns-disease-associated-increased-rateabdominal-surgery-retrospective-study/fulltext>.

84 .Arnson Y., Shoenfeld Y., Amital H. « Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity ». [En ligne]. Journal of Autoimmunity. (2010), Vol. J258-J265. Format PDF, disponible sur : <http://ac.els-125cdn.com/S0896841109001620/1-s2.0->

S0896841109001620-main.pdf?_tid=4ee56066-7030-11e5-

b35e00000aab0f02&acdnat=1444579028_2581bd200d0f90bdf768e5161ae9d6b3.

85 .Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. J Crohns Colitis 2014 ; 8 : 717-25.

86 .Han D.Y., et al. « Environmental factors in the development of chronic inflammation: A case-control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand ». [En ligne]. Mutation Research. (2010), Vol. 690, Vol. 116-122. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0027510709002620/1-s2.0-S0027510709002620-main.pdf?_tid=af3e70b8-71e0-11e5-aec5-00000aab0f6b&acdnat=1444764733_9be7764fa40059259e2371673f5ded17

87 .El-Tawil A.M. « Epidemiology and inflammatory bowel diseases». World Journal Gastroenterology. [en ligne]. 14 Mars 2013, Vol. 19, issue 10, p. 1505-1507. Format PDF, disponible sur : <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v19/i10/1505.pdf>.

88 .Swanson G.R., et al., « Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease ». [En ligne]. Alcohol. (2010), Vol. 44, P. 223-228. Format PDF, disponible sur : http://ac.elscdn.com/S0741832910000248/1-s2.0-S0741832910000248-main.pdf?_tid=1b57c69e73fa-11e5-

a68c0000aab0f26&acdnat=1444995554_d25418455db28bcfb0384319f898d81d.

89 .Brunner F., et al. « Alcohol consumption within the Swiss IBD Cohort Study ». [En ligne].Gastroenterology. (2014). Vol. 146, issue 5, supplement 1, P. 776–777.

90 .Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. Dig Dis Sci 1991;36:1147–50.

91 .Rhodes JM, Cockel R, Allan RN, Hawker PC, Dawson J, Elias E. Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288:595–6.

92 .Lesko SM, Kaufman DW, Rosenberg L, Helmrich SP, Miller DR, Stolley PD, et al. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. Gastroenterology 1985;89:1046–9.

93 .Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. Am J Epidemiol 1994;140:268–78.

94 .Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut 1995;37: 668–73.

95 .Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JP. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. Gut 1999;45:218–22.

96. Card T, Logan RF, Rodrigues LC, Wheeler JG. Antibiotic use and the development of Crohn's disease. Gut 2004;53:246–50.

97. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell 2004;118:229–41

98. Apostolopoulos P. « Environmental Factors in IBD ». [En ligne]. ANNALS OF GASTROENTEROLOGY. (2006), Vol. 19, issue 2, P. 152–154. Format PDF, disponible sur: <http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/430/375>.

99. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000 ; 95 : 171–6.

100. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 808–14.

101. Andersen NN, Gortz S, Frisch M, Jess T. Reduced risk of UC in families affected by appendicitis: a Danish national cohort study. Gut 2017 ; 66 :1398–1402.

102. Park S.H., et al. « The Influence of Appendectomy on the Clinical Course of Ulcerative Colitis: A Hospital-Based Cohort Study from Korea ». [En ligne]. Gastroenterology. (2014), Vol. 146, issue 5, supplement 1, P. S-439. Format PDF, disponible sur : [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)61579-1/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)61579-1/pdf).

103. 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 : 122-31. 11.

104. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 600-8.

105. Targownik LE, Sexton KA, Bernstein MT, et al. The relationship among perceived stress, symptoms, and inflammation in persons with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 :1001-12.

106. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998;27:397-404.

107. Gruber M, Marshall JR, Zielezny M, Lance P. A case-control study to examine the influence of maternal perinatal behaviors on the incidence of Crohn's disease. *Gastroenterol Nurs* 1996;19:53-9.

108. Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316.

109. Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen YY, Lan SJ, Petridou E, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and

ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993;3: 387-92.

110 .Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1342-52.

111 .Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54: 357-63

112 .Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002;360:901-7.

113.Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343:766-7.

114 .Duggan AE, Usmani I, Neal KR, Logan RF. Appendicectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1998;43:494-8

115. Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ, Trebble TM, Sharer NM, Snook JA. A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:529-34.

116 .el Omar E, Penman I, Cruikshank G, Dover S, Banerjee S, Williams C, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut* 1994;35:1385-8.

117 .Halme L, Rautelin H, Leidenius M, Kosunen TU. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1996;49:65–7.

118 .Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129–33.

119 .Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869–77.

120 .Elliott DE, Urban JF, Jr., Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J* 2000;14:1848–55.

121 .Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005;54:87–90.

122 .Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825–32

123 .Rook GA, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25:237–55.

124.Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, Drummond HE, Riemersma RA, Ghosh S, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland:

association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004;127:1051-7.

125 .Nerich V, Mourret E, Etienne A, Louafi S, Raurce C, Ricau S et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national Health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:218-26.

126 .Gilat T, Hachohen D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-24.

127. Whorwell PJ, Holdstock G, Whorwell GM, Wright R. Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease. *Br Med J* 1979;1:382.

128. Ekblom A, Adami HO, Helmick CG, Jonzon A, Zack MM. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1990;132:1111-9.

129. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:354-9.

130. Childers R.E., et al. « Family history of inflammatory bowel disease among patients

with ulcerative colitis. A systematic review and meta-analysis ». [En ligne].
Mme. DRIOUICHE SALOUA

Journal of

Crohn's and Colitis. (2014), Vol. 8, issue 11, P. 1480–1497. Abstract, disponible sur :

<http://ezproxy.um5.ac.ma:2060/science/article/pii/S1873994614001810>.

131. Russell R.K., Satsangi J. « IBD: a family affair ». [En ligne]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. (2004), Vol. 18, n°. 3, P525–539. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S1521691803001690/1-s2.0-S1521691803001690-main.pdf?_tid=e57dd304-7bf8-11e5-8dde-](http://ac.els-cdn.com/S1521691803001690/1-s2.0-S1521691803001690-main.pdf?_tid=e57dd304-7bf8-11e5-8dde-00000aacb35e&acdnat=1445874643_649569d2583bcce455970bf6fd0cafee)

[00000aacb35e&acdnat=1445874643_649569d2583bcce455970bf6fd0cafee](http://ac.els-cdn.com/S1521691803001690/1-s2.0-S1521691803001690-main.pdf?_tid=e57dd304-7bf8-11e5-8dde-00000aacb35e&acdnat=1445874643_649569d2583bcce455970bf6fd0cafee).

132. Ben-Horin S., et al. « Familial ulcerative colitis in Israeli Jews: its prevalence and

clinical severity compared to sporadic disease ». [En ligne]. Annals of Gastroenterology. (2011), Vol. 24, P. 1–5. Format PDF, disponible sur :

<http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/ev-10-2011-04-1399.pdf>

133. Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor

2-mediated T helper type 1 responses. Nat Immunol. 2004; 5 : 800–8.

134. Hart A.L., Ng S.C. « Crohn's disease ». [En ligne]. Medicine. (2015), Vol. 43, n°. 5, P.

282–290. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S135730391500047X/1-s2.0-S135730391500047X-main.pdf?_tid=fe7fa1b4-8c80-11e5-b390-)

[cdn.com/S135730391500047X/1-s2.0-S135730391500047X-](http://ac.els-cdn.com/S135730391500047X/1-s2.0-S135730391500047X-main.pdf?_tid=fe7fa1b4-8c80-11e5-b390-)
[main.pdf?_tid=fe7fa1b4-8c80-11e5-b390-](http://ac.els-cdn.com/S135730391500047X/1-s2.0-S135730391500047X-main.pdf?_tid=fe7fa1b4-8c80-11e5-b390-)

00000aacb35d&acdnat=1447692315_97b475931739db897cfda8d72739aebf.

135.Castel D., Faure C., Veyrac M., « Evaluation thérapeutique. Traitement de la maladie

de Crohn : évaluation clinique », [en ligne], in Revue d'évaluation sur le médicament,

vol XXII, 6, 2001, P. 5-15.

136 .Vlachogiannakos J. « Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Diseases:Is there effective liver therapy? ». [En ligne]. ANNALS OF GASTROENTEROLOGY.(2006), Vol. 19, n°. 2, P. 158-162. Format PDF, disponible sur :

<http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/428>.

137.Yimam K.K., Bowlus C.L. « Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis ». [En ligne]. Autoimmunity Reviews. (2014), Vol. 13, P. 445-450. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S1568997214000524/1-s2.0-134)

[cdn.com/S1568997214000524/1-s2.0-134](http://ac.els-cdn.com/S1568997214000524/1-s2.0-134)

[S1568997214000524-main.pdf?_tid=113a7b3e-86dd-11e5-a09c-](http://ac.els-cdn.com/S1568997214000524/1-s2.0-134)

[00000aab0f01&acdnat=1447072154_e438094c111245c903e0cbc87f8fa646](http://ac.els-cdn.com/S1568997214000524/1-s2.0-134).

139.Chazoullières O., Wendum D. « Maladies des voies biliaires intrahépatiques.

Diagnostic et principe de traitement ». [En ligne]. Gastroenterol Clin Biol.

(2003), Vol. 27, P. 307–318. Format PDF, disponible sur : http://www.em-consulte.com/showarticlefile/99451/pdf_47963.pdf.

140. Navaneethan U. « Gut Inflammation in Primary Sclerosing Cholangitis and Autoimmune Sclerosing Cholangitis–Contrasting Pattern of Liver–gut Cross Talk ».

[En ligne]. EBioMedicine. (2015), Vol. 2, P. 1310–1311. Format PDF, disponible sur :

[http://ac.els-cdn.com/S2352396415301614/1-s2.0-S2352396415301614-main.pdf?_tid=70380e2e-86da-11e5-a637-](http://ac.els-cdn.com/S2352396415301614/1-s2.0-S2352396415301614-main.pdf?_tid=70380e2e-86da-11e5-a637-00000aacb35f&acdnat=1447071024_7aff33ae546889eb7779d86239ed7cf9)

[00000aacb35f&acdnat=1447071024_7aff33ae546889eb7779d86239ed7cf9](http://ac.els-cdn.com/S2352396415301614/1-s2.0-S2352396415301614-main.pdf?_tid=70380e2e-86da-11e5-a637-00000aacb35f&acdnat=1447071024_7aff33ae546889eb7779d86239ed7cf9)

141. Shorbagi A., Bayraktar Y. « Primary sclerosing cholangitis – What is the difference

between east and west? ». [En ligne]. World Journal of Gastroenterology.

2008), Vol.

14, n°. 25, P. 3974–3981. Format PDF, disponible sur:

[http://www.wjgnet.com/1007-](http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v14/i25/3974.pdf)

[9327/pdf/v14/i25/3974.pdf](http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v14/i25/3974.pdf).

142. Sokol H., et al. « Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis ». [En ligne]. World Journal of Gastroenterology. (2008), Vol. 14, n°. 22, P. 3497–3503. Format PDF, disponible sur: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v14/i22/3497.pdf>. (consulté le 25/07/2014).

143.Ardizzone S., et al. « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease ». [En ligne]. Digestive and Liver Disease. (2008), Vol. 40S, P. S253–S259. FormatPDF, disponible sur: http://ac.els-cdn.com/S1590865808605344/1-s2.0-S1590865808605344-main.pdf?_tid=af829524-9cef-11e5-b6dc-00000aab0f6b&acdnat=1449499076_b980a74b36da44b0ddeced389962615a.

144.Andersen N.N., Jess T. «Risk of cardiovascular disease in inflammatory bowel disease ». [En ligne]. World J Gastrointest Pathophysiol. (2014), Vol. 5, n°.3, P.359–365. Format PDF, disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133533/pdf/WJGP-5-359.pdf>

145.Katsanos K.H., Tsianos E.V., « The heart in inflammatory bowel disease ». [En ligne]. Annals of Gastroenterology. (2002), Vol. 15, n°. 2, P. 124–133. Format PDF, 135 disponible sur :<http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/129/110>.

146.Singh S., et al. « Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD ». [En ligne]. NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY. (2015), Vol. 12, P. 26–35. Format PDF, disponible sur :

<http://www.nature.com/nrgastro/journal/v12/n1/full/nrgastro.2014.202.html#access>.

147.Xiao Z., et al. « Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis ». [En ligne]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. (2015), In Press, Corrected Proof. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1052305715004383/1-s2.0-S1052305715004383-main.pdf?_tid=ae4a40ee-7f08-11e5-ac10-00000aab0f6b&acdnat=1446211276_7d7058d535b5e245f70b179e4ae4e746.

148.Caillo L., et al. « Inflammatory bowel diseases: a new cardiovascular risk factor? ». [En ligne]. Journal of Crohn's and Colitis. (2014), Vol. 8, Supplement 1, P.S49, Abstracts of the 9th Congress of ECCO. Disponible sur : <http://ezproxy.um5.ac.ma:2060/science/article/pii/S1873994614600969>.

149.Huang ML., et al. « Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study ». [En ligne]. J Crohns Colitis. (2014), Vol.8, n°.4, P. 282-287. Abstract, disponible sur :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067604>.

150.He Y., et al. « Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China ». [En ligne]. Int J Clin Exp Med. (2015), Vol. 8, n°5, P. 8078-8085. Format PDF, disponible sur : <http://www.ijcem.com/files/ijcem0007501.pdf>.

151.Sansone S., et al. « Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease study ». [En

ligne]. World J Gastroenterol. (2014), Vol. 20, n°. 13, P. 3516–3524. Format PDF, disponible sur :

<http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v20/i13/3516.pdf>.

152.Rolo R., Campainha S., Duarte R. « Crohn's disease and intestinal tuberculosis: A

clinical challenge ». [En ligne]. Rev Port Pneumol. (2012), Vol. 18, issue 4, P. 205–

206.Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604ddb)

[cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-](http://ac.els-cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604ddb)

[S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-](http://ac.els-cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604ddb)

[00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604d](http://ac.els-cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604ddb)
[db](http://ac.els-cdn.com/S2173511512000711/1-s2.0-S2173511512000711-main.pdf?_tid=f5e08f5a-7911-11e5-afde-00000aab0f02&acdnat=144555555_e0da21a9369957459d0771b2b6604ddb).

153.González-Puga C., et al. « Colonic tuberculosis mimicking Crohn's

disease: An exceptional cause of massive surgical rectal bleeding ». [En

ligne]. Médecine et maladies infectieuses. (2015) Vol. 45, P. 44–46. Format

PDF, disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S0399077X14003217/1-s2.0-](http://ac.els-cdn.com/S0399077X14003217/1-s2.0-S0399077X14003217-main.pdf?_tid=57272fcc-78c1-11e5-af81-00000aacb361&acdnat=1445520929_44e87d1b93267576b5ff09a37c33e90c)

[S0399077X14003217- main.pdf?_tid=57272fcc-78c1-11e5-af81-](http://ac.els-cdn.com/S0399077X14003217/1-s2.0-S0399077X14003217-main.pdf?_tid=57272fcc-78c1-11e5-af81-00000aacb361&acdnat=1445520929_44e87d1b93267576b5ff09a37c33e90c)

[00000aacb361&acdnat=1445520929_44e87d1b93267576b5ff09a37c33e90](http://ac.els-cdn.com/S0399077X14003217/1-s2.0-S0399077X14003217-main.pdf?_tid=57272fcc-78c1-11e5-af81-00000aacb361&acdnat=1445520929_44e87d1b93267576b5ff09a37c33e90c)
[c](http://ac.els-cdn.com/S0399077X14003217/1-s2.0-S0399077X14003217-main.pdf?_tid=57272fcc-78c1-11e5-af81-00000aacb361&acdnat=1445520929_44e87d1b93267576b5ff09a37c33e90c).

154.Gargouri L., et al. « Tuberculose intestinale ou maladie de Crohn : un

défi diagnostique ». [En ligne]. Archives de Pédiatrie. (2014), Vol.21, issue

10, P. 1123– 1126. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S0929693X14003339/1-s2.0-S0929693X14003339-main.pdf?_tid=e7f75b52-78c2-11e5-)

[cdn.com/S0929693X14003339/1- s2.0-S0929693X14003339-](http://ac.els-cdn.com/S0929693X14003339/1-s2.0-S0929693X14003339-main.pdf?_tid=e7f75b52-78c2-11e5-)

[main.pdf?_tid=e7f75b52-78c2-11e5-](http://ac.els-cdn.com/S0929693X14003339/1-s2.0-S0929693X14003339-main.pdf?_tid=e7f75b52-78c2-11e5-)

887b00000aab0f6b&acdnat=1445521601_ff3851122850cce1710975ae9ce5aa5f.

155.Papis D., et al. « Abdominal tuberculosis mimicking Crohn's disease's exacerbation: A clinical, diagnostic and surgical dilemma. A case report ». [En ligne]. International Journal of Surgery Case Reports. (2015), Vol. 6, P. 122–125. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S2210261214004271/1-s2.0-S2210261214004271-main.pdf?_tid=fb974260-78c4-11e5-b664-00000aacb362&acdnat=1445522493_a330f1f8360358bc957a4b32b5a4c785.

156.ARTRUE P., et al. « Tuberculose jéjunale isolée simulant une MC ». [En ligne]. Gastroenterol Clin Biol. (1999), Vol. 23, P. 1086–1089. Format PDF, disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98113/index.pdf>.

157 .Pagliaro M., et al. « Latent Tuberculosis and IBD: Is the Incidence of the Infection Different Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis? Experience from a Single Centre of the Middle Italy ». [En ligne]. Gastroenterology. (2013), Vol. 144, issue 5, P. S413. AGA Abstracts, format PDF, disponible sur: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(13\)61520-6/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(13)61520-6/pdf).

158. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. Br J Dermatol 1982;106:323–30

159. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-36
160. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147-51
161. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *JEADV* 2009;23:561-5.
162. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011;60:1739-53
163. Danese S. New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2011 Nov 23 [Epub ahead of print].
164. Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, Lage K, Neale BM, Wallace C, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PloS Genet* 2011;7:e1002254.
165. Einarsdottir E, Le Koskinen L, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet* 2009;10:8.
166. Redaelli A., et al. « Clinical characteristics of new onset IBD: report from the web based Registry of Italian Group for IBD ». [En ligne]. *Journal of Crohn's*

and Colitis.(2013), Vol. 7, supplement 1, P. S275, Abstracts of the 8th Congress of ECCO – the European Crohn's and Colitis Organisation.

167.Chatzicostas C., et al. « Factors associated with disease evolution in Greek patients with inflammatory bowel disease ». [En ligne]. BMC Gastroenterology. (2006), Vol. 6, n°. 21, P. 1–10. Format PDF, disponible sur :

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-230X-6-21.pdf>.

168.Bengtson M-B., Solberg C., Aamodt G., et al. « Familial aggregation in Crohn's

disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten

years ». Journal of Crohn's and Colitis. [en ligne]. (2009), Vol. 3, p. 92–99.

FormatPDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S1873994608001372/1-s2.0-S1873994608001372-main.pdf?_tid=af507954-80a3-11e4-9325-00000aab0f6b&acdnat=1418240303_b41a1b4217ad892388eed8f2de856e4d)

[cdn.com/S1873994608001372/1-s2.0-](http://ac.els-cdn.com/S1873994608001372/1-s2.0-S1873994608001372-main.pdf?_tid=af507954-80a3-11e4-9325-00000aab0f6b&acdnat=1418240303_b41a1b4217ad892388eed8f2de856e4d)

[S1873994608001372-main.pdf?_tid=af507954-80a3-11e4-9325-](http://ac.els-cdn.com/S1873994608001372/1-s2.0-S1873994608001372-main.pdf?_tid=af507954-80a3-11e4-9325-00000aab0f6b&acdnat=1418240303_b41a1b4217ad892388eed8f2de856e4d)

[00000aab0f6b&acdnat=1418240303_b41a1b4217ad892388eed8f2de856e4d](http://ac.els-cdn.com/S1873994608001372/1-s2.0-S1873994608001372-main.pdf?_tid=af507954-80a3-11e4-9325-00000aab0f6b&acdnat=1418240303_b41a1b4217ad892388eed8f2de856e4d).

169.Gower-Rousseau C., Vasseur F., Fumery M., et al. « Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD) ». Digestive and Liver Disease. [en ligne], (2013), n°. 45, p. 89–94. Format PDF,

disponible sur : [http://ac.els-cdn.com/S1590865812003611/1-s2.0-](http://ac.els-cdn.com/S1590865812003611/1-s2.0-S1590865812003611-main.pdf?_tid=14d50b3e-7fa3-11e4-9d3a-00000aab0f26&acdnat=1418130093_53493316abc4146a4630fa3b596c19)

[S1590865812003611-main.pdf?_tid=14d50b3e-7fa3-11e4-9d3a-](http://ac.els-cdn.com/S1590865812003611/1-s2.0-S1590865812003611-main.pdf?_tid=14d50b3e-7fa3-11e4-9d3a-00000aab0f26&acdnat=1418130093_53493316abc4146a4630fa3b596c19)

[00000aab0f26&acdnat=1418130093_53493316abc4146a4630fa3b596c19](http://ac.els-cdn.com/S1590865812003611/1-s2.0-S1590865812003611-main.pdf?_tid=14d50b3e-7fa3-11e4-9d3a-00000aab0f26&acdnat=1418130093_53493316abc4146a4630fa3b596c19)

71.

170. Maconi G., et al. « The impact of symptoms, irritable bowel syndrome pattern and diagnostic investigations on the diagnostic delay of Crohn's disease: A prospective study ». [En ligne]. Digestive and Liver Disease. (2015), Vol. 47, P. 646-651.

Format

PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S1590865815003011/1-s2.0-S1590865815003011-main.pdf?_tid=f0ae612e-6f84-11e5-a42f-00000aab0f27&acdnat=1444505427_254db641a9c13fcb632b338b691e05b2

171. Peyrin-Biroulet L., « Histoire naturelle de la maladie de Crohn », [En ligne], in Post'U, 2011, P.105-114. Format PDF, disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/histoire-naturelle-de-la-maladie-de-crohn.pdf>

172. Dalibon P. « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes ». [En ligne]. Actualités pharmaceutiques. (2015), Vol. 54, n°. 545, P. 20-24. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S0515370015000415/1-s2.0-S0515370015000415-main.pdf?_tid=5f58b388-7a87-11e5-ad88-00000aacb360&acdnat=1445715934_b2e1defee982c272785298d7a89d487a

173. Boudiaf M., et al. « Complications abdominales de la Maladie de Crohn :

aspect TDM ». [En ligne]. Journal de radiologie. (2000), Vol. 81, n°. 1, P.11-18. Format PDF, disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/122805/index.pdf>.

174. Shih I-L., et al. « Intraobserver and interobserver agreement for identifying extraluminal manifestations of Crohn's disease with magnetic resonance enterography ». [En ligne]. Advances in Digestive Medicine. (2015), In Press, Corrected Proof. Format PDF, disponible sur : http://ac.els-cdn.com/S2351979715000997/1-s2.0-S2351979715000997-main.pdf?_tid=3c7f6266-92bb-11e5-a557-00000aacb362&acdnt=1448377037_879ab66a6ab50e2500b949141fed4a7c

175. Gómez-Senent S., et al. « Enterocutaneous fistulas and Crohn's disease: Clinical characteristics and response to treatment ». [En ligne]. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. (2013), Vol. 105, n°. 1, P. 3-6. Format PDF, disponible sur : <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n1/original1.pdf>.

176. Staumont G. « Prise en charge d'une localisation ano-périnéale (LAP) de Crohn à sa phase aiguë ». [en ligne], in Post'U, (2010), P. 9-20. Format PDF, disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/564.pdf>.

177. Amiot A., et al. « Crohn's disease recurrence after total proctocolectomy with definitive ileostomy ». [En ligne]. Digestive and Liver Disease. (2011), Vol. 43, P. 698-702. Format PDF, disponible sur : <http://ac.els-cdn.com/S1590865811000831/1-s2.0-S1590865811000831->

main.pdf?_tid=67f14d24-983d-11e5-8cf6-132

00000aacb361&acdnt=1448982701_dd0528bf83f0ee54493dad6ecf66b0ef

178.Galandiuk S., et al. « Perianal Crohn Disease ». [En ligne]. Annals of Surgery. (2005),Vol. 241, n°. 5, P. 796-802. Format PDF, disponible sur :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1357134/pdf/20050500s00013p796.pdf>.

179.Wallenhorst T, Brochard C, Le Balch E, Bodere A, Garros A, Merlini-l'Heritier A, et al. Anal ulcerations in Crohn's disease: Natural history in the era of biological therapy. Dig Liver Dis. 2017.

180.Ingle S.B., Loftus Jr E.V. « The natural history of perianal Crohn's disease ». [En ligne]. Digestive and Liver Disease. (2007), Vol. 39, n°. 10, P. 963-969. Format PDF, disponible

sur:<http://ezproxy.um5.ac.ma:2060/science/article/pii/S159086580700463X>

181.Arcos-Machancoses J.V., et al. « Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease ». [En ligne]. An Pediatr (Barc). (2015), Vol. 82, n° 4, P. 247-254. Format PDF, disponible sur : [http://ac.els-](http://ac.els-cdn.com/S2341287915000435/1-s2.0-S2341287915000435-main.pdf?_tid=51ba2bd8-6d9b-11e5-b1a9-00000aab0f6c&acdnt=1444295136_d5eb0596265a3e4da346f6eb40ae4097)

[cdn.com/S2341287915000435/1-s2.0-S2341287915000435-](http://ac.els-cdn.com/S2341287915000435/1-s2.0-S2341287915000435-main.pdf?_tid=51ba2bd8-6d9b-11e5-b1a9-00000aab0f6c&acdnt=1444295136_d5eb0596265a3e4da346f6eb40ae4097)

[main.pdf?_tid=51ba2bd8-6d9b-11e5-b1a9-](http://ac.els-cdn.com/S2341287915000435/1-s2.0-S2341287915000435-main.pdf?_tid=51ba2bd8-6d9b-11e5-b1a9-00000aab0f6c&acdnt=1444295136_d5eb0596265a3e4da346f6eb40ae4097)

[00000aab0f6c&acdnt=1444295136_d5eb0596265a3e4da346f6eb40ae4097](http://ac.els-cdn.com/S2341287915000435/1-s2.0-S2341287915000435-main.pdf?_tid=51ba2bd8-6d9b-11e5-b1a9-00000aab0f6c&acdnt=1444295136_d5eb0596265a3e4da346f6eb40ae4097).