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

ANNEE: 2014 *THESE N°:37*

L'INTÉRÊT DE LA CALPROTECTINE ET DE L'ALPHA-1-ANTITRYPSINE DANS LE DIAGNOSTIC DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :……..

PAR
Mlle.Meriem KINANI
Née le 31 MARS 1986 à EL JADIDA

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales- biomarqueurs fécaux- alpha 1 antitrypsine-la calprotectine fécale- diagnostic

MEMBRES DE JURY

Mr. A.AOURAGH **PRESIDENT**
Professeur de Gastro-entérologie

Mr. B.E. LMIMOUNI **RAPPORTEUR**
Professeur de Parasitologie

Mme. R. AFIFI
Professeur de Gastro-entérologie

Mr. I. LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie

Mr. H.T.CHTATA
Professeur de Chirurgie Vasculaire Périphérique

JUGES

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

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopéd
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétı
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstét
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique

Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologi
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. MANSOURI Aziz*	Radiothérapie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie

Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie

Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disposition)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanima

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculair
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Drissi*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-ENT2ROLOGIE
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT
Bibliothèque

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

Enseignants Militaires

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines

Dédicaces

Je dédie cette Thèse…

À la mémoire de mes chers parents

Mohammed KINANI et Ghita FELLAOUI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie. Vous m'avez toujours fait preuve d'affection. Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour vos dévouements, vous êtes toujours présents dans mon esprit et dans mon cœur. Aussi dans ce moment de joie, vous avez toutes mes pensées.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Que Dieu vous garde dans son vaste paradis.

À la mémoire de mes grands parents

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis

À ma chère grand-mère maternelle

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes chers et adorables frères et sœurs

Vous n'avez cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de succès, de joie, de réussite et de sérénité. Et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À ma grande famille

Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Je vous remercie pour vos encouragements et je vous souhaite bonheur, santé et prospérité à vous

Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

À mes chèr(e)s ami(e)s

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Remerciements

À DIEU

Je remercie le bon Dieu tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'achever cette thèse, je lui rends grâce, et je lui demande de m'aider à devenir une bonne pharmacienne pour ma famille, mes amis et mes patients

À notre Maître et Président de thèse

Monsieur Le Professeur Aziz AOURAGH

Professeur de GASTRO-ENTÉROLOGIE

Vous nous avez honorablement, fait preuve de votre qualité de maître, en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Nous avons, pendant longtemps, bénéficié de votre savoir, votre manière d'enseignement et votre bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

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

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de PARASITOLOGIE

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

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

À Notre Maître et Juge de thèse

Madame Le Professeur Rajaâ AFIFI

Professeur de GASTRO-ENTÉROLOGIE

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

Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés de notre analyse, vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.

Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.

À notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Idriss LAHLOU AMINE

Professeur de MICROBIOLOGIE

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.

Nous restons très émues par l'amabilité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillies.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre grand respect et ma profonde admiration.

À notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Hassan Taoufiq CHTATA

Professeur de CHIRURGIE VASCULAIRE PÉRIPHÉRIQUE

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous avons été très touchées par l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé.

Vos qualités professionnelles et humaines, votre ardeur et lucide compréhension sont pour nous un exemple à suivre.

Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de notre respect et de notre grande reconnaissance.

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction **1**
I.La physiologie du tube digestif **4**
I.1.Le tube digestif **5**
I.1.1- Structure générale de la paroi du tube digestif **6**
I.1.2- Contrôle de la digestion **8**
I.1.3- Immunité intestinale **10**
I.1.4- la motricité intestinale **17**
II.Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales **19**
II.1- Historique **20**
II.2-Epidémiologie **21**
II.3- Etiologie **24**
II.4- Anatomopathologie des MICI **33**
II.5- Symptomatologie des MICI **37**
III.Diagnostic de MICI : l'intérêt de la calprotectine et de l'alpha-1-antitrypsine **40**
III.1- diagnostic de MICI par la calprotectine et l'alpha-1-antitrypsine **41**
III.1.1-Marqueurs fécaux dans les MICI **41**
III.1.1.1- La calprotectine fécale **42**
III.1.2.2- l'alpha-1- antitrypsine **58**
III.2- autres marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de MICI **67**
III.3- l'imagerie médicale **71**
III.4- Diagnostic différentiel **75**
III.5- Evolution et pronostic des MICI **76**
IV. Prise en charge des MICI et conseils à l'officine : le pharmacien face aux MICI **78**
IV.1- Prise en charge médicamenteuse et chirurgicale des MICI **79**
IV.2- Prise en charge officinale de MICI **82**
Conclusion **95**
Résumés **97**
Références Bibliographiques **101**

Liste des abréviations

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MC: Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite Hémorragique

CF : Calprotectine Fécale

AAT : Alpha-1-antitrypsine

pH: Potentiel Hydronium

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

CCK : Cholecystokinine

GTP : Glucose Insulinotropie Peptide

GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue

IgA: Immunoglobuline A

MALT: Mucous Associated Lymphoid Tissue

BALT: Bronchus Associated Lymphoid Tissue

CD : Cellules Dendritiques

NK : Cellules Natural Killer

BEI : La Barrière Épithéliale Intestinale

CGE : Cellules Gliales Entériques

PGDS : Prostaglandine D synthase

IEL : Lymphocytes T Intraépithéliaux

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité

Gène NOD2 : Protéine contenant le domaine oligomérisationde nucléotides de liaison 2

CARD 15 : Caspase Recruitment Domain-containing protein 15

HLA : Human leukocyte antigen

VS: la Vitesse de Sédimentation

CRP : Proteine C réactive

ASCA : Anticorps Anti-Saccharomyces Cerevisiæ

pANCA : Anticorps Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

TMB : Tétramethylbenzidine

CLAT : Clairance de l'Alpha-1-Antitrypsine

Ac: Anticorps

IC: Immunocomplexe

Ag: Antigène

IS: Iimmunosérum

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

TNF-α: Tumor Necrosis Factor α

EPX : Eosinophil protéine X

TDM : Tomodensitométrie

CTE : CT entéro

IRM: Imagerie par résonance magnétique

CDEIS: Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

5-ASA: acide 5-aminosalicylique

TMPT: thiopurine s-methyl transferase

SNO : Suppléments Nutritionnels Oraux

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

DHA : Acide Docosapentaénoïde

PEG *:* Polyéthylène Glycol

Listes des figures

Figure 1 : Structure fondamentale de tube digestif **7**

Figure 2 : Système nerveux entérique **9**

Figure 3 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin GALT **14**

Figure 4 : Organisation fonctionnelle schématique du tissu lymphoïde associé au tube digestif **16**

Figure 5 : Homéostasie intestinale **17**

Figure 6 : Prévalence des MICI dans le monde.....**22**

Figure 7 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn.....**26**

Figure 8 : Impact de l'inactivation de NOD2 dans la lumière intestinale.....**27**

Figure 9 : Impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI.....**30**

Figure 10 : Localisation des atteintes intestinales dans la MC et la RCH.....**33**

Figure 11 : Schéma représente les signes de gravité d'une poussée aigue grave.....**36**

Figure 12 : Interprétation des valeurs de la CF utilisées dans le diagnostic des MICI **45**

Figure 13 : Principe de dosage de la calprotectine par méthode ELISA de type sandwich (Exemple test Calpro*).....**52**

Figure 14 : Photo d'une plaquette demicrotitration **53**

Figure 15 : Photo d'un module de test immunologique à flux latéral de dosage de la calprotectine **55**

Figure 16 : Exemple de lecture d'un test unitaire de la calprotectine **56**

Figure 17 : Mécanisme, orientation clinique et diagnostic positif de gastroentéropathie exsudative.....**60**

Figure 18 : La courbe d'heidel Berger c'est la courbe de précipitation de complexe d'Ag-Ac.....**63**

Figure 19 : Schéma de principe de dosage par immunodiffusion radiale **65**

Figure 20 : Aspects endoscopiques de la rectocolite hémorragique **73**

Figure 21 : Aspects endoscopiques de la maladie de Crohn.....**73**

Figure 22 : Biothérapies anti-TNFα **81**

Liste des Tableaux

Tableau I : Les manifestations et les complications extra-intestinales dans les MICI **38**
Tableau II : Les avantages et les inconvénients du test unitaire de la calprotectine **57**
Tableau III : Normes de la CF selon l'âge et les situations influençant son dosage.....**58**
Tableau IV : Régime sans résidu, aliments défendus et aliments autorisés **89**

INTRODUCTION

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections inflammatoires cryptogéniques récidivantes qui affectent les patients à de plus en plus jeunes âges. Elles comprennent trois entités : la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH), et les colites indéterminées, regroupées sous le même cadre nosologique vu la présence de plusieurs traits communs (épidémiologiques, évolutifs et thérapeutiques), en les distinguant par idiopathique et une inflammation chronique du tube digestif.

La MC a la particularité d'atteindre tous les segments du tube digestif, mais touche surtout l'iléon terminal, le côlon et l'anus. La RCH quant à elle atteint constamment le rectum avec ou sans atteinte anale et s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, respectant le grêle. Donc les MICI sont un groupe hétérogène de maladies, pas toujours facile à diagnostiquer, et les critères de diagnostic ne sont pas toujours uniformes. Ce diagnostic est d'une actualité intemporelle qui est basé sur une présentation clinique, sur des marqueurs sériques, des examens endoscopiques et histologiques. Toutefois, les marqueurs sériques ne sont pas spécifiques du compartiment intestinal. D'un autre côté, la coloscopie avec biopsies, examen considéré comme étant le gold standard dans l'appréciation de l'inflammation intestinale, ne peut être réalisée sans restriction du fait de son caractère invasif, contraignant et onéreux. De plus, au cours des MICI, les lésions peuvent être inaccessibles à l'endoscopie conventionnelle.

C'est à partir de ces limites qu'est née l'idée de recourir à des marqueurs fécaux au cours des MICI. Cette idée est d'autant plus intéressante que l'accès aux selles est facile chez ces patients et que ce genre de marqueur pourrait refléter directement l'état de la muqueuse intestinale dont elle serait l'origine et dans ce cadre on peut poser la question suivante pour quel rôle intervient la calprotectine et l'alpha-1-antitrypsine dans le diagnostic de MICI ?

L'utilisation de la calprotectine fécale (CF) comme un test de dépistage prometteur, simple, non invasif, et pas cher pour faire un diagnostic présomptif de maladie inflammatoire de l'intestin aiderait à détecter la maladie de MICI active et de rechute clinique, utiliser aussi dans le suivi de la réponse au traitement à la fois chez les adultes et les enfants. En notant que

la calprotectine est une protéine majeure dans le cytosol des cellules inflammatoires et qui est présent à la fois dans le sérum sanguin et les matières fécales. Sa concentration augmente considérablement au cours des MICI. Son évaluation semble être un test de dépistage sélection des patients nécessitant d'autres diagnostics invasifs comme l'endoscopie.

La mesure de l'Alpha-1-antitrypsine (AAT) qui est un inhibiteur de la protéase et présent dans le sérum humain et qui est au même temps un indicateur important de la perte des protéines intestinales dans les fèces et qui semble très utile dans la mesure de l'activité intestinale des MICI, sa forte concentration dans les matières fécales indique la présence d'une entéropathie exsudative qui peut être à l'origine d'une maladie inflammatoire chronique intestinale.

On tolère l'utilisation de ces deux tests qui sont simples et fiables dans le diagnostic et le suivi des MICI. Ces marqueurs sont faciles à réaliser, acceptable pour les patients et les travailleurs de la santé, économique, idéalement non-invasive.

Dans cet aperçu, on souhaitera :

- dans un premier temps présenter quelques points essentiels sur la physiologie de tube digestif.
- la deuxième partie on décrira la pathologie c'est-à-dire les deux types majeurs des Maladies inflammatoires chroniques intestinales (épidémiologie, étiologie, anatomopathologie, symptomatologie)
- la troisième partie permettra de faire le point sur le diagnostic de MICI en expliquant l'intérêt de la calprotectine et de l'alpha-1-antitrypsine.
- Enfin la quatrième partie, on abordera la prise en charge de MICI et les conseils donnés à l'officine par le pharmacien aux patients atteints cette pathologie dans le cadre d'optimisation de la prise en charge officinale des MICI.

Objectif du travail :

Intégrer l'exploration biologique du tube digestif par la réalisation des tests de diagnostic évaluant l'excrétion fécale de la calprotectine et de l'α-1-antitrypsine dans le diagnostic de MICI notamment la MC et la RCH avant d'entamer l'utilisation d'un nombre élevé de procédures endoscopiques inutiles en déterminant les principales caractéristiques de la calprotectine fécale et l'alpha-1-antitrypsine, les principales techniques de leurs quantifications, leur place en tant qu'aux marqueurs non invasifs de l'inflammation intestinale en général et en particulier au cours des MICI.

PHYSIOLOGIE
DE TUBE
DIGESTIF

I .la physiologie de tube digestif :

I.1. Le tube digestif :

L'organisme a besoin d'apport énergétique constant : en ingérant des aliments qui deviennent par la suite des nutriments, utilisables en tant que substrat énergétique. Pour ce faire, toute une transformation est nécessaire : transformer d'abord physiquement les aliments avec les dents et l'estomac puis transformer les lipides, les glucides et les protéines en des composants plus simples, par l'action de la salive, et de l'acide gastrique. La dernière étape sera l'absorption par des mécanismes complexes: transformation en nutriments et passage dans la circulation sanguine et lymphatique afin d'alimenter tous les organes. Ces substrats seront utilisés comme énergie **[1].**

Le processus digestif se compose de :

- l'ingestion.
- la propulsion : déglutition et péristaltisme (action mécanique par contraction).
- la digestion mécanique : mastication, pétrissage et segmentation.
- la digestion chimique : les sécrétions digestives exocrines qui forment les sucs digestifs et se déversent dans le milieu extracorporel.
- l'absorption des nutriments.
- la défécation : évacuation des déchets.

Concernant la motilité gastro-intestinale, on trouve 4 mouvements qui sont reproduits le long du tube digestif : le péristaltisme correspond littéralement à la contraction de certains organes creux entrainant des mouvements de leur contenu. Il s'agit donc de zones de constrictions qui se déplacent dans un sens unique suivis en aval de zones de relaxations. Ce sens unique n'est pas exclusif et dans certains segments, le déplacement se fait en sens inverse (en direction de la bouche).Le péristaltisme permet donc la progression des aliments, tout le long du tube digestif pendant leurs différentes transformations. Il est possible grâce à la contraction des fibres musculaires lisses circulaires de la paroi et se produit dans l'oesophage, l'intestin et le côlon.

Le deuxième mouvement mécanique est le brassage possible grâce aux fibres obliques présentent uniquement dans l'estomac, en plus des fibres musculaires lisses circulaires et

longitudinales. Il s'agit d'un mouvement pour mélanger les aliments aux sécrétions gastriques.

Il existe par la suite un mouvement de segmentation. Ce mouvement est retrouvé uniquement dans l'intestin grêle en plus du péristaltisme. En effet, il s'agit d'une contraction des muscles lisses suivis d'une relaxation au même endroit par intervalle. Le but ici est de favoriser le mélange du chyme avec les sels biliaires, digestifs et pancréatiques et également de favoriser le contact entre la paroi et les aliments.

Le dernier mouvement observé est le mouvement de masse qui consiste en de fortes contractions qui propulsent les matériaux résiduels le long du côlon sur des distances considérables. Il permet l'expulsion des selles **[2]**.

I.1.1- Structure générale de la paroi du tube digestif :

Le tube digestif est constitué de 5 tuniques concentriques qui sont à partir de la lumière : la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse puis une tunique conjonctive externe (Figure 1).

a) La muqueuse

Comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion. Le chorion contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes. Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption.

b) La musculaire-muqueuse

Est constituée d'une mince couche de tissu musculaire lisse ; elle est absente aux extrémités du tube (1/3 supérieur de l'oesophage et canal anal).

c) La sous-muqueuse

Est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner (ou « plexus sous-muqueux de Meissner ») ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse.

d) La musculeuse

A une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse : circulaire interne et longitudinale externe. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach (ou « plexus myentérique d'Auerbach »).

e) La tunique externe

Est soit un adventice, soit une séreuse. Aux extrémités du tube digestif la tunique externe est constituée par tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins ; on lui donne le nom d'adventice. Entre ces deux extrémités, la tunique externe comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple (mésothélium), constituant ainsi le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale. On lui donne le nom de séreuse.

Sur le plan anatomique, le tube digestif proprement dit comporte successivement l'oesophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) puis le gros intestin (cæcum, appendice, côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde) puis le rectum.

En fonction des localisations, on peut constater des particularités histologiques propres à chaque étage du tube digestif **[3]**.

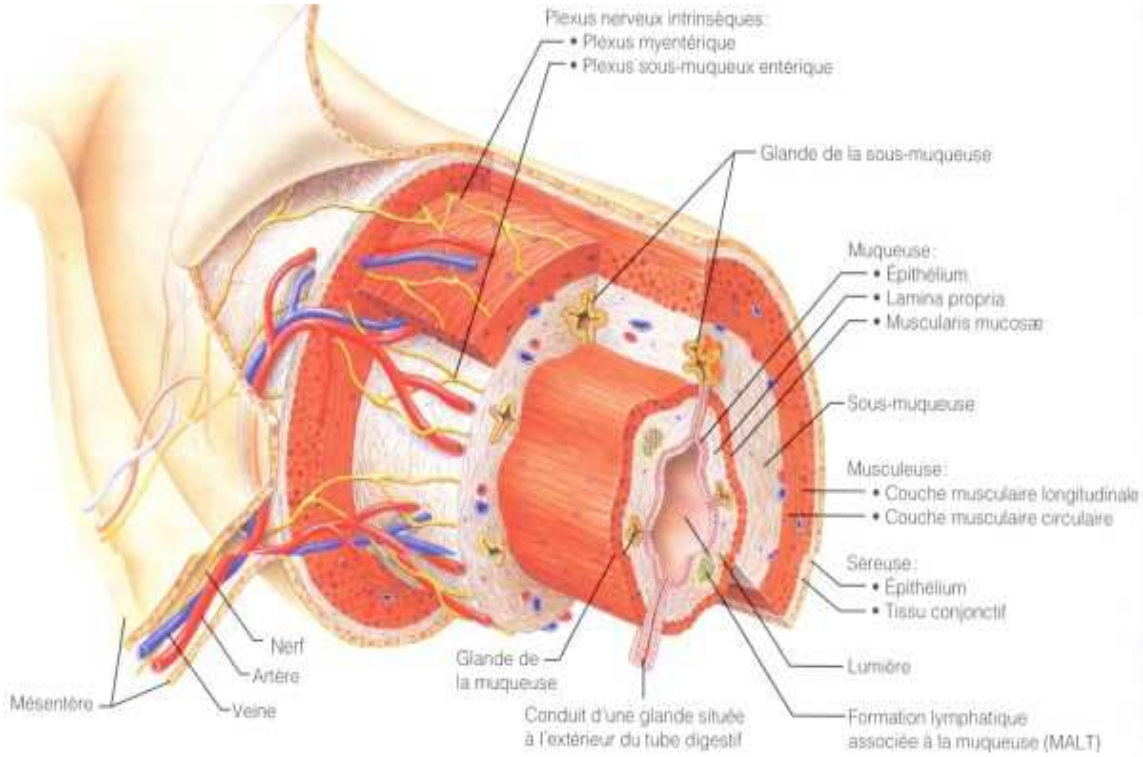


Figure 1 : Structure fondamentale de tube digestif [2]

I.1.2. Contrôle de la digestion :

I.1.2.1-Système nerveux autonome:

Le système digestif possède un système nerveux intrinsèque appelé le système entérique. **[2]**

Il se divise en deux plexus ganglionnaires qui s'etendent sur toute la longueur du tube digestif :

-Plexus myenterique (Plexus d'Auerback) : il se trouve au niveau de la musculeuse entre ses deux couches musculaires : il se situe donc entre la couche longitudinale et la couche circulaire. Ce plexus est surtout responsable du contrôle moteur (induit par la musculeuse).

- Plexus sous muqueux entérique (Plexus de Meissner) : il se trouve au niveau de la sous muqueuse, entre la muqueuse et la couche de cellules circulaires de la musculeuse. Ce plexus est surtout responsable du débit sanguin local et contrôle l'activité des glandes (sécrétion) et des muscles lisses (contraction) de la sous muqueuse.

Les fonctions sensitives, motrices et sécrétoires du tube digestif sont contrôlées par un dispositif nerveux installé dans sa paroi.

Le système nerveux entérique est organisé en un réseau ou plexus ganglionné où les ganglions contiennent les corps cellulaires des neurones entériques et les cellules de la glie. Les mailles de ce réseau représentent les axones des neurones qui réalisent un circuit complexe des projections locales. Elles reçoivent des afférences du système nerveux central modulant ses effets par des projections sympathiques et parasympathiques mais reste suffisamment autonome pour agir seul de façon coordonnée.

On décrit schématiquement deux niveaux pour ce système : le plexus sous-muqueux de Meissner et le plexus myentérique d'Auerbach localisé entre les deux couches de la musculeuse (Figure 2). Ces deux systèmes fonctionnent de manière tout à fait coordonnée **[3]**.

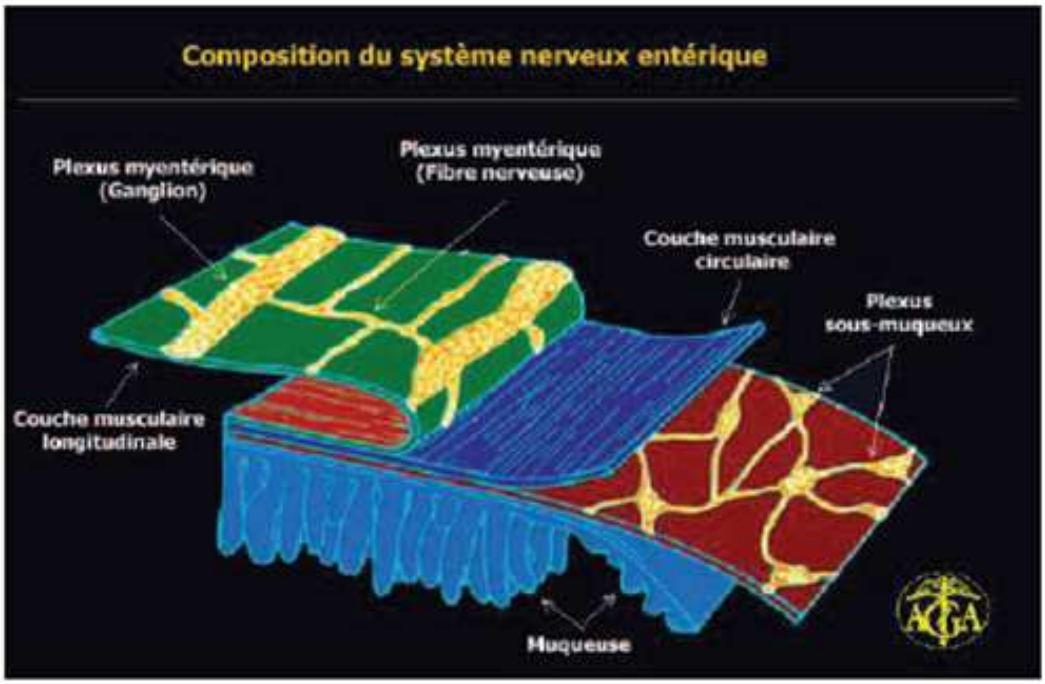


Figure 2 : Système nerveux entérique [3]

Le système nerveux entérique interagit avec le reste du système nerveux autonome grâce à sa connexion par le nerf vague mais fonctionne de manière indépendante. Les cellules sont organisées en réseau connectées les unes aux autres sans autre structure particulière : elles forment entre elles un tissu réticulaire.

Ce système entérique comporte environ deux cent millions de neurones sensitifs (mécano, thermo et chémorécepteurs) et de neurones effecteurs (moteurs ou glandulaires). Ce sont ces neurones effecteurs moteurs qui sont à l'origine des mouvements mécaniques et les neurones effecteurs glandulaires sont à l'origine des sécrétions exocrines, paracrines, autocrines et endocrines.

En réponse à des stimuli tels que l'étirement de la paroi (action des mécano-récepteurs), modification de l'osmolarité du contenu gastrique, de son pH ou de la présence de substrats ou de nutriments (chémorécepteurs), médié par les fibres afférentes sensitives, les neurones des plexus nerveux ont deux types de réflexes :

Tout d'abord les reflexes longs, qui passent par le système nerveux central grâce aux fibres efférentes motrices, peuvent être déclenchés par les chémo et les mécanorécepteurs ou par des

situations physiologiques telles que la vue, ou l'odeur de nourriture. Les fibres nerveuses efférentes transportent alors les influx nerveux du système nerveux parasympathique et sympathique par l'intermédiaire du nerf vague efférent pour envoyer les informations aux plexus entériques. Il en résulte une modification de sécrétion ou de contraction de l'organe cible. Le système nerveux parasympathique augmente les sécrétions et la motricité et le système nerveux sympathique les diminuent **[1]**.

De plus, les reflexes courts sont également possibles car les plexus myentériques et sous muqueux peuvent fonctionner de façon autonome et indépendante. Ainsi, on a une sorte de court circuit du système nerveux central permis grâce à la proximité des structures nerveuses.
Ce contrôle nerveux est responsable du contrôle neurocrine : sécrétions de médiateurs chimiques neuronaux (VIP (vasoactive intestinal peptide), somastatine, acétylcholine, histamine) par le motoneurone sécréteur. Ces médiateurs vont agir sur les cellules cibles afin de réguler les mouvements ou les sécrétions des cellules cibles.

I.1.2.2- Contrôle hormonal :

Lors de l'étirement des muqueuses, les cellules sécrétrices ont une activité endocrine (passage de l'hormone dans le sang) et paracrine (transmission de l'information a une cellule proche) et libèrent des hormones qui permettent la régulation des fonctions digestives.
Gastrine, CCK (cholecystokinine), secretine, GTP (glucose insulinotropie peptide).

I.1.3. Immunité intestinale :

La surface intérieure du tube digestif bordant la lumière intestinale est d'environ 100 m^2 et doit être dotée d'un système immunitaire très efficace. Ainsi, les constituants salivaires et le lysozyme empêchent la pénétration de germes. Le suc gastrique a lui, une action bactéricide.
Le tube digestif possède également son propre tissu lymphatique immunocompétent comprenant des lymphocytes et des plasmocytes répartis dans l'épithélium (lymphocytes T intra-épithéliaux) et le tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous muqueuse des parois intestinales et coliques **[1]**.

Ainsi, ce tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) comporte à la fois des follicules lymphoïdes isolés et des cellules lymphoïdes (lymphocytes B, T et plasmocytes sécreteurs d'IgA), mais aussi des agrégats de follicules : les

amygdales, l'appendice iléocoecale et les plaques de Peyer, ces derniers siègent au niveau de la lamina propria de la muqueuse, partie terminale de l'iléon.

Le GALT n'est qu'une localisation particulière du tissu lymphoïde associe aux muqueuses (Mucous Associated Lymphoid Tissue ou MALT) qui s'observe aussi dans la muqueuse des voies respiratoires (Bronchus Associated Lymphoid Tissue ou BALT), urinaires et génitales ainsi que dans les glandes lacrymales, salivaires et mammaires.

Le mécanisme de défense est enclenche avec la présence d'antigènes intraluminaux tels que des substances étrangères antigéniques, toxines, ou des micro-organismes : parasites, bactéries, virus. Le système immunitaire doit discriminer des antigènes commensaux (flore bactérienne naturelle, antigènes alimentaires) et des antigènes pathogènes. La réponse immune intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique appelée tolérance orale.

La réponse immune est un phénomène complexe dont la finalité est la défense de l'organisme.

On distingue : la réponse innée qui est immédiate et non spécifique et la réponse acquise qui est spécifique **[1].**

L'immunité innée est assurée par les monocytes-macrophages, cellules dendritiques (CD), cellules natural killer (NK) et polynucléaires neutrophiles. Ce sont les sentinelles del'organisme. Ainsi, grâce à l'activité phagocytaire des CD, et surtout des macrophages, les organismes étrangers à l'hôte sont phagocytes et détruits. Parmi l'immunité acquise, on distingue l'immunité humorale (production d'anticorps) et l'immunité à médiation cellulaire.

L'immunité humorale est assurée par les anticorps, produits par les cellules B. L'immunité cellulaire est assurée par les lymphocytes T sensibilises, qui agissent localement au contact de l'antigène, par cytotoxicité ou libération de médiateurs non spécifiques, les lymphokines.

La production d'anticorps et l'immunité à médiation cellulaire sont induites par des déterminants antigéniques (antigènes T-dépendants) proches mais non identiques. Il existe aussi des antigènes qui induisent uniquement la production des anticorps par les cellules B sans activation des lymphocytes T (antigènes T-indépendants).

I.1.3.1- La barrière épithéliale

La barrière épithéliale intestinale (BEI) est formée d'une monocouche de cellules épithéliales intestinale tapissant l'ensemble du tube digestif dont la surface déployée est équivalente à celle d'un terrain de football. Elle est entièrement renouvelée en 3-5 jours **[4]**. L'épithélium intestinal humain est représenté par 300m^2 de muqueuse et correspond ainsi à la plus grande surface du corps constamment exposée à des substances environnementales, à des nutriments et des microorganismes **[5]**.

Cette véritable « peau » de notre intestin doit à la fois absorber les nutriments mais aussi se protéger des agents pathogènes ou toxiques et avoir une capacité de réparation importante. Le microenvironnement (flore, fibroblastes, cellules immunitaires) de la BEI joue un rôle majeur dans la régulation de ces fonctions. On note qu'il y a une similarité non seulement organisationnelle mais fonctionnelle entre la régulation de la BEI par les cellules gliales entériques (CGE) et celle réalisée par les astrocytes du système nerveux central dans le contrôle de la barrière hémato-encephaliques. En particulier les CGE favorisaient le renforcement de la BEI et la protégeait de l'agression par des pathogènes et favorisaient la réparation de la BEI et contrôlaient la prolilfération des cellules épithéliales intestinales. Les médiateurs spécifiques responsables de ces effets ont été identifiés ainsi que les mécanismes impliqués.

On note qu'au niveau de cette barrière s'effectue la synthèse de peptides anti-microbiens **:** plusieurs familles (défensines, cathelicidines ou calprotectines). Leur fonction est la lyse de la membrane bactérienne et ils ont un rôle dans le contrôle de la densité de la flore commensale.

Les cellules de la surface de la muqueuse sont essentielles pour limiter l'invasion bactérienne des tissus intestinaux et préserver l'ignorance du système immunitaire systémique envers les symbiotes. De plus, les réponses immunitaires sous épithéliales à la flore microbienne vont également être importantes car elles ont notamment un impact sur les interactions bactéries-muqueuses du côté luminal de la barrière épithéliale **[6].** Ces divers mécanismes sont notamment mis en évidence lors de maladies inflammatoires de l'intestin. Dans ce cas, le contrôle des réponses immunitaires vis-à-vis des micro-organismes n'existe plus, on assiste alors à une inflammation chronique au niveau de l'intestin **[7]**.

On note que les modifications de l'expression des cellules gliales PGDS (prostaglandine D synthase) peuvent modifier les fonctions de la barrière épithéliale intestinale et être impliqué dans le développement de pathologies telles que le cancer ou les maladies inflammatoires de l'intestin **[8]**.

I.1.3.2-la réponse acquise :

L'intestin est le premier organe immunitaire de l'organisme : 60 à 70 % de la totalité des cellules lymphoïdes sont contenues dans la muqueuse intestinale.

Une de ses principales fonctions, après ses fonctions digestives et d'assimilation est d'exercer une barrière de protection, en arrêtant ou en éliminant des éléments pathogènes (bactéries, virus, parasites…).Le système immunitaire intestinal est appelé GALT (Gut Associated Lymphoïd Tissue). C'est au sein du GALT que s'organise la majeure partie de la réponse immunitaire. On note que dans le système digestif au niveau du grêle, le GALT (Figure 3) peut être divisé en :

- lymphocytes diffus éparpilles à travers l'épithélium et la lamina propria.
- Sites organisés tels que les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques drainants (les ganglions mésentériques) et des follicules lymphoïdes individuels.
- Au niveau colique, présence de lymphocytes diffus et de nombreux follicules lymphoïdes individuels.

Ces systèmes permettent de générer une réponse immunitaire adaptative.

- La réponse humorale :

Les cellules M « membraneuses », sont situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer et permettent d'endocyter les antigènes.

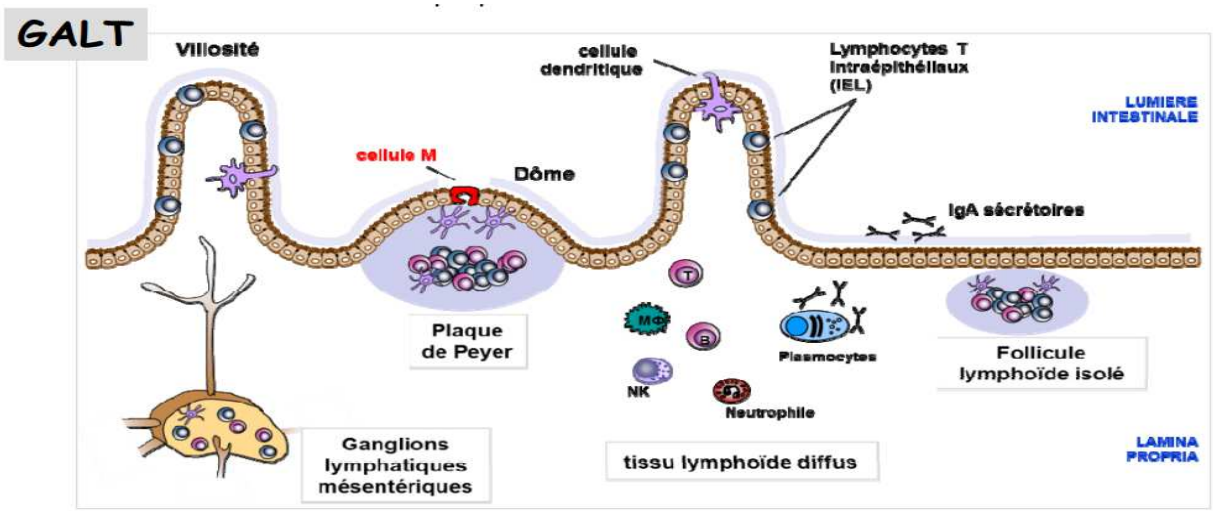


Figure 3 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin GALT [9]

Par la suite, ces cellules M transfèrent l'antigène aux cellules présentatrices d'antigénes (cellules dendritiques) qui le présentent à leur tour aux lymphocytes B et T afin de les activer.

A la surface du Lymphocytes B, l'interaction entre l'antigène et les immunoglobulines de membrane constituant le récepteur des cellules B (BCR) détermine sa maturation en plasmocyte,spécialise dans la sécrétion d'anticorps. Parmi les anticorps, on distingue cinq classes d'anticorps (IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE). Un deuxième groupe de stimuli pour la maturation des lymphocytes B vient des cellules T, il comporte la sécrétion de l'interleukine2, 4 et 5. Les lymphocytes B vont ensuite migrer au niveau des ganglions mésentériques pour subir une expansion clonale. Ils reviennent ensuite par « homing » par la voie sanguine et sécrètent des IgA (anticorps qui se trouvent au niveau des muqueuses et des sécrétions). Les IgA doivent alors traverser les entérocytes grâce au composant sécrétoire et atteindre la lumière intestinale où ils localiseront l'antigène afin de l'éliminer avec l'aide de la réponse T cytotoxique et des macrophages.

I.1.3.3- La réponse innée dans les muqueuses :

L'immunité innée joue également un grand rôle au niveau des muqueuses. Il peut s'agir d'un rôle purement physique, comme l'effet-barrière de l'étanchéité des épithéliums ou l'effet "chasse" des sécrétions muqueuses comme la salive. Ces sécrétions sont également riches en molécules antiseptiques protectrices comme le lysozyme, la lactoferrine ou les défensines. Les flores saprophytes peuvent aussi être considérées comme participant à cette immunité innée.

Les cellules de l'immunité innée, comme les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes sont également facilement sollicitées. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. Les macrophages et les cellules dendritiques participent également activement à la protection de ce tissu, tout en jouant leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes.

Les lymphocytes T intraépithéliaux ou IEL (Intra-Epithelial Lymphocytes) sont des cellules particulières des muqueuses, intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité cognitive et essentiellement localisées dans l'intestin (Figure 4). Comme leur nom l'indique, elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ 1 IEL toutes les 10 cellules épithéliales. Les lymphocytes intraépithéliaux possèdent des fonctions inductrices et interviennent dans la modulation de la réponse immunitaire locale en sécrétant un grand nombre de cytokines Th1 et Th2 **[10].** Aussi doués de propriétés cytotoxiques, ils semblent jouer un rôle de surveillance. Lorsque les cellules épithéliales intestinales, en constant renouvellement, passent au-dessus de ces IEL dans leur mouvement vers le sommet des villosités intestinales. Les cellules infectées par un virus ou tumorales, dont les molécules CMH de classe I présentant des antigènes anormaux, peuvent alors être éliminées par les IEL.

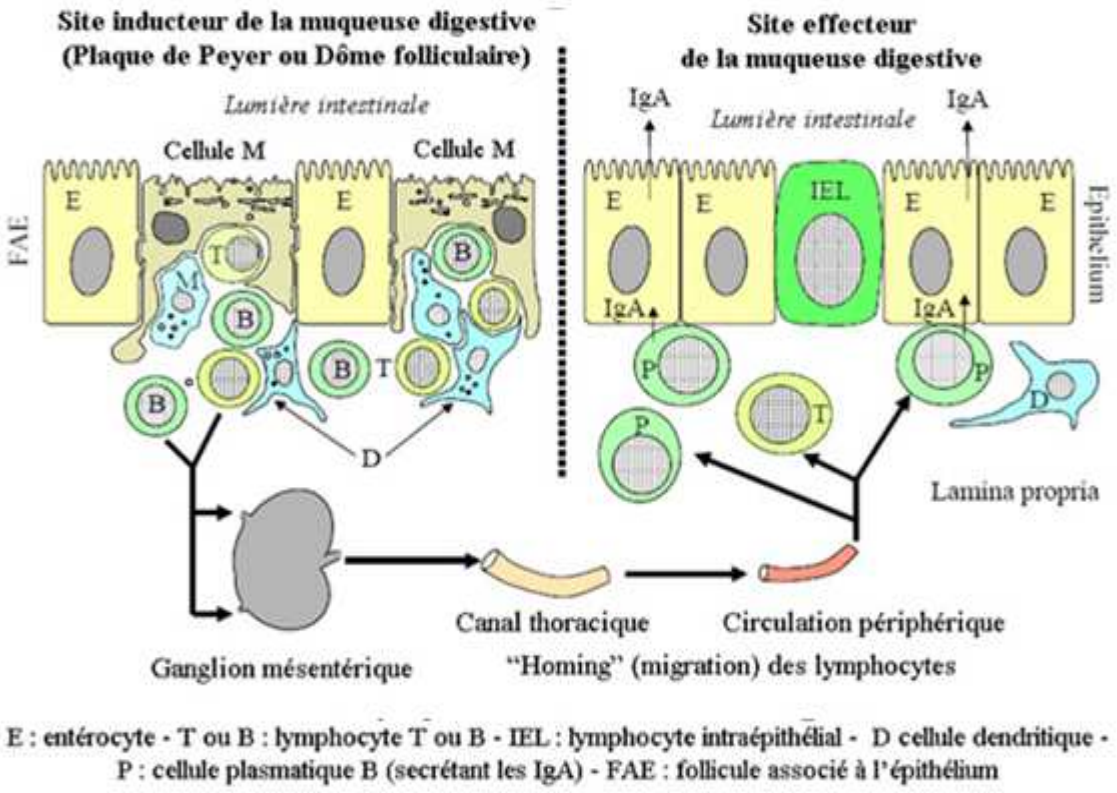


Figure 4 : Organisation fonctionnelle schématique du tissu lymphoïde associé au tube digestif [9]

Au niveau intestinal, il existe une homéostasie. En effet, en situation normale, les antigènes commensaux n'induisent pas de réponse immune forte. Il existe un équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs des cytokines (Figure 5). Ces dernières sont des glycoprotéines produites de manière inductive à la suite d'une stimulation antigénique, elles permettent la communication entre les cellules en se fixant sur des récepteurs de haute affinité à la surface de cellules cibles de l'organisme. Les cytokines peuvent être décrites comme les hormones du système immunitaire puisqu'elles interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules intervenant au cours de la réaction inflammatoire et des réponses immunitaires **[11].** Les lymphocytes Th sont les principales cellules productrices de cytokines, mais d'autres cellules en produisent également : les macrophages, les CPA, les fibroblastes les cellules de l'endothélium vasculaire, les cellules épithéliales.

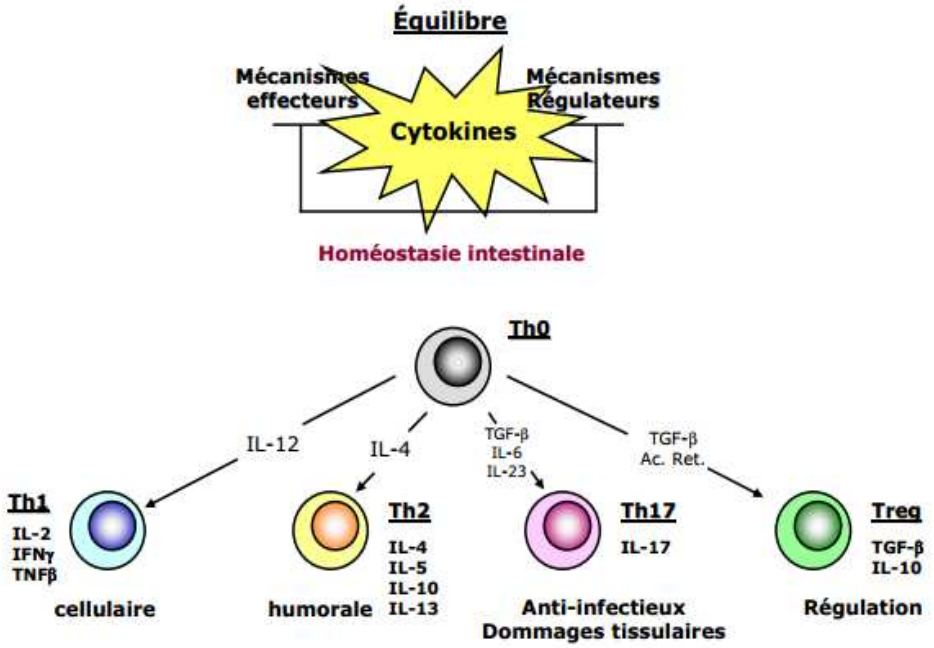


Figure 5 : Homéostasie intestinale [1]

Le système immunitaire intestinal se caractérise par des profils distincts decellules, de cytokines et de chimiokines. Il a des prédispositions à l'induction d'une tolérance dominée par une barrière physique douée d'une grande capacité de renouvellement, la sécrétion de peptides antimicrobiens et la production d'IgA.

Les organes du tube digestif comprennent : la bouche (mastication, insalivation, déglutition), l'estomac (digestion physique, mécanique et chimique), l'intestin (absorption), le côlon, le rectum et l'anus.

I.1.4. la motricité intestinale :

Sa motricité permet au côlon de terminer l'absorption de l'eau et des électrolytes contenus dans l'effluent iléal et de stocker les résidus de la digestion dans l'intervalle des exonérations. La motricité colique associe des variations de tonus et des contractions phasiques. Ces dernières sont essentiellement des contractions segmentaires survenant en courtes bouffées, espacées de longues périodes de repos moteur, notamment la nuit. Les phénomènes moteurs les mieux caractérisés sont cependant les contractions propagées de grande amplitude, qui surviennent essentiellement au réveil et en période postprandiale et qui propulsent le contenu colique vers l'aval. L'innervation intrinsèque (plexus myentérique et

sous-muqueux) et les cellules interstitielles de Cajal jouent un rôle initiateur de cette motricité. L'activité intrinsèque est modulée par le système nerveux extrinsèque, en particulier lors de la prise alimentaire qui est le principal stimulant de la motricité colique. Le rectum et l'appareil sphinctérien anal jouent un rôle essentiel dans l'évacuation contrôlée des résidus de la digestion **[12]**.La physiologie de l'appareil recto-sphinctérien implique des muscles à fonctionnement automatique ou à commande volontaire. Comme dans le côlon, existe un contrôle nerveux moteur assuré par des structures intrinsèque et extrinsèque (sympathique et parasympathique). Existe également une innervation sensitive qui joue un rôle majeur dans la continence.

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

II. Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales

II.1- Historique:

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

- Dès le deuxième siècle après Jésus-Christ : les MICI ont été décrites par les médecins grecs Sonarus et Aretaeus de Cappadocia.
- En 870 : le roi Alfred d'Angleterre (849-901) souffrait de douleurs abdominales de malaises et de diarrhées chroniques, attribués à l'époque à la sorcellerie ou un châtiment divin suite à ses infidélités, mais probablement dus à une MICI.
- Louis XIII (1601-1643) : mort après six semaines de coliques et vomissements, était vraisemblablement atteint de la maladie de Crohn.
- En 1612 : l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI.
- En 1913 : le Docteur T.K. Dalziel publia le résultat d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn **[13].**
- En 1932 : La maladie de Crohn a été décrite dans « Journal of the American Medical Association » par les Docteurs Burrill B. Crohn, L. Ginsberg et G.D. Oppenheimer comme iléite terminale. L'extension des lésions à d'autres segments du tube digestif a ensuite été rapportée et le nom de maladie de Crohn a été attribué à cette pathologie.

Quant à la rectocolite hémorragique, le premier cas décrit de cette maladie fut reporté par Sir Samuel dans « London Medical Times and Gazette» en 1859 suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement **[13]**.

II.2. Epidémiologie :

Au vue de la complexité de l'origine de ces maladies inflammatoires digestives, l'épidémiologie descriptive des MICI a apporté des informations importantes. Ainsi, au cours des dernières décennies, l'incidence de ces 2 pathologies s'est profondément modifiée selon un schéma propre à chacune de ces maladies, les rendant définitivement distinctes l'une de l'autre. Ces modifications sont apparues autant dans le temps que dans l'espace et l'hétérogénéité spatiale de leur incidence est un des principaux arguments pour une cause environnementale à l'origine de ces pathologies **[14]**.

L'épidémiologie descriptive est l'étude de l'incidence (nombre de nouveaux cas par an/10^5 habitants), de la prévalence (nombre total de cas/10^5 habitants à une période donnée) et de l'évolution dans le temps de ces deux paramètres d'une maladie donnée. Il apparait comme fondamental qu'une meilleure approche de l'épidémiologie descriptive des MICI pourra orienter vers des pistes étiologiques. Plusieurs études ont été menées sur les modifications récentes temporelles ou spatiales de l'incidence des MICI **[15].** Dans la majorité des études épidémiologiques, la rectocolite hémorragique (RCH) est légèrement plus fréquente que la maladie de Crohn (MC). Ces maladies sont nettement plus fréquentes dans les pays ayant un mode de vie qui «s'occidentalise» par rapport aux autres régions du monde comme les pays américano-européens.

Il est ainsi supposé que des facteurs environnementaux contribuent à la survenue des MICI. Alors qu'en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie (incluant la Chine) **[16],** l'incidence des MICI a longtemps été notée comme faible.

II.2.1- Répartition mondiale, Incidence et Prévalence des MICI dans le monde :

Les MICI sont des maladies relativement rares. La RCH est plus fréquente que la maladie de Crohn (MC). Dans les zones du monde comme le sud et le centre de l'Europe, l'Asie, l'Afrique, et l'Amérique latine, il a été rapporté une élévation croissante d'incidence et de prévalence soulignant le processus dynamique de l'évolution des MICI (Figure 6).

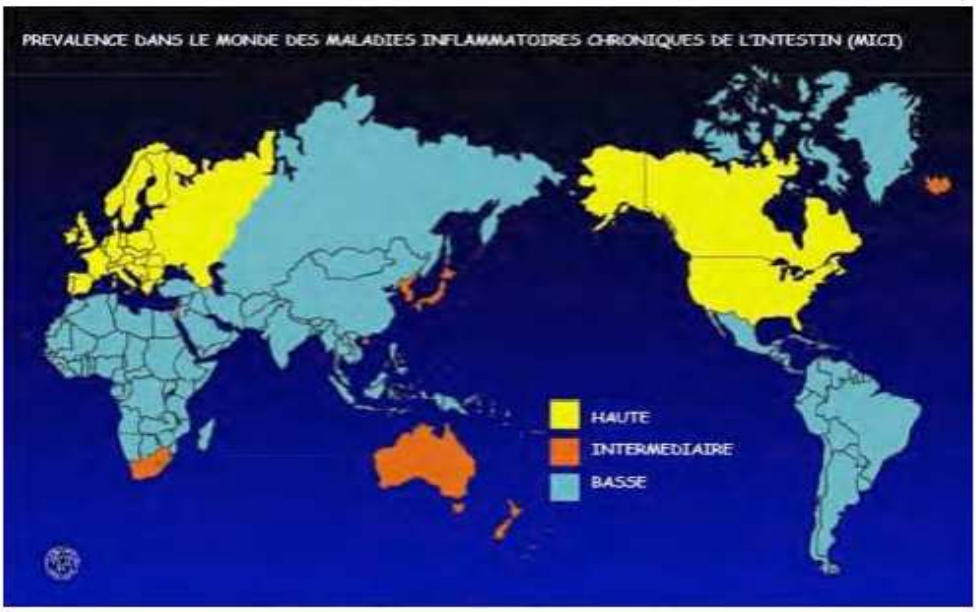


Figure 6: Prévalence des MICI dans le monde (Source ONU)

En Amérique du Nord, les taux d'incidence des MICI varient de 2.2 à 14,3 cas pour 100.000 personnes-années pour la RCH et de 3,1 à 14,6 cas pour 100.000 personne-année pour la MC. Alors que les taux de prévalence varient de 37 à 246 cas pour 100.000 personnes pour la RCH et de 26 à 199 cas pour 100.000 personnes-année pour la MC. Historiquement, les MICI étaient rares sur les autres continents, avec les exceptions d'Israël, d'Australie et de l'Afrique du Sud. Toutefois, l'incidence des MICI, en particulier la RCH, est en hausse dans plusieurs régions considérées de faible incidence, y compris le Japon, la Corée du Sud, le Singapour, le nord de l'Inde, et l'Amérique latine alors que la MC reste toujours rare dans ces régions **[17]**.

La fréquence de la MC est en hausse dans de nombreuses régions, mais l'incidence s'est stabilisée dans de nombreuses régions de haute incidence, comme la Scandinavie et le Minnesota (USA). Dans le comté d'Olmsted (USA), la prévalence de la MC a continué d'augmenter en dépit d'une stabilité d'incidence, probablement en raison de l'espérance de vie des patients atteints de MC et peut-être dans la migration des patients. De même, l'incidence de la rectocolite hémorragique, pour la plupart s'est stabilisée au niveau des régions de haute incidence. Par ailleurs, elle a continué d'augmenter dans les zones initialement considérées de faible incidence **[17].**

Dans la RCH, les lésions touchent toujours le rectum et s'étendent de manière rétrograde en remontant vers le côlon. On distingue les RCH distales à l'origine de rectites (40 %) et de recto-sigmoïdites (30 %), les RCH qui atteignent l'angle droit (15 %) et les RCH pancolites localisées au niveau du rectum et sur la totalité du côlon. Les lésions sont homogènes, continues, sans laisser de territoires sains et restreintes à la muqueuse et à la sous muqueuse du tissu digestif. La limite de ces lésions est généralement bien nette **[18]**.

En revanche, la MC peut concerner tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus). Néanmoins, les lésions prédominent le plus souvent au niveau de l'iléon, du côlon et de l'anus. Dans la MC les lésions sont discontinues. Elles présentent une topographie segmentaire avec la présence d'intervalles de muqueuse saine au sein d'une zone lésée. Ces lésions hétérogènes, de formes et de profondeurs variables sont dites transmurales quand elles touchent la paroi digestive dans toute son épaisseur **[19]**.

II.2.2- Répartition des MICI en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques :

II.2.2.1- L'âge

La MC peut survenir à tout âge, mais un pic de fréquence est largement observé chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans. Cependant, Selon une étude française, l'incidence des formes pédiatriques de la maladie de Crohn a augmenté, passant de « 3,5/100000 habitants entre 1988 à 1990 à 5,2 (+48%) entre 2003 à 2005, tandis que celle de la RCH restait stable autour de 0,7/100000 habitants, ce qui oriente vers une stimulation persistante de l'environnement sur l'émergence de la maladie de Crohn chez les patients et ce qui reflète une augmentation des MICI dans la population générale **[20]**.On note chez les sujets de plus de 35 ans, la fréquence diminue lentement, mais il n'est pas exclu de retrouver une MC chez des sujets âgés voire très âgés **[21]**.

II.2.2.2- Le sexe

Dans la plupart des études, il y a une prédominance de la maladie de Crohn chez les femmes adultes (les femmes ont 20 à 30 % plus de risque d'avoir une MC que les hommes) **[17]**. Cependant, les hommes étaient plus touchés que les femmes dans des zones à faible

incidence, tel que le Japan et la Chine. Ceci est expliqué en partie par l'importance du tabagisme **[22]**.

Dans les zones à moyenne et à haute incidence. La MC touche surtout les femmes. La prédominance féminine concerne spécifiquement les femmes très jeunes, ce qui a suggéré l'intervention des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes dans l'expression de la MC. Ces données sont illustrées par plusieurs études, entre autres, et révèle que le nombre de femme est plus important que celui des hommes. Au contraire, La RCH prédomine chez l'homme adulte, certaines études d'incidence montrent que celle-ci augmente avec l'âge chez les hommes et diminue chez les femmes. On signale qu'avant 17 ans il y a une prédominance masculine pour la MC et féminine pour la RCH, cette prédominance s'inverse par la suite **[17]**.

II.2.2.3- Les conditions socio-économiques

D'après les études, la prévalence de la MICI semble plus élevée dans les classes socio-économiques les plus privilégiées et d'un niveau socio-éducatif élevé et surtout les sujets qui assume une responsabilité professionnelle, ainsi que dans les secteurs urbains par rapport aux zones rurales. Cependant, avec le temps, la MICI a tendance à toucher toutes les tranches de la population. De plus, on observe, chez les immigrés venant de zones de faible incidence vers des zones de forte incidence, avant l'adolescence ou chez les premières générations nées dans les pays développées, un risque dedévelopper une MICI augmenté **[23]**.

II.3.Étiologie :

II.3.1.pathogénèse de MICI :

Au cours des dernières années, de gros progrès ont été faits dans la compréhension des MICI. On pense aujourd'hui que l'étiologie de la maladie apparait multifactorielle et reste cependant peu claire. Les MICI apparaissent peu à peu dans les pays émergents et le suivi de migrants montre que le risque de développer la maladie rejoint celui de la population parmi laquelle ils vivent. Pollution, alimentation, hygiène, toutes les pistes sont ouvertes même si aucune étude ne permet à ce jour d'incriminer l'une ou l'autre.

- Il existe une notion de corrélation alimentation-maladie. Les antigènes contenus dans l'alimentation pourraient au long court entrainer une pathologie inflammatoire intestinale. Il a

été prouvé que les patients atteints des MICI consomment deux fois plus de saccharose que les individus sains **[24]**.

Il y a de plus en plus d'arguments en faveur d'un rôle du microbiote dans l'homéostasie immunologique de l'intestin normal et dans la pathogénie des MICI. Cependant il reste difficile de savoir si les différences de composition causent la maladie ou si elles résultent du changement de l'environnement intestinal chez la personne malade.

La pathogénèse de la MICI n'est aujourd'hui pas entièrement élucidée. S'il paraît clairque les lésions inflammatoires sont secondaires à une dérégulation de l'immunité intestinale, les rôles de la génétiques ont importants dans le développement d'une MICI. Une anamnèse familiale positive pourrait être le facteur de risque le plus important dans le déclenchement d'une MICI **[25]**. Aussi des facteurs environnementaux et leurs intrications ne sont que partiellement connus à ce jour **[23]**.

II.3.1.1- Les facteurs génétiques

- **Maladie de Crohn :**

L'étude de plusieurs données épidémiologiques a permis, dans un premier temps, aux chercheurs d'émettre l'hypothèse d'une composante génétique de la maladie et d'estimer le risque dedévelopper une MC pour les apparentés du premier degré (père, mère, frère, soeur, enfant) est de l'ordre de 1 à 3 % et ce même risque est 10 fois moins important pour les apparentés du deuxième degré (oncle, tante, neveu, nièce) **[26]**.

De ce fait les scientifiques ont recherché une altération génétique dans cette maladie. Ils ont découvert une mutation du gène NOD2 (ou CARD 15) ce qui a apporté un nouvel éclairage physiopathologique. Chez l'individu sain, les macrophages sont le site principal d'expression du gène NOD2. Celui-ci code une protéine qui appartient à une grande famille de récepteurs cellulaires. NOD2 permet la reconnaissance d'éléments viraux ou bactériens par les macrophages. La protéine NOD2 se lie avec une haute affinité aux peptidoglycanes des bactéries. A la suite de cette liaison, la protéine NOD2 se dimérise et participe à une cascade d'activation avec production de facteurs proinflammatoiresdont le TNF-α **[27]**.

Le TNFα est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clef dans la MC. C'est lui qui va permettre d'entretenir un cercle vicieux en activant toujours plus la production et

l'expression d'autres molécules de TNFα, aussi on trouve chez les patients atteints de la MC, le TNFα est décelé en grande quantité au niveau des lésions de l'intestin et dans les selles.
Les variants NOD2 associés à la MC entraînent une perte de fonction de NOD2 (Figure7) et donc une modification de la réponse des macrophages aux bactéries. Le gène NOD2 est également exprimé dans les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, dans les cellules de Paneth des cryptes coliques, ainsi que dans les cellules dendritiques **[26].**

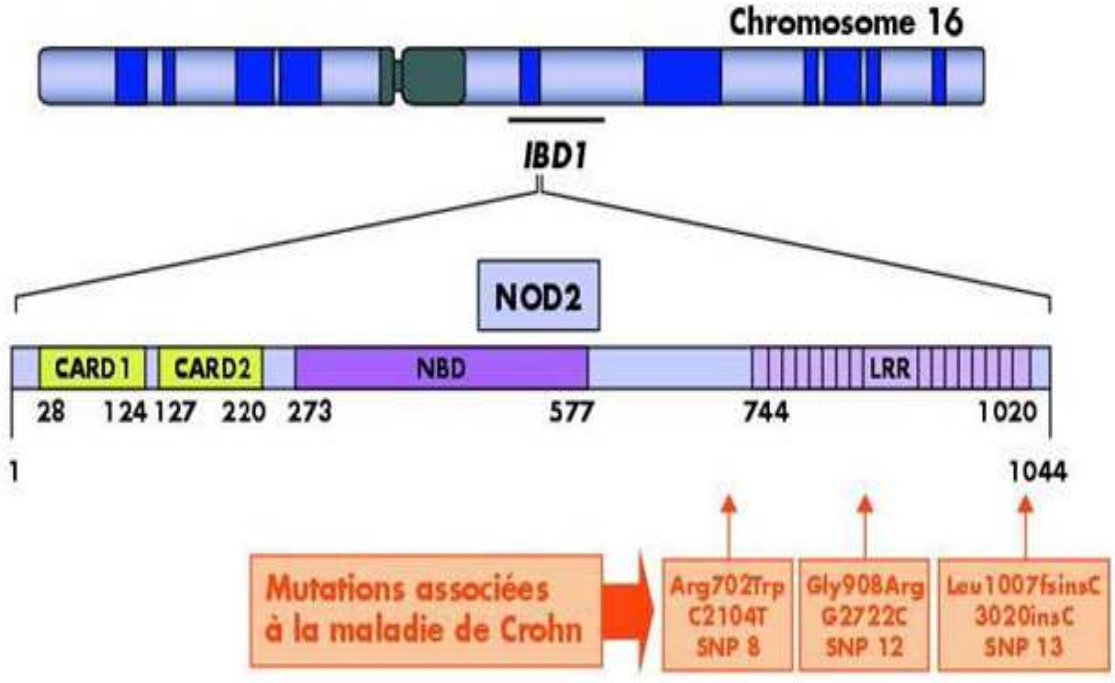


Figure 7 : NOD2/CARD15, mutations associées à la maladie de Crohn[28]

La mutation de NOD2 est le facteur de risque le plus important de la maladie de Crohn : le 1/3 des patients sont porteurs de cette mutation. Les mutations du gène NOD2 sont trouvées à l'état hétérozygote dans 30 à 40% des cas (15% dans la population générale) et dans 15 % des cas à l'état homozygote **[26].**

La figure 8 illustre l'impact de l'inactivation de NOD2 au niveau dela lumière intestinale

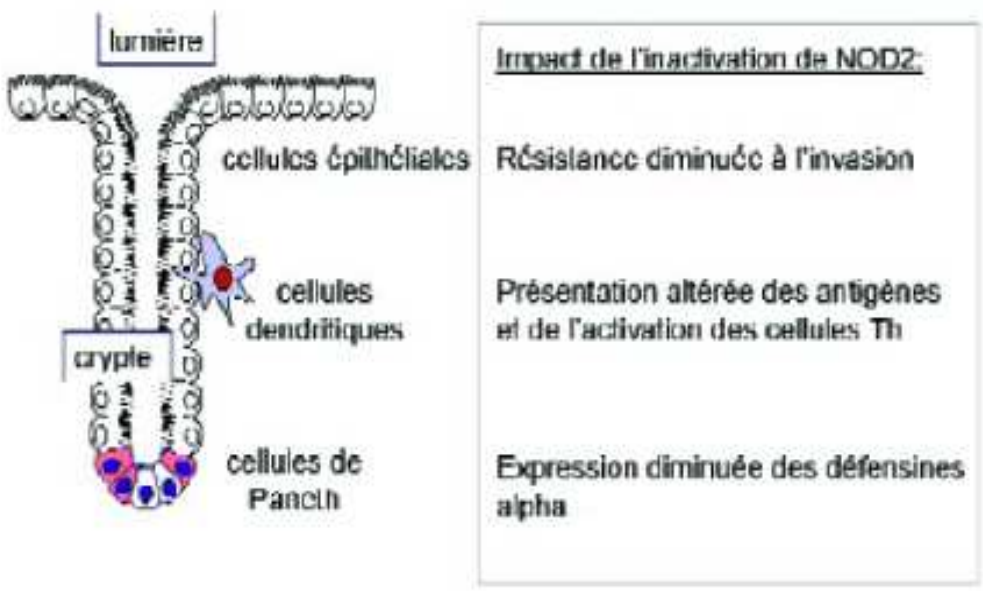


Figure 8 : impact de l'inactivation de NOD2 dans la lumière intestinale [26]

- **La rectocolite hémorragique :**

Il s'agit d'une maladie qui peut toucher plusieurs membres d'une même famille. La RCH a une susceptibilité génétique, ce qui signifie que les personnes possédant des gènes dits « de susceptibilité » ont plus de risque que les autres de développer une RCH. Certains « marqueurs HLA » (qui servent à la reconnaissance des cellules par le système immunitaire) font partie de ces facteurs génétiques probables. Toutefois, cela ne signifie en aucun cas que les personnes possédant ces gènes de susceptibilité seront systématiquement malades. Le risque de développer la maladie semble d'autant plus élevé que le nombre de personnes touchées dans la même famille est important**[29].** L'évaluation de ce risque pour les autres membres de la famille est encore très incertaine : des résultats négatifs ne permettent pas de rassurer complètement les familles et des résultats positifs non inquiètants.

II.3.1.2- Le rôle du système immunitaire

- **La maladie de Crohn**

Il a été reconnu que les patients atteints de MC présentent une réponse immunitaire spécifique contre des composants de leur flore intestinale. Le rôle initiateur de l'immunité

dans le déclenchement de la maladie n’est pas établi. Son implication dans la chronicisation de la MICI semble cependant acquise.

L’intestin présente un microbiote bactérien assurant la bonne physiologie et la fonctionnalité du système digestif. Ainsi, l’intestin est en perpétuel contact avec des antigènes exogènes. Cette présentation d'antigènes initiale est faite parles cellules dendritiques. En fonction de l’origine antigénique bactérienne, les cellules dendritiques vont provoquer la différenciation des lymphocytes T facilitateurs naïfs (T helper 0 ou Th0) selon trois profils**[30]** :

-Le profil Th1 pro-inflammatoire.

-Le profil Th2 anti-inflammatoire.

-Le profil Th3/reg régulateur.

Les cellules Th3/reg sont des cellules régulatrices qui jouent un rôle important dans l'établissement de la tolérance immunitaire envers les antigènes non pathogènes comme ceux de la flore intestinale. Ces cellules freinent les réponses Th1 et Th2 stimulatrices.

Dans la MC, il existe une orientation prédominante vers le profil Th1. On note une prolifération et une activation exagérée des lymphocytes T, responsables de mécanismes inflammatoires. Il existe une production préférentielle de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) entraînant une inflammation muqueuse **[26].** Le TNF-α joue un rôle central dans la genèse des lésions intestinales. Il cause une stimulation de l'endothélium des veinules de la sous-muqueuse, augmentant l'expression d'adressines vasculaires, récepteurs responsables de l'extravasation des lymphocytes et des neutrophiles dans les tissus (infiltration inflammatoire). Le TNF-α contribue à la dégranulation d’enzymes et de radicaux libres par les neutrophiles et les fibroblastes. Ces produits cellulaires sont à la base des lésions épithéliales et du remaniement tissulaire observés dans les zones affectées du tractus digestif. Le TNF-α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire.

- **La rectocolite hémorragique :**

Les causes de cette maladie sont encore en grande partie inconnues. L'interaction des facteurs génétiques et du mode de vie amènerait le système immunitaire du patient à attaquer la couche superficielle de la paroi interne du rectum et du côlon. La rectocolite hémorragique serait donc une maladie dite « auto-immune » ce qui signifie que le système immunitaire s'attaque à ses propres cellules. Il existe une prédisposition génétique avec plusieurs gènes identifiés **[31]**.Vingt pour cent (20 %) des malades ont un proche souffrant d'une MICI. La part génétique semble cependant plus en rapport avec la sévérité de la maladie qu'avec le risque de déclencher cette dernière. Plusieurs mutations favorisant la RCH sont également associées avec la MC.

Un facteur déclenchant environnemental (infection bactérienne digestive) joue un rôle dans la survenue d'une cascade inflammatoire non contrôlée **[32]**. Il s'agit donc d'une maladie multifactorielle au même titre que la MC.

II.3.1.3- Les facteurs environnementaux

Une variété de facteurs environnementaux modifie l'expression des gènes et module la fonction du système immunitaire intestinal, entraînant une réponse inflammatoire persistante inappropriée au niveau intestinal. (Figure 9)

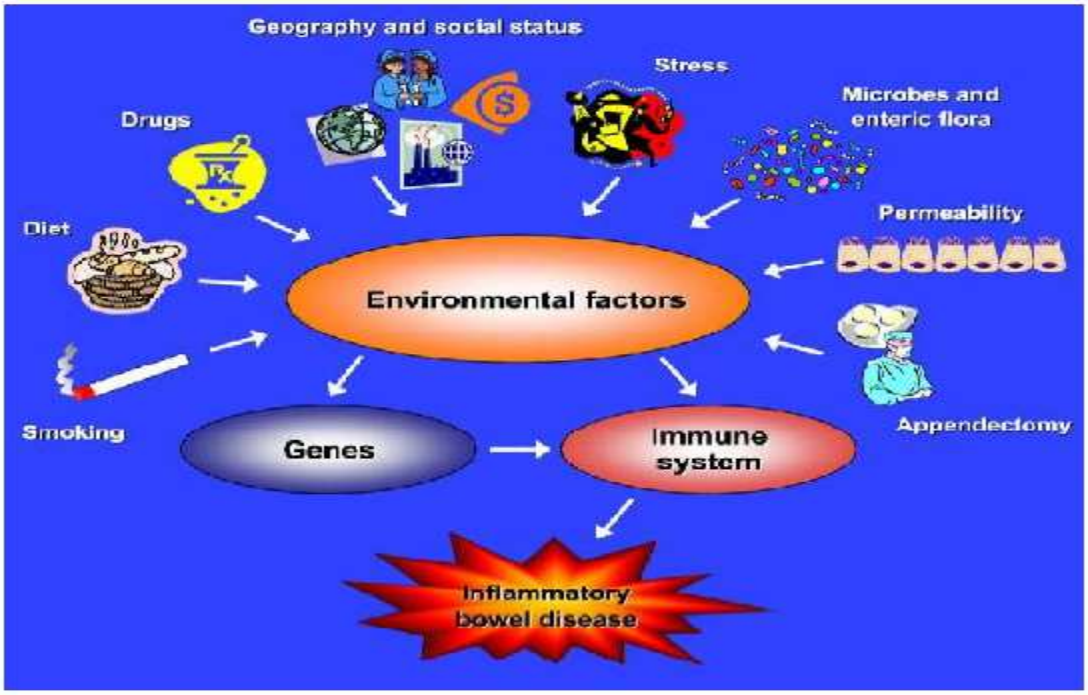


Figure 9 : l'impact des facteurs environnementaux sur la pathogénèse des MICI [33]

- **Rôle de la flore digestive** :

La flore digestive joue probablement un rôle majeur dans l'induction et l'entretien des lésions intestinales, ceci étant notamment suggéré par l'amélioration en cas de dérivation du flux fécal. Des arguments s'accumulent en faveur du rôle inducteur et amplificateur des bactéries de la flore saprophyte endogène dans l'inflammation intestinale, cependant les recherches bactériologiques ou microbiologiques sont pour l'instant peu concluantes **[34]**.

Concernant la RCH, les infections durant l'enfance pourraient être protectrices, ce qui expliquerait en partie la plus grande prévalence de la maladie dans les pays riches et dans les milieux urbains **[32]**.

- **Le tabac**

Le tabac est reconnu comme étant le facteur environnemental le plus important dans la MC, aussi bien au niveau de la prévalence que de la sévérité.

D'une part, le tabac augmente le risque de développer une MC et il est déterminant pour la localisation des lésions, avec une prévalence plus élevée pour les iléïtes et plus faible pour les atteintes coliques par rapport aux non fumeurs.D'autre part, le tabac est un facteur aggravant

de la MC. Il augmente la fréquence de survenue des poussées et du recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Il est associé à des complications intestinales plus fréquentes et il expose à un taux de récidives cliniques et chirurgicales significativement plus élevé.
Il est admis que l'effet négatif du tabac est modulé par le sexe et que les femmes seraient d'avantage affectées par les effets néfastes du tabagisme **[20]**.

Deux théories permettent d'expliquer les effets délétères du tabac dans la MC. La consommation de tabac entraîne l'augmentation du taux de monoxyde de carbone sanguin et de la production muqueuse de radicaux libres. De part son action pro-coagulante, le monoxyde de carbone favorise la formation de micro-thromboses au niveau de la paroi intestinale qui aboutit, par conséquent, à une ischémie locale et donc à l'aggravation des lésions en notant que les radicaux libres sont importants dans l'entretien de la réaction inflammatoire muqueuse. Leur action est normalement modulée par la présence (vitamine C, β-carotène, α-tocophérol…),déficitaires chez le fumeur.

Le sevrage tabagique a donc un effet bénéfique indéniable sur la MC et ceci dès la première année. Il aurait un effet comparable à un traitement immunosuppresseur sur le risque de rechute **[20]**.

Pour la RCH, le tabagisme serait protecteur avec même une possible aggravation de la maladie en cas d'arrêt du tabagisme **[35]**.

- **L'appendicectomie**

Les personnes ayant subi une appendicectomie ont un risque de développer une MC. Cependant, l'appendicectomie n'est pas considérée comme un facteur de risque à part entière mais plutôt comme la résultante des prémisses d'une MC sous-jacente.

Concernant la RCH, la survenue d'une appendicite durant l'enfance ou l'adolescence semble diminuer le risque ultérieur de survenue d'une rectocolite, une appendicectomie faite à titre systématique ne semblant, par contre, pas protectrice. L'explication de cette corrélation est peu claire.

- **Les habitudes alimentaires**

Le changement des habitudes alimentaires au cours de ce siècle s'est fait parallèlement à l'augmentation des cas de MICI. De plus, les antigènes alimentaires constituent, avec les

antigènes bactériens, la plus grande source antigénique en contact avec la muqueuse digestive. Il est donc normal que de nombreuses études soient menées afin de mettre en évidence le rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie de la MICI.

D'autres facteurs ont été identifiés sans preuves aujourd'hui comme une consommation réduite en fibres, ou augmentée en beurre, la surconsommation de sucres raffinés, de fast-food, ou de microparticules. Protéines animales et produits industrialisés. L'eau du robinet pourrait également être en cause dans le développement de la maladie **[36]**.

- **Le contact avec certains agents infectieux**

Parmi les agents infectieux directement mis en cause dans l'étiologie de la MC, on peut citer les virus de la rougeole et de la varicelle ainsi que *Listeria monocytogenes, Candida albicans, Escherichia coli* invasif et surtout *Mycobacterium avium paratuberculosis*. Cette dernière, présente dans le lait non-pasteurisé et l'eau potable, est mise en cause en raison de la présence de granules tuberculoïdes chez les bovins, à l'origine de la maladie de Jones présentant de nombreuses similitudes avec la MC.

Là encore, aucune étude n'a pu prouver le rôle d'un agent infectieux mais la découverte du gène NOD2 dont la mutation entrainerait un défaut de clairance bactérienne relance cette hypothèse **[20]**.

- **Facteurs psychologiques**

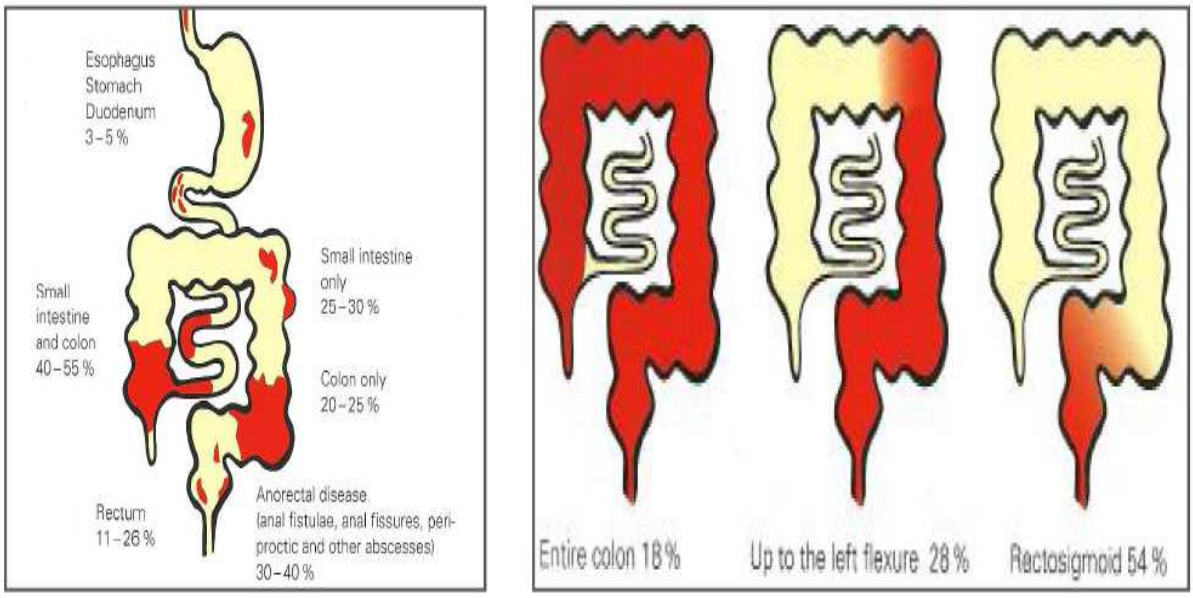
L'idée d'une origine psychosomatique de la MC, en relation avec le stress ou un événement traumatique, n'a pu être démontrée à ce jour **[20]**. Concernant la RCH le stress ne semble pas avoir de rôle favorisant car la RCH n'est pas la manifestation physique d'une maladie psychique. De plus, s'il est bien établi que l'excès de stress semble favoriser le déclenchement et la sévérité des poussées, il n'est pas la cause première de cette maladie **[37]**.

- **La contraception orale**

La contraception orale augmenterait modérément (risque relatif = 1,46) le risque de développer une MC. En fonction de la durée d'exposition et du dosage, elle pourrait participer aux lésions en favorisant l'apparition de troubles thrombotiques vasculaires au niveau digestif **[20]**. On note que la MC peut s'exacerber pendant une grossesse mais le fait d'allaiter serait protecteur **[38]**.

II.4.Anatomopathologie de MICI :

Le terme de MICI regroupe deux principales entités, la MC et la RCH. Ces maladies ont un caractère chronique entrecoupé par des poussées symptomatiques de gravité et de durée variable. Les lésions anatomiques et leurs localisations sont variées (Figure 10). En pratique, on les distingue grâce à lalocalisation et à la nature des lésions inflammatoires.



Maladie de Crohn **Rectocolite hémorragique**

Figure 10 : Localisation des atteintes intestinales dans la MC et la RCH [39]

II.4.1Anatomopathologie de maladie de Crohn :

La MC est une MICI qui peut toucher tous les segments du tube digestif et s'accompagner de manifestations extra-intestinales. Elle est généralement découverte chez de jeunes adultes et présente une évolution prolongée sans guérison spontanée. Elle est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes **[18]**.

II.4.1.1 Aspect des lésions :

a. Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique des lésions est fondamentalement identique quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal atteint.

Différentes lésions peuvent être observées en fonction de la durée et de la sévérité de la MC :

- de simples érythèmes en bandes ou en plages.
- des ulcérations aphtoïdes dans les formes débutantes puis serpigineuses (plus longues que larges) ou en cartes de géographie. Dans les formes sévères, les ulcérations sont plus profondes, parfois transmurales, à l'origine de fissures de fistules et d'abcès.
- un épaississement pariétal lié à l'inflammation de la sous-muqueuse et/ou à la fibrose.
- des pseudopolypes résultant du processus cicatriciel.
- des sténoses, rétrécissements pathologiques du calibre intestinal, plus ou moins ulcérées.

Lorsque la MC semble en sommeil, ces lésions caractéristiques régressent et les segments concernés sont alors simplement le siège de lésions neuromusculaires et vasculaires **[40]**.

b. Aspect microscopique

Au niveau microscopique, les études histologiques montrent une inflammation au niveau d'une ou de toutes les couches de la paroi (fissure transmurale), avec une augmentation de l'infiltrat de la lamina propria. Cet infiltrat très hétérogène présente des amas lymphoïdes, des macrophages, une plasmocystose basale, des polynucléaires neutrophiles et parfois des granulomes épithélioïdes **[40]**.

Les polynucléaires neutrophiles sont facilement reconnaissables à l'examen. Ils possèdent un fort pouvoir inflammatoire et sont présents en grand nombre au niveau des lésions. Leur survie dans la muqueuse hors des vaisseaux sanguins est de quelques heures, ce qui traduit bien la présence d'un phénomène inflammatoire entretenu dans le temps **[40]**.

Les granulomes épithélioïdes correspondent à des amas bien définis d'au moins 5 cellules épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes, sans nécrose, ni corps étrangers et non caséeux.

Ces lésions sont à l'origine des symptômes digestifs et des manifestations générales rencontrées dans la MC.

II.4.1.2. Evolution et complication :

Le risque évolutif principal est la survenue des poussées dont la fréquence et l'intensité sont très variables selon les sujets et dans le temps, toutefois, une rémission spontanée est possible.

Les principales complications sont :

- L'abcédation : perception d'une masse et d'un empattement à la palpation abdominale.
- La fistulisation : évolution naturelle de l'abcédation, les fistules peuvent concerner deux segments intestinaux entre eux, la vessie, l'appareil génital, l'appareil urinaire, la peau.
- L'occlusion : la présentation est habituellement celle d'un syndrome de koning, l'occlusion peut être liée à une poussée et peut être réversible après un traitement anti-inflammatoire, lorsqu'elle est liée à une sténose cicatricielle fibreuse, un traitement chirurgicale est le plus souvent nécessaire.

Plus rarement hémorragie, perforation, une malabsorption et dénutrition : anémie, sidéropénie, hypoprotidemie, déficit en calcium et en vitamine D (ostéopenie), en vitamine B12.

- La cancérisation : le risque de cancer colorectal est augmenté par rapport à la population générale après 15 ans d'évolution **[41]**.

II.4.2.Anatomopathologie de la rectocolite hémorragique:

La RCH est une maladie inflammatoire chronique du côlon, caractérisée par des phases de rémissions entrecoupées d'épisodes aigus au cours desquels l'inflammation aigue extensive de la muqueuse par conséquent devient érythémateuse, d'aspect granuleux, parfois hémorragique, oedémateuse ou ulcéreuse **[41]**. Entre les crises, on trouve un infiltrat du chorion (lamina propria) de la muqueuse par des cellules inflammatoires chroniques. Au cours d'une crise, la confluence d'ulcération muqueuse isole les ilôts muqueux et sous muqueux, siège d'une inflammation chronique, qui font alors saillie dans la lumière digestive et prennent l'aspect de polypes coliques. Ces pseudopolypes sont surmontés par des repliquats d'épithélium colique.

L’aspect microscopique de la muqueuse permet d’évaluer le stade évolutif de la pathologie (abcès cryptiques et cryptes régulières hypocrines en phase chronique active, raréfaction et déformation des cryptes hypocrines en phase de résolution, augmentation de la déformation cyptique, diminution de la congestion vasculaire au stade quiescent).

II.4.2.1 Evolution et complication :

Le risque évolutif principal est la survenue de poussées dont en la fréquence et l’intensité varient selon les sujets et au cours du temps. Parfois, la maladie évolue d’un seul tenant. On cite les principales complications :

- La colite aiguë grave : les signes généraux sont marqués. Voilà les signes de gravité d’une poussée aiguë grave : (Figure 11)

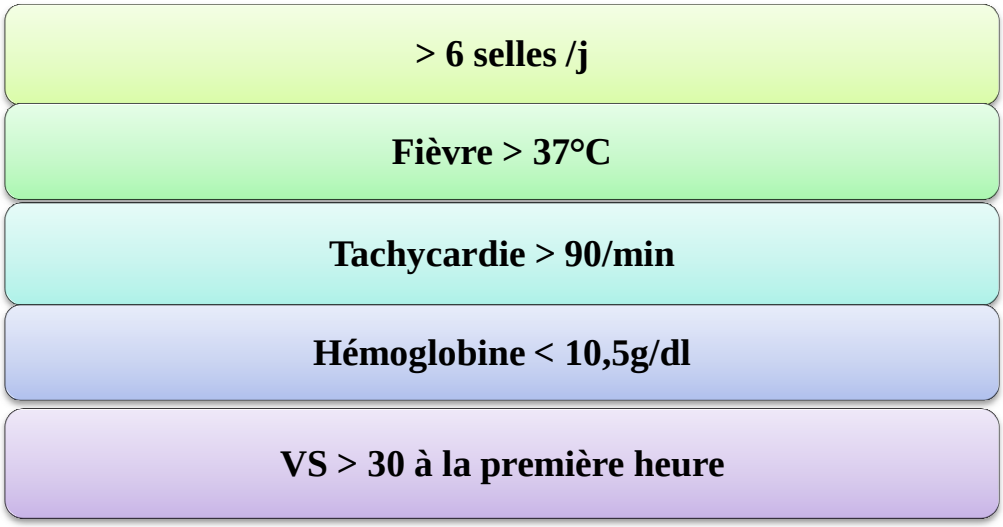


Figure 11: Schéma représente les signes de gravité d’une poussé aiguë grave [41]

- La colectasie aiguë : définie par un diamètre du côlon transverse superieur à 6cm sur la radiographie de l’abdomen sans préparation, elle peut se compliquer de perforation.
- La cancérisation : le risque de cancer colorectal est augmenté par rapport à la population générale après 15 ans d’évolution surtout quand il existe une pancolite. Cela justifie la mise en place chez ces patients d’un dépistage par coloscopie et la réalisation des biopsies étagées à la recherche, de lésions de dysplasie **[41]**.

II.5- Symptomatologie de MICI

II.5.1- Les manifestations digestives

II.5.1.1-la maladie de Crohn :

La MC est une entérite segmentaire ou plurisegmentaire ulcéro-scléreuse qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche au côlon. On parle parfois d'iléocolite granulomateuse.

Les lésions peuvent réaliser soit un tableau d'obstruction intestinale avec fibrosténose, soit fistules pénétrantes. Les signes cliniques varient en fonction de la localisation anatomique des lésions, on remarque :

- ✓ Au niveau du côlon : une diarrhée chronique souvent glairosanglante plus ou moins fébrile.
- ✓ Au niveau du rectum : le syndrome rectal (ténesme et faux besoins).
- ✓ Au niveau de grêle : des douleurs abdominales, un syndrome infectieux plus ou moins syndrome de koning (douleurs abdominales intense, balonnement).
- ✓ Lésions ano-périnéale :
  - Une fissure anale pseudomarisque, ulcère creusant ou abcés de la marge anale.
  - Fistules (ano-vulvaires, recto-vaginale).
  - Sténose anale ou rectale.

On distingue les formes cliniques suivantes qui s'évoluent dans le temps : inflammatoire, sténosante et fibrosante, perforante **[42]**.

II.5.1.2- La rectocolite hémorragique :

Les manifestations cliniques principales de la RCH sont la douleur abdominale et la diarrhée muco-sanglante. L'atteinte rectale isolée entraîne un tableau clinique de rectorragie, ténesme et parfois constipation. La majorité des patients atteints de RCH présentent une maladie intermittente et d'une gravité allant de mineure à modérée. Chez les patients présentant une forme sévère, la totalité du côlon est atteinte, menant à une diarrhée sanglante importante et à des symptômes systémiques tels que fièvre et amaigrissement. Comme pour la MC, des manifestations extra-intestinales sont associées à la RCH.

II.5.2- Les manifestations extra-digestives dans les MICI: (tableau I)

Tableau I : Les manifestations et les complications extra-intestinales dans les MICI [42]

Manifestations extra-intestinales	Complications extra-intestinales
Maladies musculo-squelettiques	
-Arthrites periphérique -Spondylarthrites ankylosante -Sacroieliéte - Maladie de crohn métastasique	-Ostéoporose et ostéonécrose pharmaco-induite -Arthrite septique
Maladies mucocutanées	
-Érythème noeux - Pyoderme gangraenosum - Stomatite aphteuse	-Fissures anales -Fistules -Purpura -Glossite -Pertes de cheveux -Perlèche -Candidoses -Mucosites /stomatites -Exanthème allergique
Maladies oculaires	
- Uvéite -Conjonctivite	-Kératopathie -Infections opportunistes
Maladies hépatobiliaires	
-Cholangite sclérosante primaire -granulomatose hépatique	-Cholélithiases -Hépatite stéatosique
Maladies pancréatiques	
- Pancréatite aigue -Pancréatite chronique	-Pancréatite pharmaco-induite -Pancréatite biliaire

Maladies vasculaires	
- Thrombo-embolies	- Anémie -Thrombocytose -Hypercoagulation
Maladies rénales	
- Proteinurie tubulaire	- Lithiase rénale -Néphrite interstitielle aigue -Insuffisance rénale - Amyloïdose
Maladies broncho-pulmonaires	
- Bronchite chroniuque -Laryngotracheïte -Pleurésie	- Fibrose pulmonaire -Pleurésie -Infections opportunistes
Maladies cardiaques	
- Péricardite	- Péricardite
Maladies neurologiques	
-Névrite optique -Maladies démylénisante	- Neuropathies périphériques -Leucoencéphalopathies

DIAGNOSTIC DE MICI :
INTÉRÊT DE LA
CALPROTECTINE ET
DE L'ALPHA-1-
ANTITRYPSINE

III. Diagnostic de MICI : l'intérêt de la calprotectine et l'alpha-1-antitrypsine :

III.1. Diagnostic de MICI par calprotectine et alpha-1-anti-trypsine :

III.1.1- Marqueurs fécaux dans les MICI :

Afin d'améliorer le diagnostic des maladies ou leur traitement et dans un souci d'efficacité comme de sécurité, la médecine moderne fait de plus en plus appel à l'analyse de paramètres biologiques au malade. Ces paramètres constituant des indicateurs biologiques de l'état du sujet, on note la présence de nombreuses raisons qui ont conduit à la mise au point de marqueurs fécaux de l'inflammation dans les MICI par le dosage dans les fèces de patients porteurs de ces maladies, de plusieurs types de protéines connues peuvent être présentes sur des sites sièges d'inflammation et plus ou moins impliquées dans le processus de réaction inflammatoire, en cherchant des marqueurs non invasifs, reflétant le degré d'inflammation locale du tube digestif, le rationnel étant que plus la concentration de la protéine est élevée, plus le degré d'inflammation est important.

De nombreuses molécules voient leur concentration varier au cours de l'inflammation aiguë ou chronique mais le nombre de vrais marqueurs, en particulier biochimiques est limité. Le marqueur idéal de l'inflammation n'existe pas. Un bon marqueur de l'inflammation doit répondre à plusieurs critères :

- il doit être indépendant de l'étiologie de la réaction inflammatoire.
- il doit présenter une cinétique rapide d'évolution.
- on doit observer une augmentation significative de ce marqueur en cas de réaction inflammatoire modérée, proportionnelle au degré de l'inflammation.
- son dosage doit être précis, rapide, standardisable et peu cher.

Les marqueurs fécaux se distinguent des paramètres biologiques comme les marqueurs sériques, qui reflètent plutôt le degré d'inflammation systémique. Dans ce contexte on va étudier l'intérêt des marqueurs fécaux dans la RCH et la MC. Particulièrement la calprotectine et l'alpha-1-antitrypsine en rappelant leur origine et leurs fonctions biologiques.

III.1.1.1- La calprotectine fécale :

III.1.1.1.1- Définition de calprotectine fécale et ses caractéristiques :

Le complexe de S100A8/S100A9 appelé la calprotectine, est une glycoprotéine de liaison qui fixe le calcium et le zinc de la famille S100 de masse moléculaire totale de 36,5 kD, sécrétée principalement par les polynucléaires neutrophiles, est abondante aussi dans les monocytes et les macrophages, ce qui représente 60% de toutes les protéines cytosolique dans les neutrophiles. Ces derniers constituent une partie du système immunitaire inné intestinal et traversent la paroi intestinale entraînant une augmentation de la sécrétion de calprotectine qui est excrété dans les fèces intactes **[43]**.

La synthèse de calprotectine est plus intense lors des phénomènes inflammatoires et son taux est directement proportionnel à la migration des polynucléaires neutrophiles dans la lumière intestinale.La calprotectine fécale(CF) a un seuil de positivité de 50 µg/g de selles, elle représente ainsi un excellent reflet de l'inflammation pariétale digestive. La CF est un biomarqueur fiable, simple, sensible, reproductible, peu coûteux et non invasif de l'inflammation du tube digestif.

III.1.1.1.2-Variations physiologiques et pathologiques de la calprotectine:

a) variations physiologiques :

La calprotectine est une protéine dont le taux est élevé dans tous les fluides de l'organisme dans des proportions variables dépendant des degrés de l'inflammation locale.

Cette protéine est physiologiquement augmentée chez les nourrissons **[44]** et les concentrations sont comparables chez les prématurés et les bébés nés à terme **[45]**, puis diminue progressivement au cours des premiers mois de vie.

Chez l'adulte, les variations de la CF sont faibles d'un jour à l'autre sauf en situation de grande diarrhée à l'origine d'une dilution exogène du prélèvement qui peut induire l'obtention d'un résultat faussement abaissé. Il est alors souhaitable de contrôler le résultat lorsque la consistance du prélèvement s'est normalisée.

b) variations pathologiques :

Une concentration normale de la calprotectine chez un patient présentant une symptomatologie digestive évoque l'existence de troubles fonctionnels intestinaux. A l'inverse, une augmentation de la CF indique l'existence d'une pathologie organique. Il peut s'agir d'une pathologie infectieuse, néoplasique ou inflammatoire. Dans ce dernier cas, la concentration fécale de la calprotectine est le reflet de l'évolutivité du processus inflammatoire développé au niveau de la muqueuse intestinale. Les concentrations fécales les plus élevées sont associées à des maladies inflammatoires intestinales en poussée. A l'inverse, des concentrations plus basses, mais cependant supérieures la plupart du temps aux valeurs de référence, au cours des maladies en rémission.

III.1.1.1. 3- Place de la calprotectine fécale au cours des MICI :

Dans le cadre d'améliorer les méthodes non invasives, pour faciliter le processus de diagnostic des MICI. Les chercheurs sont focalisés sur l'utilité d'un examen non invasif, c'est-à-mesure de la calprotectine fécale qui est présent à la fois dans le sérum sanguin et les matières fécales. Sa concentration augmente considérablement au cours de cancer colorectal, des infections et des maladies inflammatoires, y compris les MC et RCH **[46]**.Von Roon et al ont en effet démontré que le taux moyen de CF était significativement plus élevé chez les patients atteints de MICI par rapport aux témoins avec une différence moyenne de 219,23 ug/g entre 2 groupes des patients atteint de MC et d'autres la RCH. Cette différence restait significative en considérant de façon séparée les deux groupes **[47]**. De nombreux auteurs ont évalué les concentrations de calprotectine fécale chez les patients atteints processus inflammatoire présumé du gros intestin. Fagerberg et al démontré dans le groupe de patients pédiatriques que ce test est caractérisé par 95% de sensibilité et 93% de spécificité, et des concentrations élevées de calprotectine montrent une forte corrélation positive avec la présence de lésions inflammatoires dans le gros intestin. Selon ces auteurs, la mesure calprotectine pourrait être un test de dépistage précédant les examens endoscopiques invasifs**[48]**. Néanmoins, à travers l'analyse des études qui avaient comparés spécifiquement ces deux groupes de patients, il a été démontré que le taux de calprotectine fécale était plus élevé au cours de la MC qu'au cours de la RCH **[49]**. L'évaluation de CF semble être un test

de dépistage sélection des patients nécessitant d'autres diagnostics invasifs. Aussi utilisé dans le suivi du traitement des MICI chez les adultes et les enfants.

III.1.1.1.4- Indications de la calprotectine :

a. <u>Diagnostic des MICI :</u>

Des douleurs abdominales récidivantes chez un adulte, un enfant ou un adolescent sont dans la grande majorité des cas d'origine fonctionnelle. Cependant, il est important de diagnostiquer rapidement les patients présentant une atteinte organique, en particulier une MICI, dans l'objectif d'assurer une prise en charge thérapeutique la plus précoce possible. La mesure de calprotectine fécale permet de distinguer les patients souffrant de MICI de ceux atteints de troubles fonctionnels intestinaux **[50]**. De nombreuses études, menées chez l'enfant et chez l'adulte, concordent pour démontrer que les valeurs de calprotectine fécale sont normales en cas de douleurs abdominales d'origine fonctionnelle ou chez les sujets normaux, et élevées dans les MICI. En comparant les valeurs de calprotectine à celles de l'excrétion fécale de globules blancs marqués à l'indium 111, Tibble et al ont été les premiers à montrer que la calprotectine était un marqueur fiable de l'inflammation intestinale. Selon ces auteurs, un seuil de 30 µg/g de selles permet de différencier une MICI d'un syndrome du côlon irritable, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 97 % **[51]**. On note que la CF très utile et fourni aussi une aide précieuse dans le diagnostic des patients atteints des douleurs abdominales visé pour l'endoscopie et qu'elle a une bonne capacité de diagnostic aussi dans l'évaluation de la gêne abdominale au niveau du tractus intestinal supérieur.

Le fait de savoir le taux de la calprotectine dans les selles de patient permet d'exclure la présence d'une maladie inflammatoire chronique active (Figure 12) et d'éviter ainsi des examens invasifs inutiles. Parmi les différents marqueurs non invasifs des MICI, la lactoferrine présente une sensibilité similaire à la calprotectine. En revanche, les marqueurs sériques tels que la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP), les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiæ (ASCA) et les anticorps de type NANA les (ANCA), présentent une sensibilité bien moindre que celle de la calprotectine.

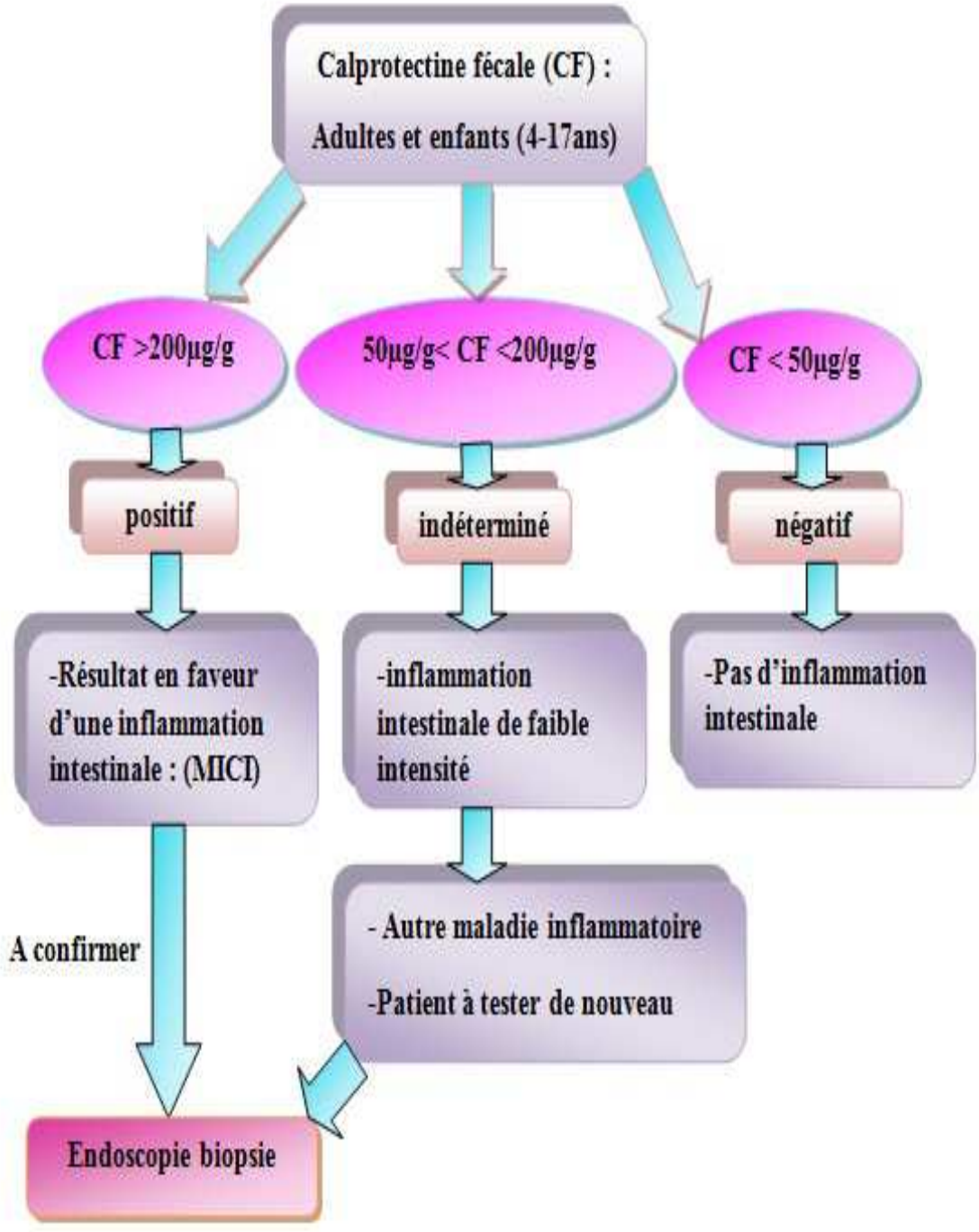


Figure 12 : L'interprétation des valeurs de la CF utilisées dans le diagnostic des MICI [52]

b. Diagnostic différentiel entre affections intestinales organiques et troubles fonctionnels intestinaux :

La CF est un paramètre peu onéreux, simple à mesurer, non invasif, objectif et fiable et capable de différencier les maladies organiques (dont les MICI) des maladies non organiques fonctionnelles de l'intestin chez les patients symptomatiques. Lorsque des valeurs élevées sont retrouvées, la réalisation d'un bilan endoscopique est nécessaire afin de confirmer une MICI ou d'autres maladies organiques **[53]**. On note que la calprotectine apparaît comme un outil clé dans le bilan initial de douleurs abdominales récidivantes, en particulier lors d'une suspicion de MICI, car elle constitue un marqueur plus fiable que les marqueurs systémiques et non spécifiques de l'inflammation que sont la CRP, la VS et le nombre de leucocytes dans le sang. Plus récemment, la calprotectine s'est montrée utile également dans l'exploration de l'intestin grêle et du tractus gastro-intestinal haut **[50]**. Néanmoins, la CF n'est pas un marqueur spécifique d'une inflammation digestive et des valeurs élevées sont retrouvées dans certaines situations telles que les entérites bactériennes, parasitaires, la maladie coeliaque non traitée, la cirrhose, le cancer gastrique ou colorectal ou encore la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

c. La calprotectine fécale dans la prédiction des récidives endoscopiques :

Orlando et al avaient suggéré que la CF pouvait être un marqueur prédictif de récidive endoscopique chez des patients atteints des MC opérés et asymptomatiques. Dans leur étude, une mesure de la concentration de la CF ainsi qu'une coloscopie systématique avaient été réalisées à un délai de 3 mois et de 1 an après la date de la chirurgie respectivement. Ces délais avaient été fixés de façon arbitraire. Il a ainsi, été trouvé qu'un taux de CF supérieur à 200 ug/g pouvait prédire la récidive endoscopique avec une sensibilité et une spécificité de 63 % et 75% respectivement **[54].**

En revanche, dans leur étude ayant inclus des patients atteints de MC ayant bénéficié d'une résection iléo-cæcale, certains chercheurs n'avaient pas trouvé de différence significative entre le taux de CF chez les patients qui avaient développé une récidive endoscopique et celui des patients sans récidive dans les MICI. Cette étude présentait

néanmoins, des limites puisqu'elle était de type rétrospective et que la population incluse était hétérogène, notamment en terme de durée de suivi et de traitement de fond. Ainsi, la place de la CF dans la prédiction des récidives endoscopiques mériterait d'être confirmée par d'autres études prospectives avant de la considérer une alternative à l'endoscopie.

d. La calprotectine fécale dans la prédiction des rechutes de la maladie inflammatoire de l'intestin :

Dans le cadre de l'évaluation de l'évolution clinique des MICI. Pardi DS et al ont évalué le rôle de test calprotectine à prédire une rechute clinique chez des patients atteints de la MC et de la RCH, sous traitement ou non **[55]**. Le taux de CF était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une rechute par rapport à ceux demeurés en rémission, aussi bien au cours de la MC qu'au cours de la RCH.

Par ailleurs, Tibble et al avaient montré qu'un seuil de CF supérieur à 50 mg/l, avait une bonne sensibilité (83%) et spécificité (90%) dans la prédiction de rechute des MICI aussi bien au cours de la RCH qu'au cours de la MC.

Malgré l'hétérogénéité des études les chercheurs ont démontré la place, particulièrement intéressante de la CF dans la prédiction des rechutes au cours des MICI. La possibilité de prédire une rechute à un stade infra clinique, chez des patients cliniquement en rémission, pourrait permettre d'anticiper la prise en charge thérapeutique **[51]**.

e. La calprotectine dans la prévision de la cicatrisation des muqueuses :

Il est important de savoir que les patients peuvent se sentir bien, mais que leur intestin grêle et côlon peuvent encore être l'objet d'une importante inflammation. Pour la MC et RCH, on procéde à une endoscopie flexible qui peut-être adéquat pour évaluer la cicatrisation muqueuse. Lorsque les ressources en endoscopie sont limitées on peut procéder à des marqueurs non invasifs, à cette fin, une simple analyse des selles consiste à procèder à un dosage de la CF pour évaluer la cicatrisation muqueuse, en évitant de procéder à une évaluation endoscopique.

La CF est fortement corrélé avec l'activité endoscopique des MICI, en particulier lorsque les valeurs calprotectine sont normales. En conséquence, il pourrait être considéré comme un marqueur de substitution de la cicatrisation de la muqueuse. On note que les valeurs de CF normalisée chez les patients qui ont des MICI en rémission endoscopique après traitement anti-TNF **[56]**. On peut dire que la CF avoir une place dans l'évaluation de la réponse au traitement et en particulier dans la prédiction de la cicatrisation des lésions.

f. La calprotectine fécale dans l'étude de l'activité de la maladie :

Le suivi de l'activité d'une MICI peut s'avérer compliqué avec une symptomatologie parfois peu spécifique, difficilement interprétable. On utilise souvent le Crohn's disease severity index (CDAI) pour l'évaluation de la MC. De nombreuses études se sont intéressées à la CF en tant que marqueur pour le suivi de l'activité inflammatoire d'une MICI, d'après des études effectuées par Schoepfer AM et al prouvent que la CF présentait la meilleure corrélation avec l'activité endoscopique de la maladie et constituait le seul marqueur permettant de discriminer entre maladie inactive, légère, modérée et sévère **[52]**. Et selon Sipponen et al, la CF présentait une bonne corrélation, avec un score d'activité endoscopique, et permettait de prédire une maladie active à l'endoscopie avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 92% **[57]**. En conclusion, la CF présente une bonne corrélation avec les observations endoscopiques tandis que la corrélation avec l'activité clinique est moindre, surtout dans la MC. Elle constitue donc un marqueur utile dans la détection d'une activité inflammatoire résiduelle chez un patient asymptomatique.

g. La surveillance de la réponse au traitement au cours des MICI :

L'utilisation des marqueurs fécaux comme la CF dans le suivi de la réponse aux traitements commence à se démocratiser dans les études actuelles. Une étude finlandaise faite par Sipponen T et al montre que pour les malades atteints la MC, la calprotectine est un marqueur très performant dans l'évaluation de l'efficacité de l'induction par un traitement anti-TNF **[57].** Et une étude belge réalisée par De Vos et al concerne plus particulièrement la RCH et la réponse au traitement à court terme qui suggère qu'une baisse précoce des taux de calprotectine serait prédictive d'une réponse au traitement **[58]**.

On peut conclure que le complexe S100A8/S100A9 a été nommé calprotectine peut être utilisée pour le diagnostic, la surveillance de la maladie, montrant une corrélation proche de preuve endoscopique et histologique de l'inflammation que les indices cliniques et la détection de l'activité inflammatoire avant l'apparition des signes cliniques. Cependant, calprotectine semble prédictif de rechute dans les MICI. Les tests rapides, qualitatifs ou semi-quantitatifs ont été élaborés et semblent prometteurs pour la discrimination des MICI du syndrome du côlon irritable. On peut dire que la calprotectine fécale est un outil de dépistage utile pour identifier les patients qui sont les plus susceptibles d'avoir besoin d'endoscopie pour la maladie inflammatoire de l'intestin présumée.

III.1.1.1.5- Méthode de recherche de la calprotectine :

a. <u>Collection et conditions de stockage des selles :</u>

Le prélèvement des échantillons fécaux provenant de sujets qui ont une suspicion d'une MICI ou lors de la surveillance de son traitement dans des contenants en plastique en prenant des précautions contre la contamination par de la terre ou de la saleté **[59]**.

On note que pendant les 8 jours précédant le recueil et durant le recueil, il faut éviter les examens radiologiques avec opacification digestive et les préparations pour coloscopie qui modifient l'écosystème digestif. Durant la période de recueil, il convient d'éviter les produits pouvant modifier l'analyse des données tels les laxatifs dont l'huile de paraffine, les pansements intestinaux ou les ralentisseurs du transit. Si la diarrhée est très importante, il faut connaître le débit fécal journalier afin d'en tenir compte dans l'interprétation du résultat.

b. <u>Stabilité de calprotectine dans des échantillons fécaux</u>

La calprotectine est très résistante vis-à-vis de la protéolyse intestinale. Elle est stable une semaine à température ambiante ce qui permet un envoi à température ambiante. Le prélèvement sera ensuite stocké à + 4 °C si le dosage est réalisé dans la semaine qui suit et selon Ton H et al, la calprotectine doit être conservé douze mois à -20°C dans de grands échantillons de matières fécales et 6 mois dans de petits échantillons (<100 mg) et dans les extraits fécaux. Ainsi calprotectine est plus stable dans les matières fécales que les autres marqueurs de la maladie de protéines **[59]**. N'oubliant pas la présence de nombreux facteurs

affectent les tests de laboratoire, y compris le matériel de l'échantillon, la distribution de l'analyte, les composants de l'alimentation, la méthode d'essai.

c. Méthode de dosage de la calprotectine :

Le dosage de la CF est réalisé par immunodosage compétitif de la sous-unité S100A9 de la calprotectine, cet immunodosage peut être réalisé sur une plateforme en phase solide (ELISA « Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay » directe ou indirecte) qui est un test quantitatif rapide après extraction des protéines fécales **[59]** ou une plateforme à flux latéral. Sachant que certains paramètres comme le temps d'homogénéisation et dilution de l'échantillon peuvent influencer sur le rendement d'extraction.

Initialement, il se faisait par l'utilisation d'anticorps polyclonaux, mais actuellement des anticorps monoclonaux ont été développés pour son dosage, le rendant ainsi beaucoup plus sensible et donc ce dosage peut être réalisé :

- Soit sur plaque de 96 puits nécessitant l'utilisation d'un blanc réactif, d'un contrôle positif et d'un contrôle négatif à chaque dosage, imposant en général un délai de rendu de résultat assez long par rapport aux tests unitaires et pour cause, un nombre requis d'échantillons est nécessaire afin d'éviter toute utilisation inutile du réactif.
- Soit en utilisant des nouveaux tests rapides mis sur le marché récemment sous forme de plaque unitaire « savonnette », beaucoup plus adaptés à la pratique quotidienne, réduisant la longueur des délais d'attente due au manque d'échantillons.

c.1-Test ELISA :

Est un dosage d'immunoadsorption par enzyme liée, c'est une technique biochimique, principalement utilisée en immunologie, mais pas uniquement, afin de détecter la présence d'un anticorps ou d'un antigène dans un échantillon. La technique utilise un ou deux anticorps, l'un de ceux-ci est spécifique de l'antigène, tandis que l'autre réagit aux complexes immuns (antigène-anticoprs) et est couplé à une enzyme. Cet anticorps secondaire, responsable du nom de la technique, peut aussi causer l'émission d'un signal par un substrat chromogène ou fluorogène pour les deux types de réactions ELISA qu'elles soient directes ou indirectes.Ce test pouvant être utilisé tant évaluer la présence d'un antigène que celle d'un anticorps dans un échantillon.

c.1.1- Principe de la technique ELISA sandwich :

L’immunodosage en sandwich de la S100A9 (Figure 13 et 14) utilise un anticorps monoclonal non marqué anti-S100A9 en tant qu'anticorps de capture très spécifique à l'hétérodimère calprotectine et un anticorps monoclonal marqué anti-calprotectine en tant qu'anticorps de détection. Le procédé se déroule, dans ses grandes lignes, comme suit :

- Fourniture d'un anticorps monoclonal anti-S100A9.
- Revêtement de l'anticorps monoclonal anti-S100A9 sur un support solide.
- Réaction du support solide sur lequel l'anticorps monoclonal anti-S100A9 est revêtu avec un échantillon qui peut contenir de la calprotectine pour la liaison de toute calprotectine dans l'échantillon au support solide.
- Lavage du support solide.
- Réaction du support solide avec un anticorps monoclonal marqué anti-calprotectine pour la liaison de l'anticorps monoclonal marqué anti-calprotectine à la calprotectine liée au support solide, l'anticorps monoclonal marqué étant capable de produire un signal détectable proportionnel à la concentration de l'anticorps lié à la calprotectine liée au support solide.
- Mesure du signal détectable pour déterminer la concentration de la calprotectine dans l'échantillon.

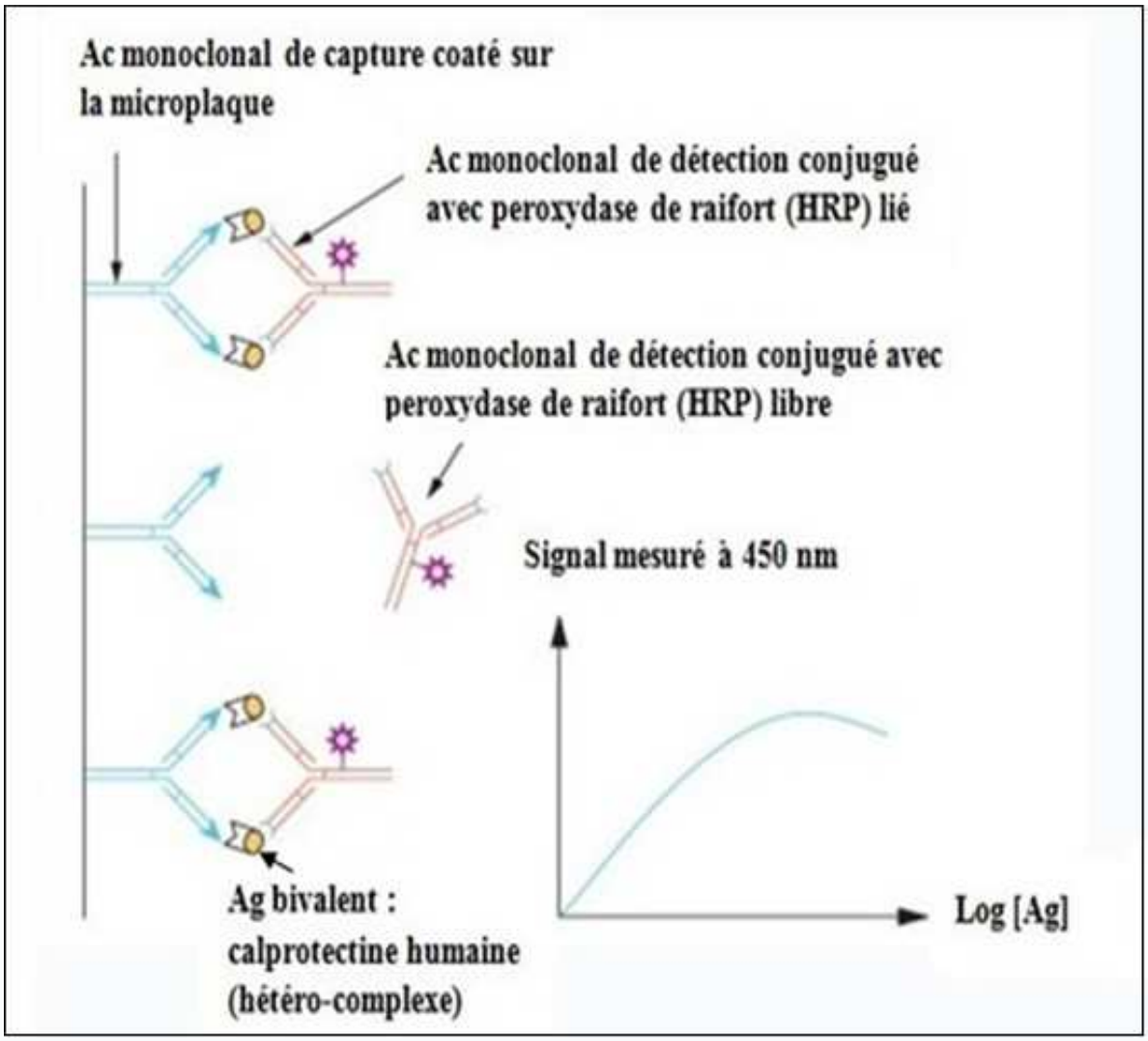


Figure 13 : Principe de dosage de la calprotectine par méthode ELISA de type sandwich (exemple test Calpro*) [60][61]

Figure 14: Photo d'une plaquette de microtitration

Le résultat est exprimé en microgrammes par gramme (µg/g) ou en milligrammes par kilogramme (mg/kg) de matières fécales. La valeur de référence de la calprotectine est inférieure à 50 µg/g de selles. Dans la population pédiatrique, le seuil de 50 µg/g est applicable après 4 ans. Chez les enfants plus jeunes, la concentration fécale de la calprotectine est physiologiquement plus élevée.

c.1.2- Principe de la technique ELISA indirecte

Basée sur le même principe que l'ELISA directe à la différence que, dans ce cas c'est l'anticorps qui est recherché et non l'antigène.

La réaction se faisant également en plusieurs étapes :

- Une première étape de fixation, par incubation de l'antigène spécifique de l'anticorps à détecter sur un support solide.
- La deuxième étape consiste à rajouter l'échantillon censé contenir l'anticorps à détecter et à doser, ce dernier se fixant spécifiquement à l'antigène coaté sur le support solide.
- Une troisième étape de fixation par incubation d'un anticorps marqué par une enzyme permettant la révélation du complexe immun antigène coaté anticorps à détecter.

- Puis une dernière étape de dépôt de la solution révélatrice contenant le substrat de l'enzyme permettant de visualiser la réaction par colorimétrie ou fluométrie.

Pour les 2 types d'ELISA, l'intensité du signal déterminée en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée à partir de concentrations décroissantes de l'antigène ou de l'anticorps considéré est proportionnelle à la quantité de l'antigène ou l'anticorps présent dans l'échantillon.

c.1.3- Utilité de la Mesure de la calprotectine fécale par ELISA :

On peut dire que L'ELISA est basé sur la reconnaissance immunologique de la calprotectine par un anticorps monoclonal, elle a une reproductibilité importante et considéré comme une méthode non invasive et peu coûteuse permettant un diagnostic et un dépistage plus précis des maladies organiques telles que les MICI (MC et la RCH). De par son fort impact, la détermination de la calprotectine dans les selles s'est imposée comme le marqueur pour les MICI. Une succession de diagnostics coûteux (endoscopie) peut être évitée grâce à ce test puisque une valeur de calprotectine négative permet d'écarter une maladie intestinale inflammatoire avec une forte probabilité. Le test peut être rapidement et facilement mis en place dans les laboratoires.

c.2- Dosage de la calprotectine sur test unitaire

Le dosage de la calprotectine sur test unitaire est basé sur le principe ELISA, décrit ci-dessus mais se faisant selon la technique ELISA sandwich.

c.2.1- Principe :

Le test unitaire est un test immunologique à flux latéral (Figure 15) qui permet une mesure sélective de l'antigène de calprotectine par ELISA sandwich.

Un anticorps monoclonal hautement spécifique de la calprotectine est coaté sur la membrane test, aussi un second anticorps monoclonal conjugué à de l'or colloïdal est également fixé sur le dispositif et n'est libéré que lorsqu'on rajoute l'échantillon extrait et dilué, censé contenir la calprotectine à doser.

Lorsque l'échantillon est rajouté, il se forme un premier conjugué :

- Calprotectine/Ac anti calprotectine-or colloïdal. Ce conjugué se fixe sur le premier Ac monoclonal coaté sur la membrane test formant une ligne de bande test. En notant la

présence de deux bandes de test permettent de doser la calprotectine dans l'échantillon.

- L'excédant de l'Ac anti calprotectine-or colloïdal se fixe sur un anticorps particulier (Ac de chèvre anti souris), fixé également sur la membrane test formant une ligne : bande contrôle qui indique le déroulement correct du test.

L'intensité des lignes, tests et contrôle, est mesurée quantitativement par un lecteur de plaque par flux latéral, sachant que l'appareil étant préalablement calibré à partir d'échantillons de concentration connue en calprotectine.

Une gamme de dosage mesurable allant de 30ug/l à 300ug/l correspondant aux valeurs de dépistage, permet une quantification en fonction de l'intensité de la bande test obtenue.

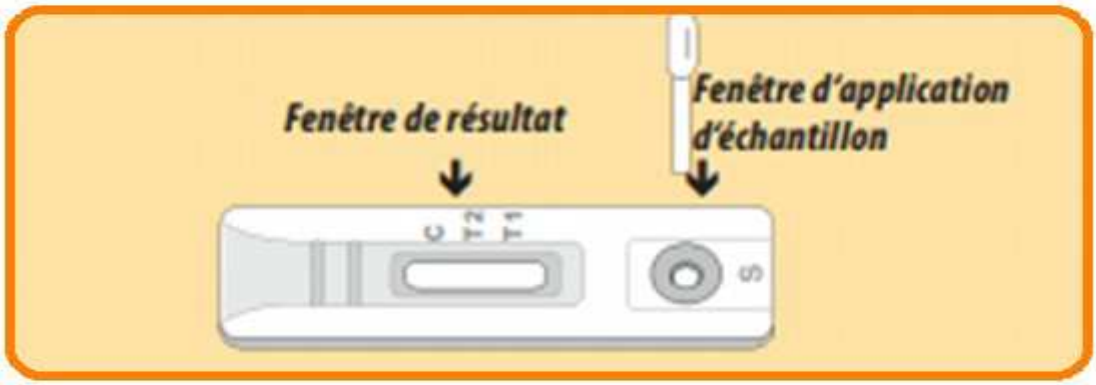


Figure 15 : Photo d'un module de test immunologique à flux latéral de dosage de la calprotectine

c.2.2- Lecture du test :

Si le test s‘est correctement déroulé, la fenêtre de résultat affiche à gauche une bande de couleur rouge, témoin du déroulement correct du test (C = bande de contrôle). A droite de la bande de contrôle, la fenêtre de résultat affiche selon la concentration de calprotectine dans l‘échantillon la bande de test T1 et/ou T2 (Figure 16).

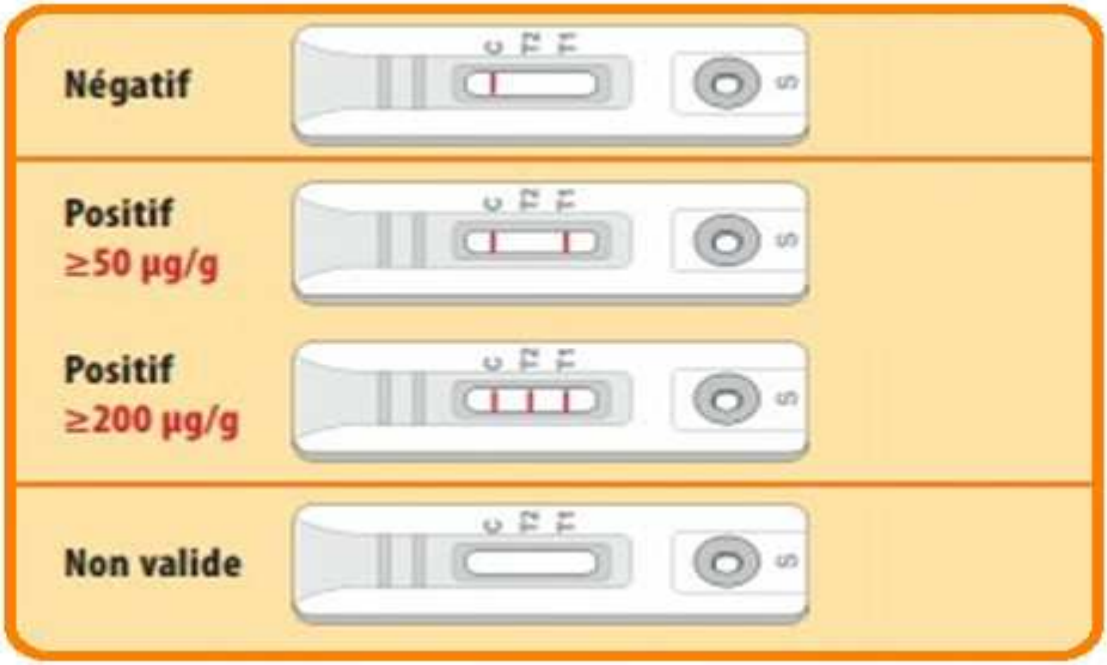


Figure 16 : Exemple de lecture d’un test unitaire de la calprotectine

- Négatif : seule la bande de contrôle (C) rouge est visible, le test s’est déroulé correctement et cela signifie que les valeurs de calprotectine sont <50µg/g et qui ne sont pas indicatives d’une inflammation au niveau du tractus gastrointestinal. Les échantillons de patients ayant un niveau bas de calprotectine fécale ne nécessitent donc pas un test invasif pour déterminer la cause de l’inflammation.
- Positif :
  - ✓ concentration élevée entre 50 et 200µg/g : la bande de contrôle (C) et la bande de test (T1) sont visibles. Présence d’une inflammation dans le système intestinal qui peut être causée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, une diverticule non sévère ou un syndrome de l’intestin irritable en phase de rémission. La faible

réponse inflammatoire observée dans cette gamme de concentration suggère de répéter la mesure et de réaliser des tests complémentaires.

- ✓ concentration de calprotectine >200µg/g : la bande de contrôle (C), la bande de test 1 (T1) et la bande de test 2 (T2) sont visibles,indiquent une maladie de type organique active avec inflammation du tractus gastro-intestinal. Il est suggéré de réaliser des examens complémentaires et de mettre en place un traitement curatif sous le suivi de médecins spécialistes.

- Non valide : le résultat du test n'est pas valide lorsque la bande de contrôle n'est pas visible (même si des bandes de test sont visibles).

c.2.3-Avantages et inconvénients du test unitaire :(tableau II)

Tableau II : Les avantages et les inconvénients du test unitaire de la calprotectine

Avantages	Inconvénients
- Lecture rapide au bout de 15min. - L'appareil est préalablement calibré - Conservation des échantillons de selles (1 semaine à 2-8°C) - Conservation des extraits (4mois à -20°C) - Le transfert des résultats peut se faire par logiciel.	- Pas de contrôles synthétiques. - Large zone grise 40-60 µg/g de selles. - Si la concentration est élevée il faut utiliser une plaque par dilution.

d. Situations influençant le dosage de la calprotectine :

La calprotectine fécale étant un marqueur non spécifique d'une inflammation digestive, on la retrouve augmentée dans un certain nombre de situations et selon l'âge (tableau III). Chez l'adulte la valeur seuil est de 50 µg/g, on retrouve des valeurs de CF plus haute chez l'enfant et le nourrisson ou nouveau-né y compris prématuré en bonne santé, possiblement liées à une perméabilité intestinale augmentée et à leur flore intestinale en notant qu'il faut se méfier d'un résultat faussement négatif chez un patient neutropénique.

Tableau III : Normes de la CF selon l'âge et les situations influençant son dosage [62].

Norme selon l'âge	Augmentation de la calprotectine	Diminution de la calprotectine
- Enfant <12 mois (y compris nouveau-né/prématuré) :350µg/g **-Enfant**□ 12 mois : □ 275 µg/g **-Adulte** <50µg/g	▪ Maladie coeliaque (sans régime) ▪ Entérité bactérienne ▪ Entérite parasitaire ▪ Reflux gastro-osophagien ▪ Polypose ▪ Traitement par AINS ▪ Cirrhose ▪ Cancer gastrique ou colorectal (adulte) ▪ Diverticulite (adulte)	▪ Neutropénie

III.1.2.2- l'alpha-1- antitrypsine

III.1.2.2.1- Définition et valeurs de l'alpha-1-antitrypsine

a. Définition de l'alpha-1-antitrypsine :

Il existe une fuite intestinale physiologique de protéines chez les sujets sains. L'exacerbation de ce phénomène conduit au syndrome d'exsudation protéique qui se traduit au plan clinique par une entéropathie exsudative.Ce syndrome d'exsudation protéique est caractérisé par une perte excessive de protéines plasmatiques dans la lumière du tube digestif. Il a pour origine une augmentation de la perméabilité intestinale aux protéines comme l'α-1-antitrypsine (AAT) qui en relation avec une pathologie touchant la muqueuse ou la sous muqueuse telle que les MICI (Figure 17).

L'α-1-antitrypsine est une glycoprotéine synthétisée principalement par le foie, et à un moindre degré, par les cellules épithéliales intestinales et les monocytes. Son poids moléculaire est de 54 kD (proche de celui de l'albumine qui est de 69 kD). Elle est physiologiquement éliminée dans les selles en très faible quantité et n'est pas dégradée par les enzymes pancréatiques **[63]**. Elle est présente dans le plasma (elle représente 90% des alpha-1-globulines plasmatiques), elle appartient à la famile des serpines dont l'activité biologique consiste à inhiber l'activité catalytique de différentes sérines protéases, principalement

l'élastase, libérées par les polynucleaires neutrophiles et les macrophages au cours des poussées inflammatoires **[64]**. Elle n'est ni sécrétée par un processus actif, ni réabsorbée et elle est caractérisée par sa grande résistance vis-à-vis des processus protéolytique d'origine digestive ou bactérienne grâce à sa capacité à former des complexes non résorbables avec les enzymes digestives. C'est donc un excellent marqueur de la fuite protéique intestinale.

L'AAT est une des principales antiprotéases du sérum ce qui explique sa grande stabilité qui dure 7 jours à température ambiante et 1 an à -70°C dans le milieu protéolytique fécal **[65]**.

b. Valeurs de référence : [66] [67]

- ✓ L'alpha-1-antitrypsine sérique : 0,9-2,1 g/l
- ✓ L'alpha-1-antitrypsine fécale : □ 0,15 g/l ou □ 1,25 mg/g de matière sèche.
- ✓ La clairance de l'alpha 1 antitrypsine : □ 20 ml /24h

c.Variations physiopathologiques :

c.1-Variations physiologiques :

Il existe des variations physiologiques du transit intestinal justifiant le recueil de la totalité des selles pendant 3 jours consécutifs. Les selles obtenus seront donc soigneusement homogénéisées, les dosages seront réalisés sur une aliquote de cet homogénat et les résultats seront rendus en valeur moyenne par 24h. Chez l'enfant, la concentration fécale se normalise au niveau de celle de l'adultesain dés l'âge de 6 jours.

c.2-Variations pathologiques :

Il est recommandé de considérer comme anormale une clairance de l'AAT supérieure à 20ml/jour afin de ne pas prendre en compte les augmentations observées en cas de diarrhée avec accélération isolée du transit. L'exsudation protéique sera considérée comme modeste pour une clairance de l'AAT comprise entre 20 et 30 ml/j, moyenne entre 31 et 70 ml/j, forte au-delà de 70ml/j **[66]** (Figure 17). En notant que l'excrétion fécale d'AAT étant augmentée en cas de saignement digestif.

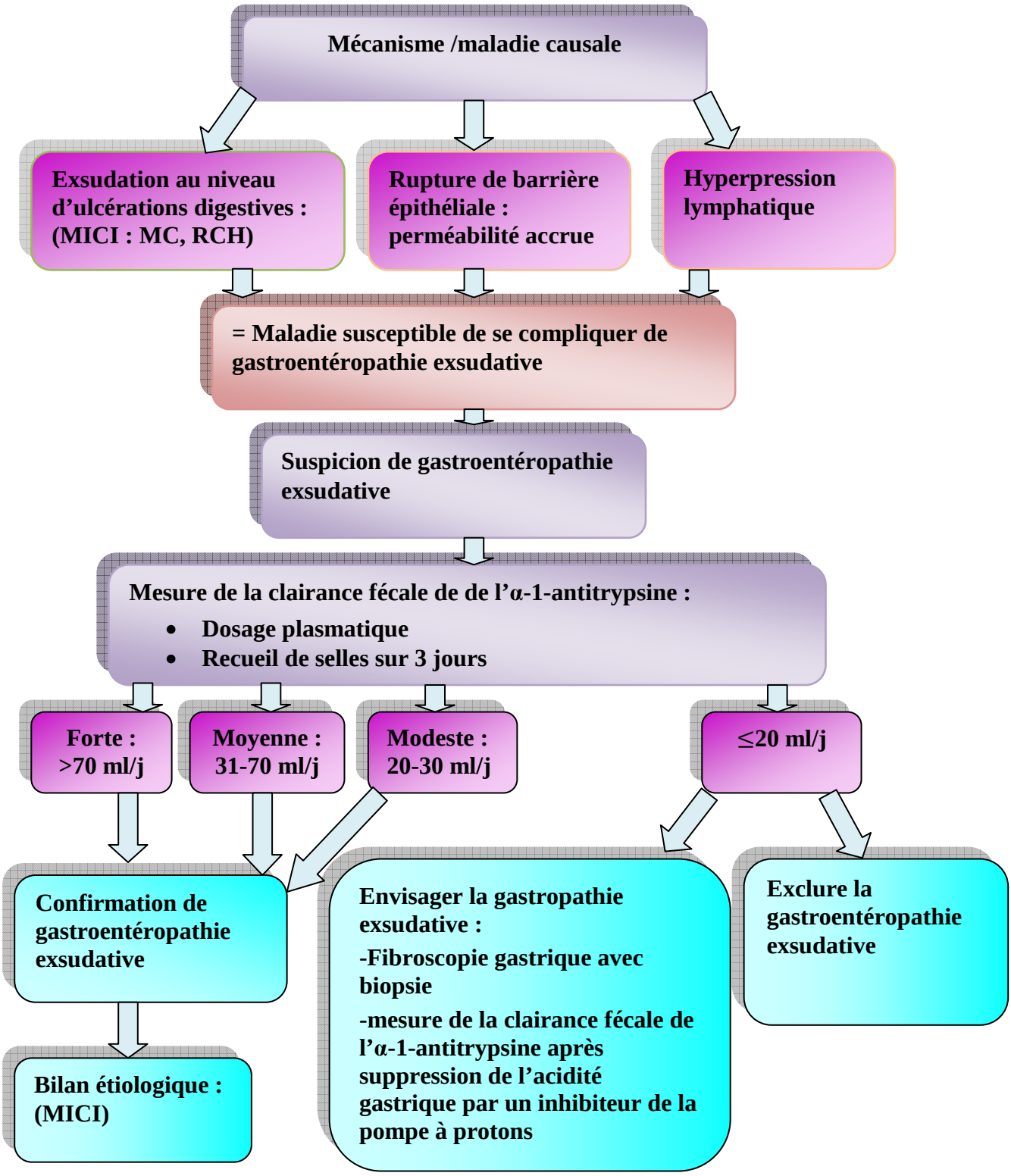


Figure 17 : Mécanisme,orientation clinique et diagnostic positif de gastroentéropathie exsudative [66][67][68]

d. Mesure de l'alpha-1-antitrypsine par dosage immuno-enzymatique

d.1- Recommandations préanalytiques :

- **Prélèvement :**

Pour le calcul de la CLAT, il faut réaliser un recueil de la totalité des selles pendant une période donnée, en général 3 jours consécutifs en prenant soin de collecter également les selles nocturnes, et calculer le poids moyen des selles de 24h. Par souci de commodité et d'hygiène, la totalité des selles de 24 h sera recueillie dans un ou plusieurs pots opaques et de volume suffisant conservés au réfrigérateur en prenant bien soin de ne pas mélanger les selles et les urines. Sur chaque pot, la date sera indiquée permettant d'établir un poids de selles quotidien. Sur la période de recueil, une seule journée de recueil est probablement insuffisante mais elle peut être envisagée chez les personnes présentant de faibles variations spontanées du transit et chez les jeunes enfants. Un tube de sang est prélevé à jeun l'un des 3 jours de recueil des selles pour réaliser un dosage sérique de l'AAT.

Pendant les 8 jours précédant le recueil et durant le recueil, il faut éviter les examens radiologiques avec opacification digestive et les préparations pour coloscopie qui modifient l'écosystème digestif. Durant la période de recueil, il faudra prendre soin d'éviter les produits pouvant modifier l'analyse des données tels les laxatifs dont l'huile de paraffine, les pansements intestinaux ou les ralentisseurs du transit.

Il est difficile de réaliser et d'interpréter une clairance chez l'enfant, et encore plus chez le nourrisson, en raison de la variation du débit fécale quotidien en fonction de l'âge et de la difficulté d'obtenir un recueil correct des selles de 24h (recueil sans couche pour éviter l'absorption de l'eau fécale). On préfère alors se limiter au dosage fécal et exprimer les résultats par rapport à la matière sèche fécale (ce qui implique la détermination du poids sec).

En cas de suspicion de gastropathie exsudative cas de MICI par exemple, il convient de prescrire, 5 jours avant et pendant le recueil des selles, un traitement antisécrétoire gastrique car l'AAT est détruite à pH inferieur à 3,5 **[69]**.

- **Conservation et transport :**

Les selles en totalité (24h, 48 ou 72h) ou une partie aliquote obtenue après homogénéisation des prélèvements de 24 h et indication des débits fécaux quotidiens et le prélèvement sérique recueilli sur tube sec seront stockés à + 4°C si les dosages sont réalisés dans une semaine, ou congelés à -20°C dans les 24 h suivant le prélèvement si les dosages sont réalisés ultérieurement.

d.2-Principe analytique de dosage :

Le dosage de l'AAT peut être réalisé dans les selles par des techniques de type immunodosage qu'il s'agisse d'immunonéphélémétrie, d'ELISA ou d'immunodiffusion radiale **[65]**. L'évaluation des pertes intestinales protéiques se fait par la détermination de la clairance de l'AAT (CLAT) **[60]**. Cette mesure est reconnue comme le « gold standard » pour rechercher une exsudation protéique, donc c'est une méthode utile pour la quantification de la perte de la protéine intestinale en apprécier l'intensité et donc l'activité des maladies inflammatoires de l'intestin.

AAT fécal a été généralement acceptée comme un marqueur utile et qui est potentiel pour l'activité de MICI, mais la méthode n'est pas systématiquement disponible et certaines études sont contradictoires quant à l'efficacité de l'α-1-antitrypsine dans le diagnostic de MICI **[70]**.

d.2.1- la néphélométrie :

d.2.1.1- principe de la néphélométrie :

Pour une concentration d'anticorps (Ac) définie et en excés la concentration en immunocomplexe (IC) augmente avec la concentration en antigène (Ag) c'est-à-dire l'AAT. Les IC formés compte tenu de leur taille, ont la propriété de diffuser ou d'absorber une lumière incidente et cette diffusion/absorption est proportionnelle à la concentration d'Ag à doser. Il en résulte une courbe de calibration analogue à la partie ascendante. (Figure 18)

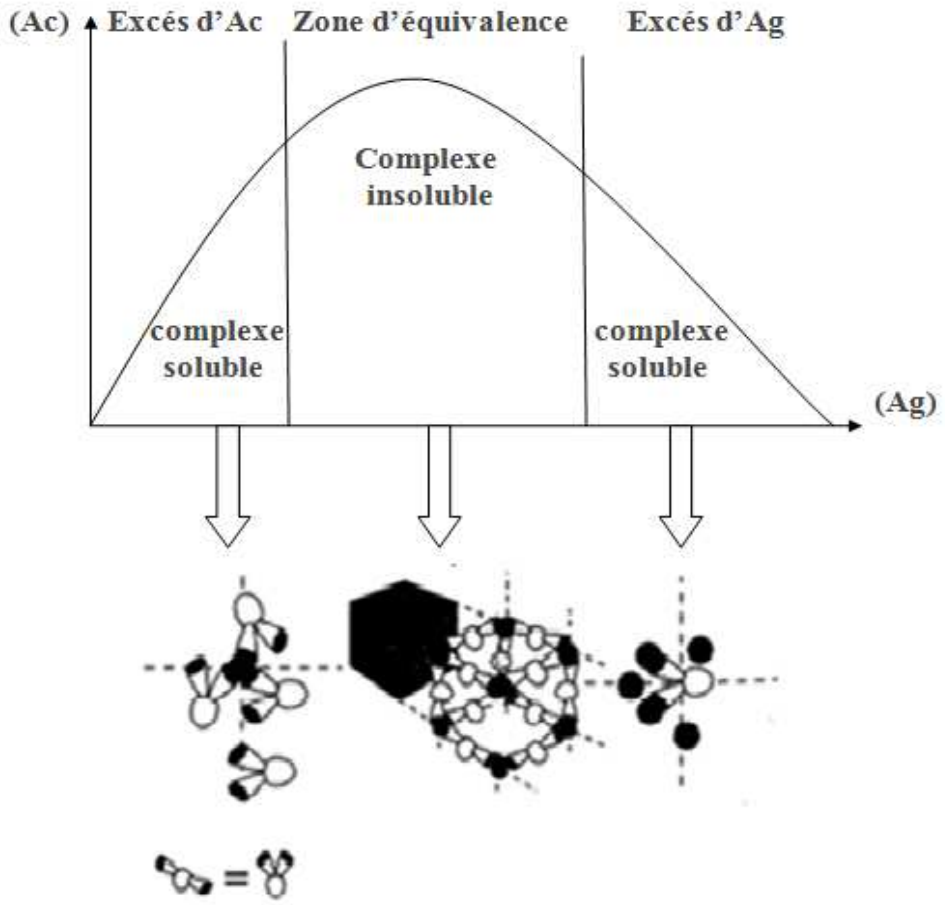


Figure 18 : La courbe d'heidel Berger c'est la courbe de précipitation de complexe d'Ag-Ac [71]

En immunonéphélémétrie, on mesure l'intensité de la lumière diffusée par les particules en suspension ici les IC, dans un certain angle par rapport au rayon incident et à une longueur d'onde définie.

L'intensité de la lumière diffusée dépend entre autres facteurs de la longueur d'onde, de la taille des particules, de leur concentration.

d.2.1.2- L'utilité de l'immunonéphélémétrie :

La néphélométrie est une méthode rapide, effectuée avec un coût relativement faible, aussi c'est la plus sensible adaptée à la mesure de faibles concentrations en Ag mais la méthodologie est plus onéreuse et plus délicate à mettre en œuvre.

d.2.1.3- quelques paramètres modulant les critères de performance d'un dosage en immunonéphélémétrie :

- La concentration en Ac :

La plage des concentrations en Ag directement accessibles au dosage est étroitement dépendante de la concentration en Ac. En situation d'excés d'Ac on constate que lorsque la concentration en Ac augmente :

  - Le signal généré par l'IC augmente.
  - La 1ère partie de la courbe devient de plus en plus linéaire.
  - La concentration en Ag correspondant au point d'équivalence augmente.

Il résulte de ces 3 mesures des observations que la précision et la plage de la lecture du dosage augmentent avec la concentration en Ac.

- La concentration en Ag :

Le domaine de mesure des concentrations en Ag doit être le plus large possible compte tenu des variations physiopathologiques.

- Nature de l'immunosérum (IS) :

L'IS est de préférence polyclonal, de titre et d'avidité élevée en Ac. le titre conditionne la dilution de travail tandis que l'avidité conditionne la rapidité du dosage. L'utilisation d'Ac monoclonaux n'est envisageable que sous forme de mélange d'Ac monoclonaux bien défini, donc finalement en reconstituant un mélange polyclonal. Dans ce cas l'avantage serait dans une amélioration substancielle de la qualité du dosage par une définition très précise et reproductible de l'IS.

Dans le dosage immunonéphélémétrique, la condition nécessaire pour une protéine candidate comme les marqueurs de la réponse inflammatoire (AAT) est d'être suffisamment concentrée dans l'échantillon biologique (1mg/l).

d.2.2-Principe d'Immunodiffusion radiale (technique de Mancini)

Sur la plaque de l'immunodiffusion, L'antisérum est préalablement incorporé au gel en surfusion et coulé en boîte de Pétri ou sur une plaque de verre. Après refroidissement, des puits sont creusés dans le gel. Dans chaque puits est déposée, sous un volume constant, une des dilutions successives d'un Ag. L'Ag diffuse et précipite au niveau des zones d'équivalence avec l'antisérum contenu dans le gel sous la forme d'un cercle opaque dont le diamètre est proportionnel à la concentration d'Ag déposée dans le puits correspondant.

L'établissement d'une courbe étalon à partir de solutions contenant des concentrations connues et croissantes d'Ag permet de préciser la concentration d'une solution inconnue du même Ag par la simple mesure du diamètre du cercle de précipitation. (Figure 19) Cette méthode est éventuellement applicable aux Ac.

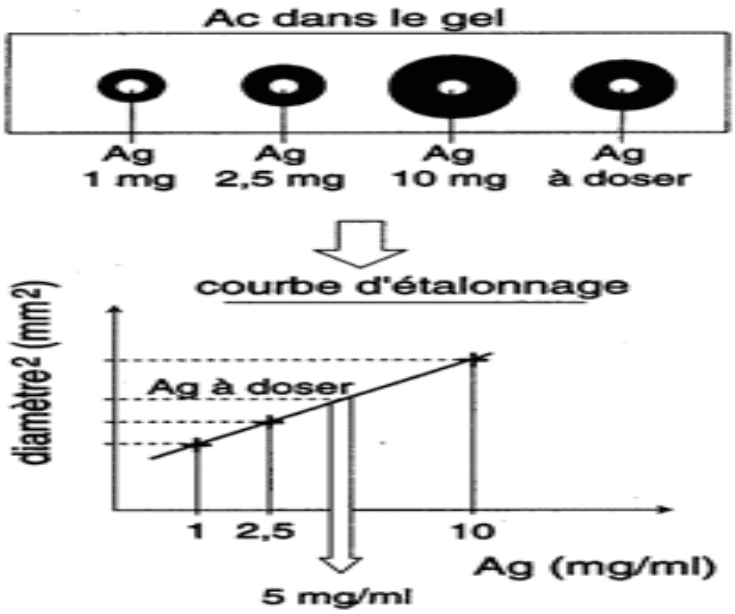


Figure 19 : Schéma de principe de dosage par immunodiffusion radiale [71]

Bien que l'immunonéphélémétrie soit la plus reproductible et la plus sensible des techniques d'immunoprécipitation, l'immunodiffusion radiale présente néanmoins de bon critères de qualités analytiques, notamment une spécificité et une sélectivité suffisante en pratique clinique **[72]**.

Du fait de la très large gamme de concentrations fécales d'AAT pouvant être retrouvées de manière physiologique ou pathologique. Les résultats du dosage de l'AAT fécale peuvent être exprimés sous forme de concentration, de débit ou la clairance fécale. Ce dernier mode d'expression est le plus performant chez l'adulte car il permet de pallier les biais liés d'une part, à l'augmentation de la synthèse hépatique de l'AAT au cours des états inflammatoires et d'autre part, à un phénomène de dilution observé au cours des grandes diarrhées hydroélectrolytiques **[69]**:

La CLAT est calculée selon la formule suivante :

$$CLAT = \frac{\text{AAT fécale (g/l)} \times \text{poids moyen des selles de 24h(g)}}{\text{AAT sérique (g/l)}} \text{ (ml/24h)}$$

Il est recommandé de considérer comme pathologique une valeur de CLAT supérieure à 20 ml/jour afin de ne pas prendre en compte les augmentations observées en cas de diarrhée avec accélération isolée du transit.

La détermination de la CLAT est largement utilisée dans toutes les situations où un syndrome d'exsudation protéique est suspecté. Dans le domaine des MICI, Florent Ch et al ont montré une très bonne corrélation entre la CLAT et le CDAI **[66]**, cependant d'autres équipes décrivent les résultats plus controversés pour différencier les phases d'activité et de quiescence des MICI ainsi que la réponse au traitement **[69]**.

C'est notamment en pathologie pédiatrique que le développement de marqueurs fécaux non invasifs trouve un intérêt majeur. Cependant, il est difficile de réaliser et d'interpréter une CLAT chez l'enfant, et encore plus chez le nourrisson, en raison de la variation du débit fécal quotidien en fonction de l'âge et de la difficulté qu'il y a à obtenir un recueil correct des selles de 24h. Dans cette population, on peut alors se limiter au dosage fécal et exprimer les résultats par rapport à la matière sèche fécale en considérant comme valeur normale une concentration inférieure à 1,25 mg /g d'extrait fécal sec **[69]**.

Donc ce qu'on peut dire qu'au cours des MICI (RCH, MC), la clairance fécale d'AAT est augmentée proportionnellement aux pertes protéiques. Sa mesure est utilisée pour suivre l'évolution de ces affections, sachant que l'AAT est considérée comme un paramètre sensible mais non spécifique qui reflète l'inflammation entérique au cours des MICI **[73]**.

On note que ce type d'examen ne s'utilise que peu dans les pays en voie de développement, mais d'avantage dans les pays développés avec un accès limité à la coloscopie; donc l'examen peut être utilisé efficacement pour distinguer les patients qui ont un faible risque d'avoir une inflammation intestinale. Il peut également être utilisé dans le suivi de patients chez lesquels on a diagnostiqué une MICI pour identifier les signes de reprise de l'activité inflammatoire.

III.2- Autres marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de MICI :

III.2.1- autres biomarqueurs fécaux :

III.2.1.1- TNF-α : Tumor necrosis factor

L'implication de cette cytokine pro-inflammatoire est aujourd'hui démontrée dans la physiopathologie des MICI ce qui a aboutit à la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques basées sur l'utilisation de biothérapies avec des anticorps anti-TNF-α. Dés 1992, Braegger et alont dosé le TNF-α fécal chez des enfants atteints de MICI, montrant des concentrations significativement augmentées lors des phases de poussée tant au cours de la MC que la RCH. A l'inverse, lors des phases de quiescence de la maladie, que ce soit après traitement ou après résection chirurgicale, les concentrations fécales ne sont plus significativement différentes de celle retrouvées chez les enfants sains. Ils ont donc proposés l'utilisation de ce dosage comme marqueur d'activité des MICI chez l'enfant **[74]**. On note que la concentration fécale du TNF-α est corrélée avec les index d'activité clinique (CDAI) et endoscopique de la MC uniquement chez les patients porteurs d'atteintes coliques pures **[69]**.

Le TNF-α est donc dosable dans les selles et permet d'évaluer l'activité inflammatoire intestinale distale. Cependant, comme toutes les cytokines. Il est très sensible à la protéolyse intestinale de sorte que la qualité du résultat sera subordonnée à la qualité de la phase

préanalytique : congélation immédiate du prélèvement et conservation à -80°C sans aucune rupture de la chaîne du froid.

III.2.1.2-La lactoferrine fécale

La lactoferrine est une glycoprotéine de 80 kDa de fixation du fer et une composante majeure des granules secondaires des polynucléaires neutrophiles. Dans une inflammation intestinale, une infiltration de leucocytes de la muqueuse provoque une augmentation de la concentration de lactoferrine dans les fèces. La lactoferrine a une activité antibactérienne et est résistante à la protéolyse dans les fèces. La lactoferrine peut être détectée en utilisant des techniques simples et peu coûteuses, car il a une excellente stabilité dans les selles pendant 4 jours depuis un ELISA commercial a été élaboré est maintenant largement disponible **[70]**. Un test lactoferrine fécale négatif signifie simplement qu'il ya une absence d'inflammation intestinale neutrophile significative.

III.2.1.3- Protéine S100A12 :

Comme la calprotectine, la protéine S100A12 ou (calgranuline C) appartient au complexe des protéines S100. Comme la calprotectine, elle reste stable au moins 7 jours à température ambiante. Ces différentes caractéristiques en font un nouveau marqueur potentiel majeur pour l'évaluation des MICI. Selon De Jong et al en 2006 qui ont prouvé que cette protéine utilisée dans le diagnostic de MICI chez des enfants et une corrélation significative avec le degré d'activité de la maladie **[75]**, aussi qu'il y a une meilleure performance diagnostic du dosage de la protéine S100A12 par rapport à la lactoferrine et même à la calprotectine notamment dans la population pédiatrique **[69]**. Ces performances pouraient être le reflet d'une production de la protéine S100A12 limitée aux polynucléaires à la différence de la calprotectine qui est aussi produite par les monocytes et les cellules épithéliales.

III.2.1.4- Pyruvate kinase fécale

L'isoforme dimère de kinase M2-pyruvate (Tumeur M2-PK), a été suggéré comme un marqueur de l'inflammation gastro-intestinale. Il est aussi utile pour la différenciation d'une maladie organique de maladie intestinale fonctionnelle.

III.2.1.5- Myéloperoxydase fécale

La myéloperoxydase, une enzyme qui fonctionne dans la mise à mort dépendant de l'oxygène des micro-organismes, est libérée à partir des granulés primaires de neutrophiles au cours de l'inflammation aiguë. La concentration de la myéloperoxydase est également proportionnelle au nombre de neutrophiles. La myéloperoxydase pourrait potentiellement être utilisé comme marqueur de substitution pour un résultat de réussite du traitement chez les patients MICI, semblable à calprotectine **[76]**. D'autres investigations sont nécessaires pour déterminer le rôle clinique de la myéloperoxydase fécale dans les MICI.

III.2.1.6- Fécale Eosinophil protéine X

Eosinophil protéine X (EPX) est libéré par les granulocytes éosinophiles activés, qui sont abondants dans la muqueuse dans MICI active. Aussi c'est un indicateur de l'issue du traitement des rechutes de MICI **[77]**. En outre, les niveaux EPX fécaux sont également bénéfiques des compléments aux évaluations endoscopiques et histopathologiques dans le soin quotidien des patients atteints de la RCH. On note aussi que d'autres biomarqueurs fécaux utilisés dans le diagnostic de MICI comme le lysozyme, l'élastase.

III.2.2- Marqueurs sérologiques :

Les tests sérologiques ont été utilisés pendant de nombreuses années dans le diagnostic de MICI. Les biomarqueurs sérologiques sont principalement produites lors de l'exposition intestinale de bactéries commensales normales : la protéine C-réactive (CRP) ont longtemps été utilisés comme marqueurs de l'inflammation et par conséquent, est un indicateur de l'activité de la maladie au cours des MICI. D'autres protéines classiques qui peuvent être détectés dans le sérum des patients atteints de MICI sont le glycoprotéine α-1-acide (orosomucoïde), le fibrinogène, le sérum amyloïde A, la β2-microglobuline, l'α2-globulines, et α1-antitrypsine. Les niveaux d'orosomucoïde circulant en corrélation avec l'activité des MICI évaluée par les indices standards. En outre, les taux circulants orosomucoïde corrélation avec la perte de protéines dans l'intestin, mais sa demi-vie (5jours) dans le sérum limite son utilité comme un indicateur de l'amélioration de l'activité de la maladie mais ces derniers ces

protéines ne montre pas des avantages par rapport à CRP dans la détection et le suivi de l'inflammation dans les MICI **[73].**

Les marqueurs de référence de dépistage des MICI restent à ce jour les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) et les ANCA atypiques de type NANA dans la maladie de la MC et la RCH : les pANCA et les ASCA. Les pANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires de type périnucléaires) sont très nettement retrouvés dans les RCH mais aussi dans les MC ayant un tableau évolutif de RCH. Les ASCA ont été reliés à la MC et ce quel qu'en soit le stade.Les taux étaient significativement plus élevés chez les patients jeunes. Les pANCA étaient à l'inverse retrouvés chez les patients âgés **[78]**. Leur intérêt réside généralement dans leur valeur prédictive dans les colites indéterminées, dans leur valeur pronostique au cours des MICI.Ces marqueurs sont plus utiles dans la différenciation des sous-types de MICI que dans le dépistage de la population **[73]**.

III.3- L’imagerie médicale :

III.3.1- L’écographie abdominale et doppler :

L'échographie est utilisée avec succès comme méthode d'imagerie de choix dans le dépistage des patients avec suspicion clinique de MC, il peut être le premier outil de diagnostic utilisé pour les patients jeunes et peut être utilisé dans le diagnostic préliminaire avant d'autres tests invasifs. Une autre application importante de l'échographie de l'intestin est dans le suivi des patients déjà diagnostiqués avec la MC, en qu’il peut être utile pour évaluer le site et l'étendue des lésions et d'assurer une détection précoce des complications intra-abdominales **[79]**. Bien que parfois utile pour évaluer l'étendue de la maladie, le rôle de l'échographie transabdominale en RCH est beaucoup moins important que dans la MC **[73]**. Principalement en raison du fait que la maladie affecte seulement la muqueuse, il est difficile d’effectuer une évaluation dans le cas de MC car le diamètre de l’artère mésentérique supérieure est petit donc techniquement plus difficille à mesurer.

III.3.2-La tomodensitométrie et l’entéro par résonnance magnétique ultrasonographie :

La tomodensitométrie (TDM) dans sa forme conventionnelle a joué un rôle important dans l'évaluation des complications et des manifestations extraenterique de MC, telles que les fistules et des abcès, mais il a un rôle limité pour représenter la paroi intestinale et des anomalies luminales. CT entéro (CTE) est une technique utilise multidétecteur scanners CT avec de hautes résolutions spatiales et temporelles, cette méthode permet la visualisation de la petite paroi de l'intestin, de la muqueuse et la lumière **[73]**. Sachant que le CT entéro peut délimiter l'étendue et la sévérité de l'inflammation de la paroi intestinale et pour rechercher une perforation dans la MC.

L’IRM a également connu l'amélioration de la résolution spatiale et temporelle des images, combinées à l'utilisation de grandes quantités d'agents de contraste par voie orale pour fournir une distension de l'intestin, permet l'évaluation de la mise en valeur du paroi intestinale, par conséquent elle est utile pour l'évaluation d'activité MC **[80]**.

L’ultrasonographie et l’IRM sont préférées au CT, étant donné que les patients sont souvent jeunes et auront très probablement besoin d’examens répétés dans le temps.

III.3.3- l’endoscopie :

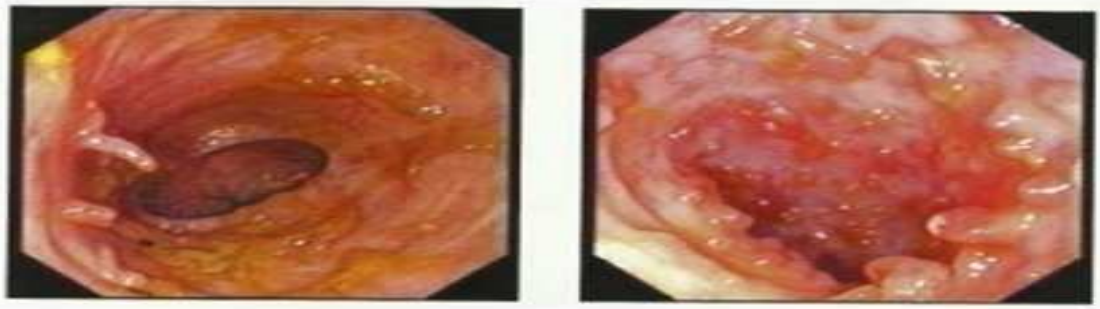
L'endoscopie est généralement utile pour diagnostiquer MC impliquant iléon terminal et du côlon et de la distinguer de la RCH. Il est également important de déterminer l'ampleur et la gravité de la maladie, afin d'évaluer la réponse au traitement et à l'écran de la dysplasie. En outre, l'endoscopie permet la visualisation directe de la muqueuse et l'acquisition de biopsies, devenant ainsi le premier outil de diagnostic.

Un système de notation endoscopique a été développé et validé pour l'activité de surveillance en MC, et pour évaluer la sévérité de la maladie iléon et du côlon. Cependant, il est fastidieux et compliqué, en raison de l'analyse des multiples aspects de lésions. Il est nommé indice endoscopique de la MC de gravité (CDEIS) et elle est basée sur la présence de quatre types de lésions: les ulcères superficiels, ulcères profonds, la sténose ulcérée ou une sténose non ulcérée, qui devrait être enregistrée dans cinq secteurs différents: iléon terminal, le côlon ascendant, le côlon transverse, côlon descendant et sigmoïde et du rectum. La combinaison de valeurs permet de calculer un indice de gravité, qui varie de 0 à 30 **[73]**.

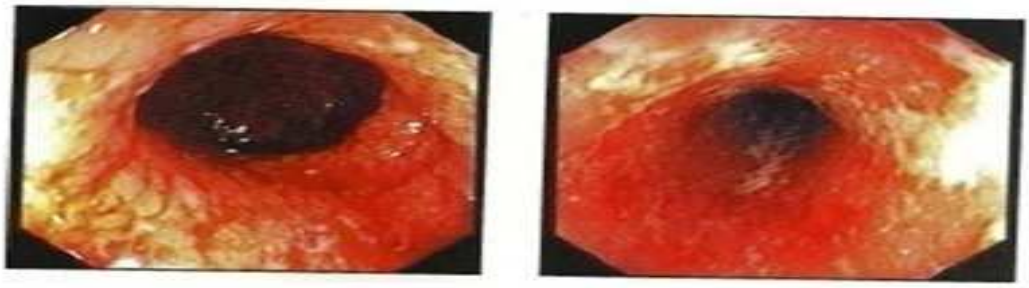
Dans la RCH, l'endoscopie est nécessaire pour le diagnostic et pour déterminer l'étendue de la maladie avec l’élaboration des indices endoscopiques (Baron Score,…) afin d'évaluer l'activité clinique de la maladie.

L’endoscopie affiche une preuve directe de lésions de la muqueuse (Figure 20 et 21) Cependant, cela prend du temps, invasive, coûteuse et une bonne partie des critères d'évaluation endoscopique manquent validation, ce qui rend difficile l'adoption de méthodes endoscopiques pour surveiller régulièrement au cours des MICI. Les techniques d'imagerie sont utiles comme marqueurs de MC, mais ils manquent d'application dans la RCH.

Image endoscopique

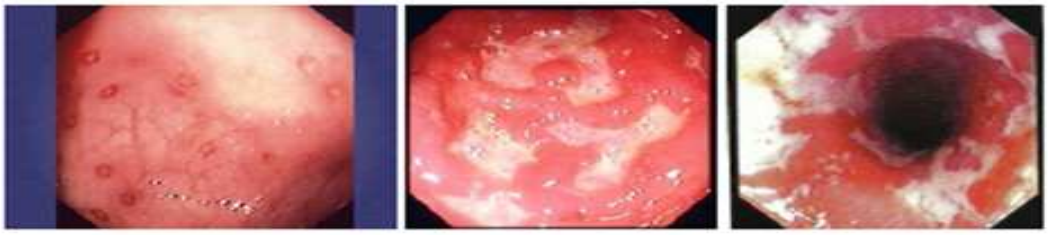


Réctocolite hémorragique avec developpement des pseudopolypes



Réctocolite hémorragique avec des ulcérations multiples

Figure 20 : Aspects endoscopiques de la rectocolite hémorragique [81]



A **B** **C**

A : ulcération aphtoïde **B - C**: lesions sévère d'ulcération en carte géographique

Maladie de Crohn avec des ulcérations creusantes au niveau du côlon

Figure 21 : Aspects endoscopiques de la maladie de Crohn [82]

III.3.4 - la radiologie :

L'étude radiologique du tube digestif nécessite une opacification, un remplissage par un produit opaque aux rayons X. Le produit opaque utilisé est souvent c'est de la baryte, donc la visualisation de l'intestin grêle est obtenue par l'ingestion de ce produit, après son passage dans l'estomac. Cet examen radiologique, appelé « Transit du Grêle », est difficile à réaliser correctement du fait de la fréquente superposition des différentes anses intestinales **[83]**. Le radiologue doit donc s'efforcer de dérouler l'intestin anse par anse. Pour cela, il utilise diverses techniques de compression et demande au patient de changer de position. L'analyse des clichés radiographiques permet de préciser la nature des lésions (ulcérations, rétrécissement), leur siège (iléon le plussouvent) et leur étendue.

- L'opacification du côlon est réalisée par voie rétrograde, après introduction d'une petite canule dans l'anus et utilisation de baryte, en guise de "lavement". Cet examen est donc appelé « Lavement Baryté ». La qualité des images obtenues peut être améliorée par l'administration successive de baryte, puis d'air afin d'augmenter le contraste. Cette technique du "lavement baryté en double contraste" apporte plus de renseignements quant à l'état anatomique du côlon (surtout en cas de petites lésions superficielles) mais est, parfois, un peu moins bien tolérée (ballonnement dû à l'insufflation). Dans tous les cas, le patient doit être radiographié dans diverses positions (allongé sur le dos, plus ou moins sur les côtés gauche ou droit, debout...) pour bien individualiser les différents segments du côlon, et si possible la dernière anse grêle (opacifiée par reflux de la baryte). L'autre impératif technique est la nécessité d'avoir débarrassé le côlon de toute matière fécale, d'où le recours aux laxatifs à prendre la veille de l'examen, éventuellement associés à des lavements évacuateurs et à un régime sans résidus.

-Le trait spécifique de l'atteinte inflammatoire chronique granulomateuse de la MC est son caractère transmural, l'importance de la prolifération fibrograisseuse périlésionnelle, les manifestations caractéristiques de la fibrose sur le versant séreux de la paroi avec le développement d'une fibrose le long des vaisseaux droits dilatés au sein d'un mésentère élargi par la surcharge graisseuse.

-La RCH se caractérise par une atteinte inflammatoire touchant préférentiellement la muqueuse rectocolique. Les lésions s'étendent en nappe continue du rectosegmoïde vers le côlon d'amont. La prolifération fibrogaisseuse alentour des segments coliques atteints est plus

limitée que dans la MC à l'étage colique et le versant séreux ne présente pas d'éléments trabéculaires fibreux.Les poussées successives entraînent un épaississement circonférentiel régulier de la paroi statistiquement moins important que dans la MC **[83]**.

III.4- Diagnostic différentiel :

III.4.1-Au cours de la RCH :

Le diagnostic différentiel se pose surtout lors de la première poussée et rarement lors des poussées ultérieures quand le diagnostic est déjà posé. Quand la RCH est connue, il ne faut pas attribuer systématiquement tous les symptômes digestifs à la MICI : intérêt de la recherche d'un syndrome inflammatoire dans la RCH.

La MC représente le principal diagnostic différentiel de la maladie de RCH. En effet, cette dernière peut, pendant longtemps, être prise pour une RCH en l'absence d'autres localisations digestives. En cas de rectite ou rectocolite aiguë, il faut éliminer une colite infectieuse à *Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica, Salmonella, Shigella, Campylobacter jejuni*. Il n'existe pas de signes endoscopiques spécifiques, sauf dans la colite pseudomembraneuse. Le diagnostic est basé sur la coproculture, l'examen bactériologique des biopsies, le contexte, l'évolution souvent favorable spontanément ou sous antibiotiques et l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles dans la muqueuse colique.

Pour éliminer une amibiase, dans le cadre du diagnostic différentiel, il faut pratiquer un examen parasitologique des selles.

D'autres diagnostics peuvent prêter à confusion avec une RCH : la colite aux AINS, la colite ischémique ou la vascularite. Par ailleurs, d'autres diagnostics doivent être éliminés : cancer du rectum, fécalome, des hémorroïdes, fissure anale, polype **[84]**.

III.4.2-Au cours de la MC :

Les difficultés diagnostiques sont maximales avec la tuberculose intestinale car la tuberculose pulmonaire manque dans la moitié des cas. Seule la présence de bacilles tuberculeux et d'une nécrose caséeuse permettent le diagnostic différentiel, mais l'anamnèse et la réponse à l'antibiothérapie sont des arguments de grande valeur.

Les colites des laxatifs et pseudomembraneuse sont facilement reconnues du fait d'un contexte clinique et d'un aspect endoscopique évocateur.

Les iléites, colites, rectites infectieuses aiguës ou subaiguës peuvent parfaitement simuler une MC, tout comme les infections à *Campylobacter, Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydiae, Clostridium difficile, Gonocoque, Syphilis, Schistosome, Histoplasme, cytomégalovirus...*

La colite ischémique du sujet de plus de 50 ans, et à tout âge, la maladie de Behçet, peuvent également prêter à confusion.

Enfin, le diagnostic différentiel le plus difficile à éliminer est la RCH pathologie avec laquelle la MC entretient des relations étroites. Cela est particulièrement vrai en cas de première poussée grave de localisation rectocolique isolée. La distinction entre les deux maladies ne se fait parfois qu'au cours de l'évolution. Le diagnostic de MICI nécessite une démarche diagnostique rigoureuse **[84]**.

III.5- Evolution et pronostic de la MICI :

Il n'existe pas de marqueur sensible capable de prédire l'évolution de la maladie et de prévenir les poussées. Cependant, le profil évolutif de la maladie est stable à l'échelon individuel. Lorsque la prise en charge médicale et chirurgicale est adaptée, l'espérance de vie des patients est normale ainsi que leur qualité de vie.

III.5.1- Evolution des MICI

L'évolution des MICI se fait habituellement par poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues et plus ou moins complètes. Ces poussées successives peuvent aggraver les lésions qui s'étendent peu à peu et être à l'origine de complications.

Dans de rares cas cette évolution pourra se faire sur un mode continu chronique actif.

L'évolution et la gravité de la MICI sont très variables d'un malade à l'autre et chez le même malade, d'une phase évolutive à l'autre **[85]**.

On note chez l'enfant la survenue d'un éventuel retard de croissance initial est en général rattrapé après mise en route d'un traitement anti-inflammatoire et lors du suivi, un retard de

croissance n'apparaît que si une corticothérapie importantes est nécessaire, ce qui doit faire discuter l'indication chirurgicale.

L’évolution de la MICI est extrêmement difficile à schématiser. Elle dépendra essentiellement de la localisation des lésions à l’origine des différents symptômes et des différentes complications possibles.

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

- Une évolution rapide et grave imposant une chirurgie rapide avec un risque important de récidive.
- Une évolution lente, où la chirurgie n’est nécessaire qu’après un long délai, et qui présente un risque de récidives post-opératoires plus tardives **[26]**.

III.5.2- Pronostic de MICI

Actuellement, il très difficile de déterminer quels patients vont développer ou non des complications et à quel moment auront l'apparition d'une nouvelle poussée.

La MC reste une maladie chronique invalidante et destructrice. Les retentissements sur la vie quotidienne des malades seront variables, mais en raison de son évolution imprévisible, prolongée et récidivante, elle constitue souvent un facteur d’handicap à long terme, avec des répercussions sur la vie socio-économique, professionnelle et familiale des malades **[26]**.

La progressivité des lésions anatomiques que ce soit dans la MC ou RCH peut conduire au développement de complications non accessibles au traitement médical, conduisant à une opération.

Bien que les MICI puissent limiter grandement la qualité de vie en raison des douleurs et autres conséquences néfastes, il est rare qu'elles soient fatales. En revanche, toute personne atteinte d'une MICI ne peut guérir, il doit suivre un traitement à vie et fait l'objet d'un suivi médical pour empêcher l'aggravation de la maladie ou la diminuer.

PRISE EN CHARGE DE MICI ET CONSEILS À L'OFFICINE

IV-Prise en charge de MICI et Conseils à l'officine : le pharmacien face aux MICI

IV.1- Prise en charge médicamenteuse et chirurgicale de MICI

IV.1.1 Traitement médical

La thérapie à long terme pour soigner les patients atteints de MICI est généralement multidimensionnelle, elle demande une approche multidisciplinaire par laquelle les gastro-entérologues collaborent avec les chirurgiens, les nutritionnistes, les soignants et les psychologues et cette thérapie dictée par le type de maladie ainsi que les sites atteints car les options thérapeutiques varient selon l'évolution clinique d'une MC et celle d'une RCH en notant l'utilisation des antidiarrhéiques pour gérer les symptômes.

IV.1.1.1- L'acide 5-aminosalicylique

Le premier médicament utilisé pour soulager l'inflammation est généralement un dérivé de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) tel que le sulfalazine **[86]**.

On suppose que ce composant agit en bloquant la production de prostaglandines et de leucotriènes ce qui en retour inhiberait la chimiotaxie des neutrophiles, désactiverait les dérivés réactifs de l'oxygène et inhiberait l'activation de NF-κB. Il existe une grande variété de médicaments de types 5-ASA qui doivent être sélectionnés en fonction de la localisation de la maladie. Par exemple, pour des patients souffrant d'inflammation colique distale, un suppositoire sera approprié, des comprimés oraux à diffusion lente ou couplés à une matrice pH-dépendante sont également disponibles pour les gens souffrant d'inflammation à l'intestin grêle. Le maintien de la rémission par traitement aux 5-ASA est possible pour la RCH mais plus difficile pour la MC **[87]**.

IV.1.1.2- Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont habituellement prescrits lorsque les 5-ASA n'ont pas d'effet. La prednisone entre autres est efficace à des doses de 40 à 60 mg/jours pour les patients atteints de MC ou de RCH de niveau modéré à sévère **[88]**. Les corticoïdes sont surtout prescrits dans le cas de crise et leurs effets à long terme n'ont pas été démontrés. De plus, ils

sont souvent accompagnés d'effets secondaires graves qui peuvent toucher de multiples systèmes (hypertension, hyperglycémie, ostéoporose) et occasionnent une dépendance à long terme.

IV.1.1.3- Les immunomodulateurs

Pour maintenir la rémission, des cas modérés à sévères de MICI, les médicaments immunosuppressifs ou immunomodulateurs sont souvent utilisés tels que l'azathioprine et son métabolite actif la mercaptopurine. Les risques de la prise de ces médicaments incluent une augmentation des risques de lymphomes et les patientsdoivent être suivis pour vérifier leurs niveaux de leucocytes **[86]**.Certaines personnes sont porteuses d'allèles spécifiques du gène TMPT (*thiopurine s-methyl transferase*) qui les rendent susceptibles de développer des réactions de toxicité suite à l'administration de ce type de médicaments. Les patients devraient idéalement être génotypés avant l'administration de ces médicaments, sachant que les mécanismes d'action responsables des effets thérapeutiques de ce type de médicaments observés sur les patients atteints de maladies inflammatoires demeurent obscurs **[87]**.

IV.1.1.4- Les antibiotiques

Des études cliniques ont montré l'efficacité des antibiotiques pour traiter un sous groupe de patients atteints de MC mais son effet n'a pas été démontré pour la RCH. Le metronidazole par exemple, est efficace pour les patients ayant des fistules péri-anales **[89]**.

L'effet des antibiotiques sur la MC témoigne l'importance de la flore intestinale dans le développement de la maladie.

IV.1.1.5- Les traitements biologiques

Les traitements biologiques représentent la nouvelle vague de traitement contre les MICI. Un anticorps monoclonal anti-TNFα, l'infliximab (Figure 22), commercialisé sous le nom de Remicade est utilisé en clinique **[90]**. Son efficacité a été démontrée chez les patients atteints de RCH et de MC et il maintenant utilisé en thérapeutique d'induction et d'entretien. Cet anticorps se lie au TNFα, une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages activés, soluble et lié à la membrane cellulaire. Il favorise l'élimination de TNFα soluble et membranaire et la lyse des macrophages et des lymphocytes T activés et induit l'apoptose de ces derniers. Ce faisant, il contrôlerait la réponse immunitaire à la muqueuse intestinale. Des

études cliniques ont démontré l'efficacité de l'infliximab pour induire et maintenir la rémission de l'inflammation intestinale, prévenir les fistules, prévenir l'utilisation de stéroïdes, réduire les besoins d'hospitalisation et de chirurgies et améliorer la qualité de vie **[90].** L'infliximab est approuvé pour le traitement de la MC et la RCH, il s'agit d'un traitement efficace, mais coûteux.

D'autres anticorps ciblant TNFα et également d'autres cytokines font partie d'essais en phase clinique. Le Fontoluzimab, un anticorps humanisé anti-interféron qui semble avoir faire diminuer les taux détectés du biomarqueur inflammatoire, protéine C-réactive, chez les patients atteints de MC modérée à sévère.Certains nouveaux traitements sont axés sur le blocage des lymphocytes T et d'autres traitements comme le basiliximab, le daclizumab et le certolizumab (Figure 22) dirigés contre la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 sont utilisés dans les MICI. D'autres traitements biologiques ciblent l'inhibition de la migration et de l'adhésion cellulaire. Des inhibiteurs de molécules d'adhésion comme les intégrines bloquent la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation.

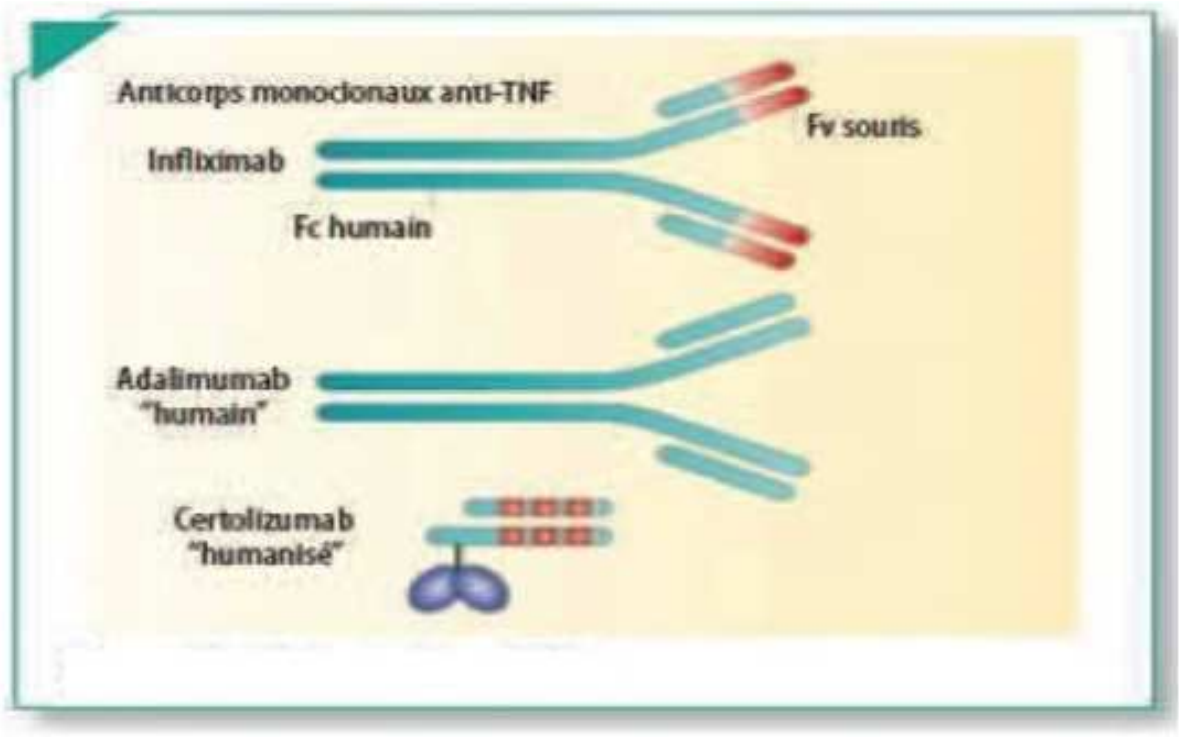


Figure 22 : Les biothérapies anti-TNFα [91]

IV.1.2 Traitement chirurgical :

Dans certains cas de maladies réfractaires à la médication, la chirurgie est indiquée. En effet, l'ablation du côlon et du rectum, même si elle n'est pas souhaitable, guérit la RCH. Toutefois, moins de 10% des patients ont recours à ce type d'opération **[92]**.

Pour la MC, la chirurgie fait partie intégrante du traitement, à la fois pourcontrôler les symptômes et pour traiter les complications. Par exemple, la chirurgie est indiquée dans les cas de perforation de l'intestin grêle ou du côlon, mais aussi dans les cas d'inflammation sévère réfractaire aux autres traitements, d'hémorragie sévère. La chirurgie chez les patients atteints de MICI a comme ligne directrice de conserver au maximum les fonctions intestinales et sexuelles. Mais très souvent, la chirurgie a des conséquences fonctionnelles importantes comme la déficience en vitamine B12 ou les diarrhées d'acides biliaires et également, dans le cas de la MC, un taux élevé de rechute. Plusieurs types de chirurgies peuvent être envisagés selon le type et l'étendue de l'inflammation **[86]**. On note que traditionnellement, les traitements ciblent les symptômes et non les causes des MICI.

IV.2- Prise en charge officinale de MICI

IV.2.1- La prise en charge nutritionnelle

Le régime est d'un intérêt discuté car aucun essai clinique sérieux n'a été mené à ce sujet. Cependant les malades connaissent souvent des difficultés de digestion et sont sujets aux ballonnements, donc on peut considérer que la manière de s'alimenter est un élément important pour les patients atteints de MICI. Et comme l'entéropathie exsudative est une atteinte de la muqueuse responsable d'une fuite de protéines depuis le plasma vers la lumière digestive. Elle est, dans la MC et la RCH, secondaire à des lésions ulcéreuses intestinales. Il en résulte une perte protéique et une perte en vitamine liposolubles (A, D, E, K). Donc il existe une perte intestinale de nutriments pendant les périodes d'activités de la maladie et en rémission également. De plus, il y a une perte de sang continue alors une perte en oligo élément comme le fer. Les diarrhées provoquent une perte ionique : K+, Na+ et Mg^{2+} et il y a une stéatorrhée qui provient d'une malabsorption possible des vitamines liposolubles avec une perte de cations divalents : Mg^{2+}, Zn^{2+}, Ca^{2+}et Cu^{2+} **[93]**.

Et dans ce contexte on cite deux principaux objectifs du suivi d'un éventuel régime alimentaire qui sont, d'une part d'améliorer le confort digestif, et d'autre part de prévenir certaines complications pouvant être liées à la maladie ou à son traitement que ce soit pour la MC ou RCH :

IV. 2.1.1- Pendant la période de rémission

Rien n'est interdit aux malades, à condition d'avoir un apport diététique bien équilibré, de manger calmement et de préférer plusieurs petites collations dans la journée.

En faisant attention dans les cas de sténoses symptomatiques du grêle qui nécessitent l'éviction des aliments succeptibles de constituer un obstacle de type mécanique au niveau du rétrécissement pouvant entraîner des douleurs d'obstruction : les fruits à noyaux (cerises, abricots, prunes), les fruits secs (amandes, noix), les fruits et légumes à fibres longues et/ou dures (poireaux, noix de coco, champignons…)**[94]**.

En notant que les probiotiques semblent avoir une efficacité pour entretenir la rémission de la rectocolite hémorragique **[95]**.

IV.2.1.2- En cas de poussée :

Le confort digestif peut être amélioré en diminuant les symptômes digestifs comme les phénomènes douloureux liés aux ballonnements, en suivant un régime pauvre en fibres (diminuer la consommation de légumes à fibres dures, salades, crudités, légumes secs ...), en féculents et en excluant le lait et les produits laitiers.

IV.2.1.3- En dehors de toute poussée :

L'alimentation doit rester strictement normale et équilibrée, adaptée aux goûts de chacun. Par ailleurs, des apports caloriques, protidiques, vitaminiques, et en sels minéraux suffisants permettent d'éviter la survenue des carences ou une perte de poids trop importante pendant les poussées **[96]**.

IV.2.1.4- Les régimes adoptés :

Il faut suivre des régimes pauvres en sucre et en sel, de manière d'éviter les aliments sucrés rapides (saccharose, miel, confiserie, patisseries…), en matières grasses (beurre, crème fraiche, mayonnaise…), les aliments riches en sel (charcuterie, fromages, produits de

boulangerie, plats cuisinés du commerce, certaines eaux minérales notamment gazeuses…), utiliser du sel de régime disponible en pharmacie, et des régimes riches en calcium et en vitamine D peuvent être préconisés afin de prévenir les effets secondaires de la corticothérapie.

Un régime diététique sans fibres, appelé régime sans résidus, permet de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, et ainsi permettre une meilleure tolérance du tube digestif vis-à-vis des aliments. Cette thérapeutique permet d'améliorer le confort digestif des patients en période de poussée. Cependant, ce régime doit rester transitoire et la diversification alimentaire pourra être élargie progressivement dès la rémission afin d'éviter les carences nutritionnelles.

Le rôle du pharmacien est capital dans ces pathologies afin de transmettre aux patients des règles de diététiques adaptées à chacun d'eux en fonction de l'évolution de leur maladie (période de poussée/rémission), de leur traitement (corticothérapie), de leur poids (perte ou prise de poids), et de leurs antécédents (résection chirurgicale, stomie).

IV.2.1.5- Un traitement nutritionnel

Peut être envisagé en cas de dénutrition importante, en utilisant en première intention les Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO) qui sont des préparations nutritives commerciales, prêtes à l'emploi, concentrées en nutriments essentiels, protéines, lipides, glucides, vitamines, sels minéraux et oligo-éléments **[26]**.

Ou en cas de forme sévère résistante au traitement. Il s'agit, soit d'une nutrition entérale par sonde nasogastrique indispensable après une colectomie ou une résection étendue du grêle, soit d'une nutrition parentérale par cathéter central.

IV.2.1.6- Compléments alimentaires et limites

On peut supplémenter les patients atteints de la MICI à l'officine par des nutriments spécifiques :

- Les acides gras polyinsaturés de la série n-3 ou ω3 : En modulant la réponse inflammatoire. Ceci est en particulier le cas pour ce type des acides gras qui permettent l'apport de l'acide α-linolénique, acide gras essentiel qui va lui-même se transformer en acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosapentaénoïde (DHA), ces derniers

permettent la production de prostaglandines de la série 3 : antiagrégantes et anti-inflammatoires.

- d'acides aminés : La glutamine et l'arginine sont des acides aminés dits « conditionnellement essentiels », terme indiquant que dans certaines situations pathologiques (maladies inflammatoires) leur utilisation métabolique est telle que les réserves et l'apport nutritionnel standard ne suffit plus à couvrir les besoins de l'organisme. On s'intéresse particulièrement à ces acides aminés car ce sont des nutriments essentiels pour les entérocytes et les cellules immunocompétentes.
- Les patients atteints des MICI restent très demandeurs de complément alimentaire, en raison des hospitalisations fatiguantes mais également d'une efficacité partielle des traitements. Il serait judicieux de leur conseiller un complément alimentaire riche en antioxydant (vitamine C, Vitamine E, Zinc, Cuivre, Sélénium, Caroténoïdes), en vitamines du groupes B et en probiotiques.

Généralement les patients atteints de la MC et de la RCH sont susceptibles de présenter une déficience en nutriments. Le rôle du pharmacien est d'adapter son conseil spécifiquement aux besoins de ces personnes et en conséquence de choisir un complément alimentaire contenant la majorité des substances déficientes dans la maladie. Aussi à l'officine, de nombreux patients sont répondeurs aux probiotiques et le conseil doit se faire au cas par cas. Le pharmacien doit rester vigilant face aux nouvelles études expérimentales afin d'orienter au mieux ses patients.

IV.2.2- Prise en charge officinale : les notions clefs

Le pharmacien devient un membre actif du réseau des soins de santé, puisque ses interventions se situent en continuité et en complémentarité avec celles des autres professionnels de ce même réseau.

Comprendre les besoins du patient et lui faire comprendre son traitement afin d'améliorer sa santé par l'atteinte de résultats thérapeutiques optimaux. Cette responsabilité du pharmacien a toujours existé, mais elle a évolué au fil des années pour se concentrer d'avantage sur les besoins individuels de la clientèle. Sachant que le patient prend une part active à son traitement et l'obligation du professionnel est alors de lui faciliter au maximum

cette prise en charge en recueillant et en lui fournissant toute l'information nécessaire à lui assurer des résultats optimaux et par conséquent, une meilleure qualité de vie.

IV.2.2.1-L'observance et les MICI

La non ou la mauvaise observance thérapeutique est un problème général de santé publique, particulièrement fréquent dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales telles que la MC et la RCH. Dans ces pathologies, l'observance comporte 3 composantes :

- l'observance thérapeutique, c'est-à-dire le respect du nombre de prises médicamenteuses, des doses, des horaires et des diverses recommandations.
- l'observance des règles hygièno-diététiques.
- l'observance du suivi médical et du respect du rythme des consultations et des bilans complémentaires.

On note qu'il est plus facile de respecter les modalités d'un traitement lors d'un épisode aigu où l'on suit un traitement ponctuel avec une efficacité bien perçue. A l'inverse, le dépistage d'une maladie chronique va induire un traitement prolongé, aux bénéfices non directement ressentis par le patient mais accompagné d'effets secondaires souvent bien présents **[97]**.

Pour améliorer l'observance, il faut bien structurer la prise en charge non seulement autour de la maladie, mais aussi du vécu psychologique du patient et de son environnement social.

En fait, une bonne observance permet de mieux contrôler la maladie et donc d'engendrer moins d'épisodes de poussées, moins d'hospitalisations, moins d'interventions chirurgicales et donc d'améliorer la qualité de vie des malades. Elle est la clef, d'une part pour la prévention des rechutes et des complications et d'autre part pour l'obtention d'une rémission **[26].**

IV.2.2.2-Informations et suivi des patients

La pharmacothérapie de MICI s'est complexifiée et nécessite la vigilance et l'engagement du pharmacien d'officine impliqué dans la participation à la prise en charge pluridisciplinaire de la MICI, au niveau :

- du dépistage des premiers signes de cette maladie (douleurs abdominales, des troubles du transit, des ballonnements et une diarrhée plus ou moins chroniques …).
- de la détection des manifestations générales et extra-digestives de la MC et la RCH.
- de l'accès aux soins.
- de la dispensation et du suivi du traitement, par conséquent dans le suivi de l'efficacité, de l'innocuité, de la gestion des effets indésirables et des interactions en signalant toute évolution pour faire intervenir d'autres professionnels de santé en notant que le traitement de la MICI associe quatre grandes classes de médicaments : les aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppressseurs et les anti-TNFα. Chacune d'entre-elles est potentiellement à l'origine d'effets indésirables plus ou moins gênants et plus ou moins graves.
    - Pour les aminosalicylés : il faut rappeler aux malades l'importance de boire beaucoup d'eau et de faire réaliser, au moins deux fois par an, une surveillance de la fonction rénale.
    - Les corticoïdes : Il est donc primordial pour l'officinal d'informer le malade à chaque instauration d'une corticothérapie au long cours et de lui rappeler, tout au long du traitement, les règles et les précautions à prendre pour éviter la survenue de ces effets indésirables. Le rôle du pharmacien est également de détecter l'apparition de ces manifestations afin d'orienter le malade vers le médecin traitant ou le spécialiste.
    - Les immunosuppresseurs : il faut conseiller une protection contre le soleil est nécessaire afin d'éviter tout phénomène de photosensibilisation. Par ailleurs, l'usage accru d'immunosuppresseurs et d'agents biologiques a été associé à l'émergence d'infections graves et opportunistes chez les patients atteints de MICI ou de certains cancers. Des mesures préventives, telles la vaccination et

la prophylaxie antibiotique indiquées chez cette population de patients et l'expertise du pharmacien doit être mise à profit dans ce domaine.

- Les anti TNF-α : il faut faire attention aux certaines effets indésirable telsque : un gonflement de la face, des pieds, des mains, une gêne respiratoire, une gêne en avalant, la toux…

Le patient atteint d'une MICI est avide d'information et le pharmacien a un rôle crucial. Le but de cette information est de permettre aux patients et à leurs proches de comprendre les MICI, que ce soit au moment du diagnostic ou à d'autres moments importants comme lors d'un changement de traitement ou à la veille d'un examen ou d'une hospitalisation.

Elle permet d'apporter une connaissance éclairée et objective sur cette maladie évolutive afin de mieux la surveiller. Elle permet également de répondre de manière pratique à des questionnements et de fournir des outils pour mieux vivre au quotidien. Enfin, elle représente un soutien dans les moments de doute et de solitude qui entourent parfois la maladie.

IV.2.3- Prise en charge officinales : les points importants

IV.2.3.1-Préparation aux examens endoscopiques

a. Le régime sans résidus :

Le patient doit suivre un régime sans résidus (tableau IV) durant les 2-3 jours précédant l'examen. Ce régime permet d'éviter qu'il persiste des résidus alimentaires lors de l'examen.

Tableau IV : Régime sans résidu, aliments défendus et aliments autorisés [1]

Aliments défendus	Aliments autorisés
-Fruits - crudités -légumes -pain complet - céréales -pâtes complètes -riz complet -Boissons alcoolisées, jus de prune, jus de pomme	-Pain blanc, pain au chocolat, croissant -Biscottes blanches -pâtes blanches -pommes de terre -charcuterie, fromage, œufs -viandes, volaille, poisson -crustacés (moules, huitres, crevette) -eaux minérales, jus de fruits sans pulpe

b. L'arrêt de certains médicaments :

- Il ne faut pas prendre d'anti-inflammatoire ou d'aspirine la semaine précédant la coloscopie sauf s'il s'agit d'un traitement utilisé régulièrement et que le médecin demande de ne le pas arrêter.

- Avec l’accord du médecin traitant, le patient doit arrêter certains médicaments qui modifient la coagulation du sang comme les anticoagulants avant l’examen, et discuter avec celui-ci, de la nécessité de leur remplacement par un autre médicament.
- Il doit également arrêter de prendre du fer ou de charbon avant l’examen.
- L’utilisation de la contraception orale, en particulier des pilules minidosées, n’est pas contre-indiquée dans les MICI. S’il existe une forte inflammation (avec notamment des taux élevés de plaquettes), l’utilisation des pilules estrogèniques, les plus fortement dosées, est à éviter du fait du risque accru de thrombose vasculaire et en particulier de phlébite, surtout en cas de tabagisme associé **[98]**.
- Les médicaments anti-diarrhéiques (de type lopéramide) sont contre-indiqués car ils peuvent augmenter le risque de mégacôlon toxique.

c. La préparation à l'examen :

La préparation pour l’examen est astreignante mais elle est indispensable pour un examen de qualité. Le côlon doit être parfaitement propre, pour permettre un examen précis et réaliser les gestes thérapeutiques utiles.

La veille au soir de l’examen, le patient doit prendre un repas léger (bouillon, assiette de pâtes ou de riz blanc) puis rester à jeun jusqu’à l’examen. Il ne doit plus fumer après minuit **[26]** et puis il doit intégrer un liquide dont le but est de nettoyer le côlon chez les patients atteints de MICI ou chez qui elle est fortement suspectée, seules les préparations à base de PEG sont utilisées pour effectuer ce geste. Ce liquide n'est pas réabsorbé par l'intestin ou le côlon et est donc évacué avec les selles.

La posologie est d’un litre pour 15 à 20 kg de poids corporel soit une prise moyenne de trois à quatre litres. Le contenu d’un sachet doit être dissout dans un litre d’eau.

La préparation peut être ingérée en une prise unique de quatre litres la veille au soir, mais il est mieux de fractionner en deux prises, deux litres la veille et deux litres le matin, le dernier verre devant être bu trois à quatre heures avant l’examen.

L’efficacité de la préparation colique pour la réalisation de l’iléoscopie conditionne la qualité et donc les performances de l’examen avec un double impact médical et médico-économique **[99]**.

Il est donc indispensable de bien informer le patient sur la marche à suivre et de s'assurer que les conséquences d'une mauvaise préparation colique sont bien comprises.

d. Déroulement de l'examen

La réalisation d'un examen endoscopique peut être vécue comme une épreuve pour certaines personnes qui éprouvent de l'anxiété et du stress face à son déroulementet à son résultat. La délivrance des produits de préparation colique peut, par exemple être un moment choisi pour expliquer clairement et simplement en quoi consiste l'examen. C'est un médecin gastro-entérologue qui pratique l'examen qui se déroule le plus souvent sous anesthésie générale mais qui peut-être réalisé sans anesthésie générale dans certaines structure hospitalière où les praticiens sont formés à cette pratique.

La coloscopie dure environ 20 minutes. Pendant l'examen, le sujet est généralement en décubitus dorsal où en décubitus latéral gauche.

IV.2.3.2-Gestion du stress à l'officine

Le stress peut avoir un rôle majeur dans la pathologie et plus particulièrement dans la survenue des poussées. Les patients en proie à ce syndrome peuvent être aidés. Dans ce cadre, les pharmaciens ont un rôle majeur. En effet, ils sont à même de proposer des thérapeutiques simples mais efficaces afin d'améliorer les conditions de vie de ces personnes atteintes de la MC et de la RCH.

Nous allons détailler ici ce qu'il est possible de délivrer à l'officine afin de gérer au mieux les crises anxio-dépressives. Le pharmacien est muni d'un arsenal thérapeutique très large en passant par les plantes, l'homéopathie, l'oligothérapie et les compléments alimentaires enrichis en minéraux, acides aminés, ou omégas 3. Il est également à même de conseiller le patient sur les interactions éventuelles de ces thérapeutiques avec son traitement, ou encore sur les modes d'emploi et les posologies.

IV.2.4- Informations aux malades : vivre au quotidien avec MICI

IV.2.4.1- Apprendre à vivre la maladie : ne pas rester seul

Vivre au quotidien avec une MICI n'est pas facile. Dès l'annonce du diagnostic, se pose la question de la qualité de l'existence que les malades vont mener. Par la suite, les

symptômes et les répercussions de la MICI ont un impact considérable sur leur vie sociale et émotionnelle **[100]**.

Les moyens thérapeutiques actuels sont le plus souvent d'une grande efficacité. Ils permettent désormais d'endiguer les poussées, de prévenir les récidives, de maintenir la stabilité des rémissions de la maladie inflammatoire intestinale. Vivre au mieux sa maladie, au plus près du quotidien, doit être donc la priorité du patient. Se rebeller inutilement ou s'isoler sont les conditions fondamentales auxquelles le patient ne doit pas céder.

Le médecin traitant et les spécialistes qui entourent le malade doivent répondre à ses interrogations : il faut les consulter et dialoguer avec eux en toute confiance. La vie scolaire de l'enfant, étape psychologiquement et physiquement délicate, doit être protégée et rendue la plus confortable possible par des échanges permanents parents-enseignants.

Le patient ne doit pas romper le silence, il doit partager l'expérience de la maladie avec d'autres malades en adhérant à des associations de patients souffrant de MICI.

IV .2.4.2- MICI et grossesse

IV.2.4.2.1- Fertilité

La MC peut influencer la fertilité, surtout en période de crise. Selon certains études montrent que la fertilité des femmes souffrant de MICI est normale, sauf chez certaines malades souffrant d'une forme très active de la MC ou ayant subi une intervention chirurgicale, notamment une colectomie totale qui provoque une hypofertilité **[100]**. Mais pas de panique, Elle n'empêche absolument pas de concevoir un enfant. La plupart du temps, la grossesse se passe très bien et les crises s'estompent généralement pendant toute la période.

Quant à l'accouchement, il peut avoir lieu par les voies naturelles, sauf pour les femmes qui ont subi une stomie (la fin de l'intestin et reliée à l'abdomen par un anus artificiel). Dans ce cas, la césarienne est souvent incontournable.

On note que les MICI ne sont pas des maladies héréditaires. En effet, même si un gène de susceptibilité est présent, il n'est ni nécessaire ni suffisant à l'apparition de la maladie.

IV.2.4.2.2- Grossesse et traitements

La question des risques des traitements est la question la plus posée par les personnes désirant concevoir un enfant. Pratiquement tous les médicaments utilisés au cours de la MICI traversent le placenta **[26]** et qui sont :

- Les corticostéroïdes : le nouveau-né nécessite une période de surveillance clinique et biologique à la naissance.
- La thiopurine : La plupart des spécialistes considèrent qu'il y a plus d'inconvénients à arrêter le médicament qu'à le poursuivre pendant la grossesse chez les femmes dont la maladie est évolutive et qui présentent un risque de rechute important **[101]**.
- Le méthotrexate : est tératogène. Il est donc formellement contre-indiqué chez la femme enceinte et un avortement thérapeutique est proposé si une grossesse se déclare chez une femme traitée par ce produit sachant qu'il faut arrêter le traitement au moins 2 mois avant la conception chez la femme et 5 mois avant la conception chez l'homme **[100]**.
- La ciclosporine : peut entraîner une néphropathie tubulaire foetale.
- Les anti-TNFα : Le principe de précaution motive un arrêt des anti-TNF-α, 5 à 6 mois avant la grossesse.

Donc certains médicaments peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus. Il est donc recommandé de discuter son médecin de tout projet d'avoir un enfant, et de l'informer en cas de grossesse, afin d'adapter le traitement et de mettre en place un suivi particulier, assuré par une équipe pluridisciplinaire experte.

IV.2.4.3- Traitement de MICI et allaitement :

L'allaitement artificiel sera préconisé en cas de prise d'aminosalicylé, notamment à fortes doses, et en cas de traitement par immunosuppresseurs et anti-TNFα, pour éviter le risque d'immunosuppression chez le nourrisson.

IV.2.4.4- MICI et le risque de la survenue du cancer colorestal :

La MC et la RCH étant des maladies appartenant aux affections de longue durée et les complications à long terme, en particulier le risque de cancer colorectal, continuent à poser problème.

On note que la plupart des études montrent une augmentation de l'incidence du cancer colorectal aussi bien dans la RCH que la MC colique **[102]**.

Les recommandations pour la surveillance de la survenue d'un cancer colorectal dans l'évolution d'une RCH préconisent la réalisation d'une coloscopie annuelle après huit à dix ans d'évolution de la maladie et une colectomie totale en cas de dysplasie confirmée.

Les patients porteurs d'une RCH présentent effectivement un risque accru de survenue de cancers colorectaux, principalement si l'atteinte colique est étendue, de durée prolongée, et si la première poussée survient après 50 ans.

En ce qui concerne la MC, les recommandations ne préconisent pas de surveillance de routine avant huit à dix ans d'évolution, sauf pour les patients jeunes, de moins de trente ans, présentant une atteinte colique sévère **[103]**. On note que le test de la calprotectine semble meilleure pour la détection des tumeurs gastro-intestinales mais généralement la surveillance repose sur l'endoscopie avec biopsies multiples dont l'objectif essentiel est la recherche de lésions macroscopiques et de lésions microscopique de dysplasie.

CONCLUSION

Conclusion

Les MICI constituent un cadre nosologique à part, dont le diagnostic précis n'est pas toujours évident en notant que l'imagerie n'est pas toujours bénéfique surtout dans les zones atteintes où l'accés est difficile et l'atteinte diffuse donc un besoin nécessaire pour le développement de marqueurs faciles à mesurer, rapides, peu coûteux , sensible et spécifiques permettant non seulement d'aider au diagnostic de ces MICI mais aussi à leur suivi évolutif et thérapeutique, on cite deux marqueurs fécaux utiles dans le diagnostic de MC et de la RCH :

- La calprotectine fécale constitue un marqueur non invasif et fiable dans la détection et la quantification de l'inflammation intestinale au cours des MICI. C'est un test simple joue un rôle majeur dans le diagnostic des patients atteints MICI et peut éviter la nécessité d'investigations invasives coûteuses chez des patients atteints en mesurant les niveaux de la calprotectine fécale pour identifier les patients qui sont les plus susceptibles d'avoir besoin d'endoscopie pour une MICI suspect. Son dosage dans les selles est aisé mais reste relativement onéreux, limitant son utilisation en pratique courante. Cette protéine fécale a l'avantage d'une très bonne sensibilité diagnostique face à la suspicion d'une MICI. La persistance de taux de CF élevés permet, par ailleurs, de prédire avec une bonne fiabilité un risque de rechute accrue.

- La détermination de la clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine permet de rechercher une fuite des protéines plasmatiques dans la lumière du tube digestif par conséquent permet le diagnostic des entéropathies exsudatives dont l'étiologie peut être inflammatoire c'est le cas de MICI, son dosage dans les selles et dans le sang est simple.

Pour le diagnostic de MICI, il n'existe pas encore un marqueur idéal, la calprotectine fécale et l'alpha-1-antitrypsine semblent être utiles et prometteurs dans son diagnostic, mais un manque de spécificité demeure un problème qui empêche une utilisation de routine dans la pratique clinique. Cependant le développement de marqueurs fécaux non invasifs, est un secteur en rapide évolution car il présente l'intérêt de fournir des informations objectives portant sur l'ensemble du tube digestif qui seront importantes pour sélectionner les patients nécessitant des investigations complémentaires ou pour suivre l'évolution de la maladie et l'efficacité des thérapeutiques.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : l'intérêt de la calprotectine et de l'alpha-1-antitrypsine dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Auteur : Meriem KINANI

Mots-clés : les maladies inflammatoires chroniques intestinales, biomarqueurs fécaux, alpha-1- antitrypsine, la calprotectine fécale, diagnostic.

La maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées sont regroupées sous le terme maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). En décrivant ses différents aspects : physiopathologiques, cliniques et les méthodes biologiques utilisées pour aboutir au diagnostic de MICI. Sachant que ce dernier constitue un véritable challenge pour le clinicien, il repose sur un ensemble d'arguments parmi lesquels les biomarqueurs fécaux ont trouvé leur place.

L'utilisation des marqueurs fécaux, en particulier de la calprotectine, connaît actuellement un intérêt considérable chez les patients atteints de MICI. En effet, la calprotectine fécale, constitue un marqueur fiable de l'inflammation intestinale et son dosage fait appel à un test simple, non invasif et pas cher. Le taux de calprotectine fécale élevé a une bonne précision diagnostique pour séparer les maladies intestinales organiques et fonctionnelles et elle permet de sélectionner des patients nécessitant d'autres diagnostics invasifs comme l'endoscopie.

L'alpha-1-antitrypsine (AAT) est une protéine plasmatique, son dosage simultané dans le plasma et dans les selles permet de mesurer la clairance fécale, qui augmente avec la fuite plasmatique dans le tube digestif et qui a pour origine une augmentation de la perméabilité intestinale aux protéines plasmatiques en relation avec une pathologie touchant la muqueuse ou la sous-muqueuse : maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), cette clairance fécale de l'AAT permet d'apprécier l'intensité et donc l'activité des maladies inflammatoires de l'intestin. On note que la confrontation des données cliniques et biologiques peut s'avérer précieuse pour diagnostiquer MICI. Aussi en signalant le rôle accru du pharmacien d'officine dans la prise en charge de MICI.

Summary

Title: Utility of fecal calprotectin and alpha-1-antitrypsin for the diagnosis of inflammatory bowel diseases

Author: Meriem KINANI

Keywords: chronic inflammatory bowel diseases, fecal biomarkers, alpha-1-antitrypsin, fecal calprotectin, diagnostic.

Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC) and indeterminate colitis are grouped under the term chronic inflammatory bowel diseases (CIBD). Describing their different aspects: pathophysiological, clinical and biological methods used to diagnose the CIBD. Knowing that this latter is a real challenge for the clinician, it is based on a set of arguments among which fecals biomarkers have found their place.

The use of fecal markers, in particular of calprotectin, currently experiencing a considerable interest in patients with CIBD, fecal calprotectin, a reliable marker of intestinal inflammation and assay uses a simple, non-invasive and inexpensive test. The high rate of faecal calprotectin has good diagnostic accuracy for separating organic and functional bowel disease and it permits to select patients requiring other invasive diagnostics like endoscopy.

alpha-1-antitrypsin (AAT) is a plasma protein the simultaneous assay in plasma and in the stool help in the measure of fecal clearance which increases with plasma leakage in the digestive tract, the origin of that leak is the increase of intestinal permeability to plasma proteins in relation to a pathology affecting the mucosa or submucosa: inflammatory bowel disease (IBD), therefore the measurement of fecal clearance of AAT used to assess the intensity and then the activity of inflammatory bowel disease. We note that the comparison of clinical and biological data can be valuable for diagnosing CIBD. Also noting the increased role of the pharmacist in the support of CIBD.

ملخص

العنوان: أهمية نسبة كالبروتكتين البراز وألفا-1- أنتيتربسين في تشخيص أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة

الكاتبة : مريم كيناني

الكلمات الأساسية : أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة– المؤشرات الحيوية البرازية – كالبروتكتين البراز– ألفا1 أنتيتربسين- تشخيص

يعتبر مرض كروان، مرض آلتهاب القولون التقرحي والآلتهابات الغير المصنفة أهم أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة حيث نصف مختلف مظاهرها الفيزيولوجية ، المرضية و السريرية ، أيضا مختلف الاختبارات البيولوجية المستعملة في تشخيصها · هذا التشخيص الذي يشكل تحديا حقيقيا للطبيب و الذي يستند على القيام بمجموعة من الاختبارات التي من بينها المؤشرات الحيوية البرازية و التي تحظى حاليا باهتمام كبير من طرف المرضى المصابين بأمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة ·

نذكر الكالبروتكتين الذي يمثل مؤشرا فعالا للكشف عن آلتهاب الأمعاء، وذلك بمعايرته إذ يعتبر هذا الاختبار بسيطا، غير مكلف و لا يسبب أي إصابات على مستوى الجهاز الهضمي·

إن الكالبروتكتين البرازي له دقة جيدة في التفريق بين الأمراض العضوية و الوظيفية، أيضا نسبة مرتفعة من هذا المؤشر تمكن من انتقاء المرضى المصابين مما يستوجب تشخيصا من نوع آخر مثل التنظير الداخلي،هذا الاخير قد يسبب جروحا على مستوى الجهاز الهضمي·

و من المعلوم أن ألفا-1-أنتيتربسين عبارة عن بروتين متواجد في البلازما إذ تمكن معايرته في هاته الأخيرة و في البرازفي آن واحد من قياس تخليصه في البراز مما يؤدي إلى معرفة مدى شدة و نشاط المرض علما أن نسبته في البرازترتفع مع ارتفاع نسبة تسربه في الأنبوب الهضمي، التي قد تكون لها علاقة بمرض يمس الغشاء المخاطي و الغشاء تحت المخاطي، إنها أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة، و هكذا يمكن اعتبار المعطيات السريرية و البيولوجية مهمة لتشخيص هاته الأمراض· للإشارة يشغل الصيدلي دورا مهما إزاء التعامل مع هذا المرض·

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

[1] Emmanuelle D-M. Microbiote et Maladie de Crohn état des lieux en 2011 Place du Pharmacien dans la Prise en Charge .Thèse de pharmacie, Faculté de pharmacie de Grenoble, université Joseph Fourier, Année : **2012**, p 16-134.

[2] Marieb E-N. Anatomie et physiologie humaine. 6ème édition américaine. Pearson Education; **2005**. p 1287.

[3] Catala M. André J-M. Poirier J. Histologie : organes, systèmes et appareils. Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, année : **2007**, p17.
(http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histoP2.pdf)

[4] Aubé A-C. Cabarrocas J. Bauer J. Philippe D. Aubert P. Doulay F et al. Les changements dans les fonctions phénotypiques et intestinaux neurones entériques dans un modèle de souris transgénique de la glie perturbation entérique *Gut*. **2006** ; 55 : 630-637.

[5] Lotz M. Ménard S. Hornef M. Innate immune recognition on the intestinal mucosa.*International Journal of Medical Microbiology*.**2007,**297:379-392.

[6] Duerkop B-A. Vaishanava S. Hooper L-V. Immune reponses to the microbiota at the intestinal mucosal surface.*Immunity*.**2009**, 31: 368-376.

[7] Wells J-M. Loonen L-M. Karczewski J-M. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine.*Int J Med Microbiol*.**2010***;* 300:41-48.

[8] Bach-Ngohou K. Mahé M-M. Aubert P. AbdoH , Boni S , Bourreille A et al. Glie entérique moduler la prolifération cellulaire et la différenciation de l'épithélium à 15-désoxy-12 ,14-prostaglandine J2. *J Physiol*. **2010**; 588 (Pt 14) :2533-44.

[9]Izcue A. Coombes J-L. Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation.*Annu Rev Immunol*. **2009**; 27:313-38.

[10] Fujihashi, K. Kweon M-N. et al. A T cell/B cell/epithelial cell internet for mucosal inflammation and immunity. *Springer Semin Immunopathol*.**1997**.18(4): 477-94.

[11] Cuibai F. L'influence de la lactoferrine, de probiotiques et du SM3 (extrait enrichi en sphingolipides) sur des fonctions immunitaires de la souris. Thèse de nutrition humaine.

institut des sciences et industrie du vivant et de l'environnement (Agro Paris Tech) année : **2008**, 25 p.

[12] Ducrotté P. Gourcerol G. Motricité du côlon et du rectum. *EMC - Hépato-Gastroenterologie.* **2005***;* Volume 2, Issue 3, p 177-188.

[13] Joseph B. Kirsner. The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases.*inflomrnatory Bowel Diseases.***1995**, 1:2-26.

[14] Molodecky N-A. Soon I-S. Rabi D-M. Ghali W-A. Ferris M. Chernoff .et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time,based on systematic review. *Gastroenterology*. **2012**; 142(1):46-54**.**

[15] Nerich V. Monnet E. Weill A. Vallier N. Vanbockstael V. Auleley GR. et al. Finescale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflammatory bowel diseases*. **2010** ;16(5):813-21.

[16] Xia B. Shivananda S. Zhang GS. Yi JY. Crusius J-B. Peka A-S. Inflammatory bowel disease in Hubei province of China**.***China Natl J New Gastroenterol.***1997**; 3:119-20

[17] Edward V. Loftus . Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowels Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *gastroenterology*. **2004** ; 126:1504–1517.

[18] Modigliani R. Galian A. Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, Anatomie-pathologique. *Hépato-Gastro-Entérologie.***2001**.2nd ed. Paris : Ellipses, p. 274-275. ISBN 2-7298-0443-9.

[19] Gainant A. Sautereau D. Maladie de Crohn. Pathologies digestives et abdominales. **1996**. Paris : *Ellipses*, p. 109. ISBN 2-7298-9632-5.

[20] Cortot A. Pineton de Chambrun G. Vernier-Massouille G et al. : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement .*Gastroenterologie clinique et biologique*. **2009**, 33,681-691.

[21] Pironf P. Belaiche J. Louis E. Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. *Acta endoscopia*. **2003** .Vol. 33. N°2.France : Springer. p. 199-202.

[22] Steven R. Brant M-D. Geoffrey C. Nguyen M-D. Is There a Gender Difference in the Prevalence of Crohn's Disease or Ulcerative Colitis.*Inflamm Bowel Dis*. **2008**, Vol. 14.p.2

[23] Bernstein C-N. Fried M. Krabshuis J-H et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*.**2009** ; p. 2.

[24] Sidler M-A. Belli D-C. Braegger C-P. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin vues par le pédiatre. *Paediatrica*. **2007**; Vol. 18.p 24.

[25] Bonen D-K. Cho J-H. The genetics of inflammatory bowel disease.*Gastroenterology* **2003**; 124: 521–36.

[26]Dominique P-L. Maladie de Crohn mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. Faculté de pharmacie université de Limoges. Année **2012.** p 14-143.

[27] Girardin S-E, Philpott D-J. Mini-review : The role of peptidoglycan recognition in innate immunity. *Eur J Immunol* .**2004** ; 34: 1777-82.

[28] Hugot J-P. Chamaillard M. Zouali H. Lesage S. Cezard J-P. Belaiche J. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* .**2001** ; 411 : 599-603.

[29]AFA : Association François Aupetit. La recto-colite hémorragique Encyclopédie Orphanet Grand Public .www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectoColiteHemorragique FRfrPub34v01.pdf | Août 2010)

[30] Mottet C. Uhlig H. Powrie F. Cutting edge : Cure of colitis by CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol.* **2003** ; 170 : 3939-43.

[31] Silverberg M-S .Cho J-H. Rioux J-D *et al.* Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study . *Nat Genet.* **2009**; 41:216-220.

[32] López-Serrano P. Pérez-Calle J-L, Pérez-Fernández M-T, Fernández-Font J-M, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez C-M. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol.***2010** ; 45:1464-1471.

[33] Elazzaoui Z. les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie. Université sidi Mohammed Ben Abdellah Fès. Année **2012**; thèse n° / 134 12.p20.

[34] Flanagan P. Campbell B-J. Rhodes J-M. Bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.*Biochem Soc Trans*. **2011** ; 39(4):1067-72.

[35] Mahid S-S. Minor K. Soto R-E. Hornung C-A. Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis .*Mayo Clin Proc.* **2006**;81:1462-1471.

[36] Edouard L. Marteau P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Doin Editions .**2010**.p 304 .

[37] Vidal A. Gómez-Gil E. Sans M *et al*. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* **2006**; 101:775-781.

[38] Klement E. Cohen R-V. Boxman J. Joseph A. Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis . *Am J Clin Nutr.* **2004** ;80:1342-1352.

[39] Jens Rasenack. Practice manual, inflammatory bowel disease. Falk Pharma.GMBH,10 th edition **2010**. p8-p9.

[40] Geboes K. Jouret A. Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires chroniques idiopathiques (MICI). *Acta Endoscopia*. **1999**. Vol 29. N°3. France : Springer. p176-177.

[41] Christophe B. Peron J-M. vinel J-P. hépato-gastro-enterologie. Elsevier Masson .editeur : Dragos Bodu**.2008**SAS. ISBN :978-2-84 299-687-1 .ISSN : 1768- 1650. p 107-110.

[42] Lebreton C. Leconte M. ECN en poche : hepatogastro-enterologie .Ellipses edition Marketing S.A. **2011,**ISBN : 978-2-7298-6259-6. p 33-43.

[43] Liu J-R. Sheng X-Y . Hu Y-Q. Yu X-G. Westcott J-E. Miller V-L et al .Niveaux de calprotectine fécale sont plus élevés dans les régions rurales que chez les nourrissons chinois urbains et négativement avec la croissance.*BMC Pediatr*. **2012**; 12: 129.

[44] Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain children. *Acta Paediatr*. **2002**

[45] Savino F. Castagno E. Calabrese R. Viola S. Oggero R. Miniero R. High faecal calprotectin levels in healthy, exclusively breast-fed infants.*Neonatology*. **2010**; 97(4):299-304 .

[46]Komraus M. WosH . WiecekS , Kajor M . Chlebowczyk U-G . Utilité de la mesure Calprotectin fécale chez les enfants souffrant de différents types de maladies inflammatoires de l'intestin. *Les médiateurs Inflamm.* **2012**: 608249

[47] Von Roon A . Karamountzos L . Purkayastha S. Reese G-E., Ara Darzi W KBE. Teare J-P. Précision diagnostique de fécale Calprotectine des maladies inflammatoires de l'intestin et colorectal malignité. *American Journal of Gastroenterology.* **2007** ; 102 ,803-813.

[48] Fagerberg U-L. Lööf L. Myrdal U. Hansson L-O.Finkel Y. colorectal inflammation est bien prédit par calprotectine fécale chez les enfants présentant des symptômes gastro intestinaux. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. **2005**; 40 (4) :450-455.

[49] Kallel L. Fekih M. Boubaker J. Filali A. Place de la calprotectine fécale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Mise au point . *La tunisie Medicale.* **2011** ; Vol 89 (n°05) : 425 – 429.

[50] Manz M. Burri E. Rothen C. Tchanguizi N. Nieder berger C. Rossi L. et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort : an observational study. *BMC Gastroenterol***2012** ;12 :5.

[51] Tibble J-A. Bjarnason I. Fecal calprotectin as an index of intestinal inflammation.*Drugs Today (Barc).***2001** ; 37 (2) : 85-96.

[52] Schoepfer AM. Beglinger C. Straumann A. et al. Ulcerative colitis : Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with faecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* **2009***;*15:1851-8.

[53] Grad C. David L. Portincasa P. Dumitrascu D-L. Diagnostic value of calprotectin in irritable bowel syndrome and in inflammatory bowel disease.*Rom J Intern Med***2012**; 50 (1): 3-6.

[54] Orlando A. Modesto I. Castiglione F et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci***2006**; 10:17-22.

[55] Pardi D-S . Sandborn W-J .Prédire la rechute chez les patients atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin: quel est le rôle des biomarqueurs.*Gut*. **2005**, 54 (3) : 321-322.

[56] Burri E. Beglinger C .Calprotectine fécale un outil utile dans le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin .*Swiss Med Wkly*. **2012**; 142: w13557 .

[57] Sipponen T. Savilahti E. Kolho KL. et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin : Correlation with Crohn's disease severity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* **2008**;14: 40-6.

[58] De Vos. Dewit O. D'Haens G. Baert F. Fontaine F. Vermeire S et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti -TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. **2012**;6(5):557-62.

[59] TON H. Brandsnes O. Dale S. Holtlund J. Skuibina E. Schjønsby H. et al. Amélioration de dosage de la calprotectine fécale ; *Clinica Chimica Acta*. **2000**; Volume 292, Issue 1-2 ; p 41-54.

[60] Beaudeux J-L. Durand G. biochimie médicale : marqueurs actuels et perspectives.2eme édition, médecine Sciences publications, **2008** lavoisier SAS, IBSN : 978-2-257-20472-1, p 16-339.

[61] http://www.dlmo.org/files/documents/core/Inflammation/ek-cal/France/ek-cal_tf001ml-04-f.pdf

[62] Berni Canani R.et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice.*Dig Liver Dis.***2004**;36:467-70.

[63] Bernier J-J. Florent C. Desmazures C. Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. *Lancet ii* .**1978** : 763-764.

[64]CaquetR . L'alpha-1-antitrypsine (α-1-AT)250 Examens de laboratoire (édition11ème)**2010**, p 24-25.

[65] Kapel N. Marqueurs inflammatoires fécaux en nutrition et pathologies digestives chez l'enfant . Elsevier SAS Archives de pédiatrie 11 .**2004 ;** 403–405.

[66] Kapel N. Barbot. Gobert J-G. Les marqueurs biologiques fécaux de l'inflammation digestive, *Feuillets de Biologie.***2005**; 46:37-39.

[67] Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. Rambaud J, ed. *Traité degastro-entérologie*. Paris : Médecine Sciences - Flammarion,**2000**: 175-80.

[68] Dray X. Vahedi K. Rousseau S. Lavergne-Slove A. Boudiaf M. Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. *EMC* (Elsevier SAS, Paris), *Gastroentérologie*. **2006** : 9-057-A-010.

[69] Florent Ch. Vidon N. Flourié B. Carmantrand A. Zerbani A. Maurel M et al. Gastric clearance of alpha-1-antitrypsin under cimetidine perfusion new test to detect protein-losing gastropathy**.***Digestive Diseases and Sciences.***1986**, Volume 31, Issue 1, pp 12-15.

[70] Angriman I.Scarpa M. D'Inca R. Basso D. Ruffolo C. Polese L et al .Enzymes dans les selles: marqueurs utiles de la maladie intestinale inflammatoire chronique. *Clinica Chimica Acta*.**2007.**Volume 381, Issue 1 ,p 63-68.

[71] Revillard J-P. Immunologie. Avec la collaboration de l'Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française .DeBoeck Université . 4ème édition **2001 ,** ISBN2 - 8041 - 3805 – 4.

[72] Romette J. Mallet B et al. Blood prealbumin: comparison of 2 methods of assay and correlation with the retinol binding protein. **1984**. *Ann BiolClin* (Paris) 42 (3) : 227-9.

[73] Vilela E-G . Torres da Gama H o. Martins F-P. Abreu Ferrari M-L. Andrade M M. da Cunha A-V. Evaluation de l'activité inflammatoire dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse .*J Gastroenterol monde*. **2012** ;7; 18 (9) : 872-881.

[74] Braegger C-P. Nicholls S. Murch SH. *et al.* Facteur de nécrose tumorale alpha dans les selles comme un marqueur ou une inflammation intestinale.**1992**. *Lancet* 339 : 89-91.

[75] De Jong, N-S. leach S-T. Day A-S. Fecal S100A12 : a novel non invasive marker in children with crohn's disease. *Inflamm Bowel*. **2006**. Dis, 12: 566-572.

[76] Silberer H. Küppers B. Mickisch O. Baniewicz W. M Drescher. Traber L. et al. Protéines fécales leucocytes dans les maladies inflammatoires de l'intestin et le syndrome du côlon irritable. *Clin Lab*. **2005**; 51. : 117-26.

[77] Turkay C. Kasapoglu R. Méthodes non invasives dans l'évaluation de la maladie inflammatoire de l'intestin: où en sommes-nous maintenant ? Une mise à jour Cliniques. *Sao Paulo*. **2010**, 65 (2) : 221-231.

[78] Benkhadra F. HumbelR-L. Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).*Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*.**2008** ;Volume 23, Issue 4, p 202–211.

[79] Maconi G. Radice E. Greco S, Bianchi Porro G. Bowel échographie dans la maladie de Crohn. *Meilleur Pract Res Clin Gastroenterol*. **2006**; 20:93-112.

[80] Tolan D-J. Greenhalgh R. Zealley I-A. Halligan S. Taylor S-A. MR manifestations enterographic de la maladie de Crohn de l'intestin grêle. *des RadioGraphics*. **2010**, 30 :367-384.

[81] Tromm A. Hattingen B. Bochum. Inflammatory bowel diseases, endoscopic diagnostics.Falk foundation,19th edition. **2009**.p21-23.

[82] Baumgart D-C. Sandborn W-J. Inflammatory bowel disease:clinical aspect and established and evolving therapies. *Lancet.* **2007**.369:1641-57.

[83] Regent D. Rubini B. Laurent V. Lefevre F. Debelle L. Beot S. et al. Place actuelle de l'imagerie radiologique dans l'exploration des MICI, *Acta endoscopica,***1999**. Volume 29 N°3-, p 189- 202.

[84] X. Dray. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *La revue du praticien*, **2007**. vol 57.31 .

[85] Cosnes J. MICI : quel pronostic. *La revue du praticien*. **2005**; N° 698/699. p. 818-820.

[86] Ferreiro D-U. Komives E-A. Molecular mechanisms of system control of NF kappaB signaling by IkappaBalpha.*Biochemistry.* **2010**; 49(8)**:** 1560-1567.

[87] Hampe J. Franke A. Rosenstiel P. Till A. Teuber M.Huse K *et al*. A genomewide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nature genetics* **2007**; 39(2)**:** 207-211.

[88] Boone D. Turer E., Lee E-G. Ahmad R-C. Wheeler M. Tsui C *et al.*The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nat Immunol.* **2004**; 5(10)**:** 1052-1060.

[89] Rioux J-D. Xavier R-J. Taylor K-D. Silverberg M-S. Goyette P. Huett A *et al*.
Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature genetics*, **2007**; 39(5)**:** 596-604.

[90] Ashworth A. Bernards R. Using functional genetics to understand breast cancer biology.*Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2010**; 2(7):a003327.

[91] Xavier Roblin. Prise en charge des MICI : une vision nouvelle avec des thérapeutiques plus ciblées. *Editorial hépato-gastro*. **2007,** vol 14, numéro spécial.

[92] Parkes M. Barrett J-C. Prescott N-J. Tremelling M. Anderson C-A. Fisher S-A *et al.*
Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nature genetics* **2007**; 39(7)**:** 830-832.

[93] Hartman C. Eliakim R. Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases.*World J Gastroenterol*. **2009** ;15(21):2570–8.

[94] Comission MICI du **CREGG**. L'alimentation : des conseils au traitement

nutritionnel..*Livret d'information destiné aux porteurs de MICI.* **2007 ;**p. 64-69. Disponible sur www.cregg.org/_MICI/Livret_MICI_%20version_%202008.pdf

[95] Sang L-X. Chang . Zhang W-L. Wu X-M. Li X-H. Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* **2010**;16:1908-15.

[96] Griffiths AM. Inflammatory bowel disease. Nutrition. **1998**, 14, 788-791.

[97] Mongin C. L'observance, un enjeu majeur du traitement des maladies chroniques. *Développement et Santé*. **2004**. N°172.

[98] Marteau P. Y a-t-il des médicaments à éviter. *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI.* **2003**.Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 56-59. ISBN 2-470-0442-2.

[99] SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive, Préparation colique pour la coloscopie totale. **2011**. *Acta endoscopica*. Vol.41.France : Springer. p.145-152.

[100] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépato-gastroentérologie. Apprendre à vivre avec une MICI. *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. **2007**. p.17-19.

[101] CREG, Club de réflexions des cabinets et groupes d'hépato-gastroentérologie. Vivre avec une MICI : Grossesse. *MICI : Livret d'information destiné aux patients porteurs*. **2007;** p.70-75.

[102] Canavan C. Abrams K. Mazyberry J-F. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Alim Pharmacol Ther* .**2006**; 23:1097-104.

[103] Dugny C. les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) : actualités diagnostique et thérapeutique.**2000**. Université Henri Poincare, Faculté de médecine de Nancy p 114.

TABLE DES MATIÈRES

Tables des matières

Introduction **1**
I.La physiologie du tube digestif **4**
I.1.Le tube digestif **5**
I.1.1- Structure générale de la paroi du tube digestif **6**
I.1.2- Contrôle de la digestion **8**
I.1.2.1-Système nerveux autonome **8**
I.1.2.2- contrôle hormonal **10**
I.1.3- Immunité intestinale **10**
I.1.3.1- La barrière épithéliale **12**
I.1.3.2- La réponse acquise **13**
I.1.3.3- La réponse inée dans les muqueuse **14**
I.1.4- la motricité intestinale **17**
II. Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales **19**
II.1- Historique **20**
II.2 Epidémiologie **21**
II.2.1- Répartition mondiale, incidence et prévalence des MICI dans le monde **21**
II.2.2-Répartition des MICI en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économique **23**
II.2.2.1- l'âge **23**
II.2.2.2- le sexe **23**
II.2.2.3- les conditions socio-économiques **24**
II.3- Etiologie **24**
II.3.1- pathogenèse des MICI **24**
II.3.1.1- Les facteurs génétiques **25**
II.3.1.2- Le rôle du système immunitaire **27**
II.3.1.3- Les facteurs environnementaux **29**
II.4- Anatomopathologie de MICI **33**
II.4.1 Anatomopathologie de maladie de Crohn **33**
II.4.1.1 Aspects des lésions **34**
II.4.1.2 Evolution et complication **35**
II.4.2- Anatomopathologie de la rectocolite hémorragique **35**
II.4.2.1 Evolution et complication **36**
II.5- Symptomatologie de MICI **37**
II.5.1- Les manifestations digestives **37**

II.5.1.1- la maladie de Crohn....37
II.5.1.2- la rectocolite hémorragique....37
II.5.2- Les manifestations extra-digestives dans les MICI....38
III.Diagnostic de MICI : l'intérêt de la calprotectine et de l'alpha-1-antitrypsine....40
III.1- diagnostic de MICI par la calprotectine et l'alpha-1-antitrypsine....41
III.1.1-Marqueurs fécaux dans les MICI....41
III.1.1.1- La calprotectine fécale....42
III.1.1.1.1- Définition de calprotectine fécale et ses caractéristiques....42
III.1.1.1.2-Variations physiologiques et pathologiques de la calprotectine....42
III.1.1.1.3- Place de calprotectine fécale au cours de MICI....43
III.1.1.1.4- Indications de la calprotectine....44
a. Diagnostic des MICI....44
b. Diagnostic différentiel entre affections intestinales organiques et troubles fonctionnels intestinaux....46
c. La calprotectine fécale dans la prédiction des récidives endoscopiques....46
d. La calprotectine fécale dans la prédiction des rechutes de la maladie inflammatoire de l'intestin....47
e. La calprotectine dans la prévision de la cicatrisation des muqueuses....47
f. La calprotectine fécale dans l'étude de l'activité de la maladie....48
g. Surveillance de la réponse au traitement au cours des MICI....48
III.1.1.1.5- Méthode de recherche de la calprotectine....49
a. Collection et conditions de stockage des selles....49
b. Stabilité de calprotectine dans des échantillons fécaux....49
c. Méthode de dosage de la calprotectine....50
d. Situations influençant le dosage de la calprotectine....57
III.1.2.2- l'alpha-1- antitrypsine....58
III.1.2.2.1- définition et valeurs de l'alpha-1-antitrypsine....58
a. Définition de l'alpha-1-antitrypsine....58
b. Valeurs de référence....59
c. variations physiologiques et pathologiques....59
d. La mesure de l'alpha-1-antitrypsine par dosaage immuno-enzymatique....61
d.1- Recommandations préanalytiques....61
d.2-principe analytique du dosage....62
d.2.1- la néphélométrie....62
d.2.1.1- principe de la néphélométrie....62
d.2.1.2- utilité de l'immunonéphélémétrie....63

d.2.1.3- quelques paramètres modulant les critères de performance d'un dosage en immunonéphélémétrie **64**
d.1.2.2- Principe d'Immunodiffusion radiale (technique de Mancini) **65**
III.2- autres marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de MICI **67**
III.2.1- autres biomarqueurs fécaux **67**
III.2.1.1- TNF-α : tumor necrosis factor **67**
III.2.1.2- la lactoferrine fécale **68**
III.2.1.3- protéine S100A12 ..... **68**
III.2.1.4- pyruvate kinase fécale **68**
III.2.1.5- myéloperoxydase fécale **69**
III.2.1.6- Fécal Eosinophil protéine X **69**
III.2.2- Marqueurs sérologiques **69**
III.3- l'imagerie médicale **71**
III.3.1- une écographie abdominale et doppler **71**
III.3.2-la tomodensitomètrie et l'entéro par résonnance magnétique ultrasonographie **71**
III.3.3- l'endoscopie **72**
III.3.4- la radiologie **74**
III.4- Diagnostic différentiel **75**
III.4.1- Au cours de la RCH **75**
III.4.2- Au cours de la MC **75**
III.5- Evolution et pronostic des MICI **76**
III.5.1- Evolution des MICI **76**
III.5.2- Pronostic de MICI **77**
IV- Prise en charge de MICI et conseils à l'officine : le pharmacien face aux MICI 78
IV.1- Prise en charge médicamenteuse et chirurgicale de MICI **79**
IV.1.1-Traitement médical **79**
IV.1.1.1- l'acide 5-aminosalicylique **79**
IV.1.1.2- les corticostéroïdes **79**
IV.1.1.3- les immunomodulateurs **80**
IV.1.1.4- les antibiotiques **80**
IV.1.1.5- les traitements biologiques **80**
IV.1.2- Traitement chirurgical **82**
IV.2- Prise en charge officinale de MICI **82**
IV.2.1- la prise en charge nutritionnelle **82**
IV.2.1.1- pendant la période de rémission **83**

IV.2.1.2- en cas de poussée **83**
IV.2.1.3- En dehors de toute poussée **83**
IV.2.1.4- les régimes adoptés **83**
IV.2.1.5- un traitement nutritionnel **84**
IV.2.1.6- Compléments alimentaires et limites **84**
IV.2.2- Prise en charge officinale : les notions clefs **85**
IV.2.2.1- l'observance et les MICI **86**
IV.2.2.2- Informations et suivi des patients **87**
IV.2.3- Prise en charge officinales : les points importants **89**
IV.2.3.1- Préparation aux examens endoscopiques **89**
a. Le régime sans résidus **89**
b. L'arrêt de certains médicaments **89**
c. La préparation à l'examen **90**
d. Déroulement de l'examen **91**
IV.2.3.2- Gestion du stress à l'officine **91**
IV.2.4- Informations aux malades :vivre au quotidien avec MICI **91**
IV.2.4.1- apprendre à vivre la maldie :ne pas rester seul **91**
IV.2.4.2- MICI et grossesse **92**
IV.2.4.2.1- Fertilité **92**
IV.2.4.2.2- Grossesse et traitements **93**
IV.2.4.3- traitement de MICI et allaitement **93**
IV.2.4.4- MICI et le risque de la survenue du cancer colorectal **93**
Conclusion **95**
Résumés **97**
Références Bibliographiques **101**

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur renseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – السويسي-
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2014 **أطروحة رقم : 37**

أهمية نسبة كالبروتكتين البراز وألفا-1-أنتيتربسين في تشخيص أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

من طرف

الآنسة: مريم كينـاني
المزدادة في31 مارس 1986 بالجديدة

لـنـيـل شـهـادة الدكتوراه فــي الصيدلة

الكلمات الأساسية: أمراض آلتهاب الأمعاء المزمنة– المؤشرات الحيوية البرازية – كالبروتكتين البراز – ألفا1 أنتيتربسين- تشخيص

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد : عزيزأوراغ **رئيس**
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيد : بدر الدين الميموني **مشرف**
أستاذ في علم الطفيليات

السيدة : رجاء عفيفي
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد :إدريس لحلو أمين
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد : حسن توفيق شطاطا
أستاذ جراحة الأوعية الدموية الطرفية

أعضاء