



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 45

Impact du microbiote Intestinal dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Ayoub AFLOUCH

Né le 23 Février 1996 à Agadir

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Microbiote intestinal; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin;
Dysbiose physiopathologie; Récitocolite hémorragique

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعِظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-[Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENSGHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.ELFATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLouFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pr.LATIB Rachida

Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr.MEDDAH Bouchra

Pr.MELHAOUI Adyl

Pr.MRABTI Hind

Pr.NEJJARI Rachid

Pr.OUBEJJA Houda

Pr.OUKABLI Mohamed *

Pr.RAHALI Younes

Pr.RATBI Ilham

Pr.RAHMANI Mounia

Pr.REDA Karim *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)

Génétique

Neurologie

Ophtalmologie

****Enseignant militaire***

Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham *
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
 Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

****Enseignant militaire***

Pr. DOGHMI NAWFAL *
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *
 Pr. EL KAOUI HAKIM *
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM *
 Pr. HAMAMA JALAL *
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL *
 Pr. JIRA MOHAMED *
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM *
 Pr. MAHFOUD TARIK *
 Pr. MEZIANE MOHAMMED *
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *
 Pr. MOUZARI YASSINE *
 Pr. NAOUI HAFIDA *
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM *
 Pr. SAOUAB RACHIDA *
 Pr. SBITTI YASSIR *
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD *

Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dedicaces



Je dédie cette thèse à

الله

Mon créateur, mon pilier solide, ma source d'inspiration, de sagesse, de connaissance et de compréhension. Il a été la source de ma force tout au long de mon cursus universitaire.

Je vous suis reconnaissant de ce que je suis devenu.

À mes proches

Aux personnes qui croient en moi depuis toujours

Et à tous ceux et celles qui ont su m'encourager

Je dédie cette thèse à...

A Mes parents

Un sentiment particulier de gratitude envers mes parents aimants, AFLOUCH abdelkader et BOUDOUF Farida, dont les mots d'encouragement et la poussée de ténacité résonnent dans mes oreilles.

Je ne vous remercierai jamais assez d'être là pour moi sans aucun doute. Je ne vous dirai jamais assez à quel point je vous aime. Vous représentez le monde pour moi, mais je ne vous le dis pas assez. Quoi qu'il arrive, je vous aimerai toujours, peu importe si nous nous disputons ou si je vous contrarie, je vous aimerai jusqu'au jour de ma mort.

A Mes ADORABLES sœurs

Majda et Sanaa

Vous êtes peut-être aussi différents que le soleil et la lune, mais le même sang coule dans vos deux cœurs.

N'ont jamais quitté mes côtés et sont très spéciales.

Mon neveu

Aslan burak

Qu'allah le préserve.

A MON CHER oncle

Youssef boudouf

D'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir dit que j'étais géniale même quand je n'en avais pas l'impression.

Mes cousins

Fouad, ilyass et imad

Le temps passe et nous pouvons être séparés, mais vous êtes toujours proches de mon cœur.

Nous n'avons peut-être pas tous ensemble, mais ensemble nous avons tout.

A la mémoire de mes grands parents

Mohammed et aïcha

Mes deuxièmes parents, dont l'objectif premier est de faire en sorte que mon visage garde toujours ce sourire et qui feraient tout pour me le rendre.

Les souvenirs avec les grands-parents sont quelque chose que je le chéris toujours en grandissant. En parlant de mes souvenirs, j'en ai des tonnes.

Que vos âmes reposent en paix

Une énorme dédicace pour toi ma chérie AYADA Imane

L'idée même de votre existence suffit à me faire sourire intérieurement.

À mes chers amis

*SAMSAM Youssef,hassan moustapha,Brahim,moustapha el
ghazi,abdellah,siyed,*

*Abdessamad,karim,hamza siyar,hamza rahmouni,kamal el
azzaoui(ka3ba),kamal hicham,jnah mohammed,Amine,yassir el basri,imad
nachit,morad mahdad,yassine imili, yassine el bakkal,houcine,....*

*Les mots exacts et les plus sincères me manquent pour vous exprimer mon
attachement et mes sentiments, pour moi, vous représentez des frères et des amis
sur lesquels je peux compter.*

*Pour témoigner de la relation amicale que nous avons nouée et du souvenir de
tous les moments passés ensemble, le présent travail vous est dédié et je tiens à
vous souhaiter une vie remplie de bonheur et de bien-être.*

A tous mes enseignants

Je ne serais pas là où je suis sans vos efforts et vos conseils

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant mon cursus universitaire.

À tous ceux qui m'ont transmis des connaissances.

Merci énormément.

Je suis très fière, satisfaite et soulagée de présenter cette thèse, qui clôturera un long parcours universitaire, qui marque le franchissement de mon statut d'étudiant vers celui de professionnel, constituant ainsi un moment très important de ma vie. Je vais porter avec honneur mon titre de Docteur en Pharmacie.



Remerciements



A notre Maître et Président de Jury,

Monsieur Zouhdi Mimoun

Professeur de Microbiologie

Je suis extrêmement heureux de vous voir présider ce jury et cela malgré les nombreuses responsabilités qui vous incombent. Je suis reconnaissant du sérieux et de la richesse de vos enseignements et de votre encadrement. Je vous remercie de bien vouloir retrouver, cher maître, dans ce travail, la traduction de notre très haute considération et de notre vive gratitude.

Merci

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame Saida Tellal

Professeur de Biochimie

Pour sa patience, ses conseils et son soutien. J'ai grandement bénéficié de la richesse de vos connaissances et de vos révisions méticuleuses. Je vous suis extrêmement reconnaissant de m'avoir acceptée en tant qu'étudiante et d'avoir continué à me faire confiance au fil des années.

Je tiens à vous exprimer ma plus sincère gratitude et mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité totale.

Merci

A notre Maître et Membre du jury,

Monsieur Gaouzi Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Je vous remercie de bien vouloir retrouver, cher maître, dans ce travail, la traduction de notre très haute considération et de notre vive gratitude.

Je tiens à vous exprimer ma plus sincère gratitude et mes remerciements les plus sincères. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité totale.

Merci

A notre Maître et Membre du jury,

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions pour votre présence, c'est nous faites honneur en acceptant
de juger notre travail.*

*Votre compétence et dévouement sont un exemple à suivre dans l'exercice de la
profession médicale.*

Veillez accepter, cher maître, l'expression de mon respect le plus profond.



Liste des abreviations



Abréviations

ADN	: Acide desoxyribonucléique (ADNr 16S : ADN ribosomique sous unité 16S)
AGCC	: d'acide gras à chaîne courte
AIEC	: Escherichia coli adhérent-invasif
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT	: Alanine AminoTransférase
AMP	: Antimicrobial peptides
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
ARNr	: ARN ribosomal
ASAT	: ASpartate AminoTransférase
ASCA	: Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Antibodies
ATG16L1	: Autophagy-related 16-like 1 protein
AZA	: Azathioprine
CDAI	: Crohn Disease Activity Index
CMV	: Cytomégalo-virus
COX	: Cyclo-oxygéniques
CU	: La colite ulcéreuse
GALT	: Gut Associated Lymphoid Tissue
Gamma-GT	: Gamma Glutamyl Transpeptidases
GETAID	: Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif
HLA	: L'antigène leucocytaire humain

HNF4-α	: Facteur nucléaire hépatocytaire 4-alpha
ICD	: Infection à clostridium difficile
ICDr	: D'infection récurrente à clostridium difficile
IgA	: Immunoglobuline A
IL	: Interleukine
IL23R	: Récepteur de l'IL23
iNKT	: Cellules T tueuses naturelles invariantes
IPP	: Inhibiteurs de pompe à proton
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
KO	: <i>Knock-out</i>
LB	: Les lymphocytes B
LPS	: Lipopolysaccharide
LRRK2	: Leucine-rich repeat kinase 2
LT	: Lymphocytes T
LTh	: Lymphocytes T <i>helper</i> ou auxiliaires
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MII	: Maladie inflammatoire intestinale
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
NOD2 ou CARD15	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 ou CAspase Recruitment Domain-containing protein 15)
p-ANCA	: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies
pH	: Potentiel Hydronium
PRR	: Récepteurs de reconnaissance des formes

PRR-MAMP	: Pattern recognition receptor-microbe-associated molecular patterns
PTPN2	: Protéine tyrosine phosphatase non réceptrice de type 2
RCH	: Rectocolite Hémorragique
SFB	: Segmented filamentous bacteria
SIgA	: Intestinal secretory immunoglobulin A
TEDDY	: The environmental déterminantes of diabètes in the Young
TGFβ	: Transforming growth factor
Th 17	: Cellules T-helper 17
TLR	: Toll Like Receptor
TMF	: Transplantation de microbiote fécal
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α
TPMT	: ThioPurine Méthyl Transférase
UDP-glucuronosyltransférase	: Uridine 5'diphospho-glucuronosyltransférase
UFC	: Unité formant colonie
β-HCG	: Beta-Hormone Gonadotrophine Chorionique
5-ASA	: Acide 5-aminosalicylique
6-MMP	: 6 MéthylMercaptoPurine
6-MP	: 6-Mercaptopurine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : les trois parties qui constituent l'intestin grêle	8
Figure 2 : Un aperçu non exhaustif des micro-organismes de l'intestin humain parmi les domaines des bactéries, des archées, des virus et des eucaryotes.	10
Figure 3 : La flore intestinale constituée de micro-organismes vivants	11
Figure 4 : Espèces bactériennes classées par phylum qui sont détectées chez l'homme	13
Figure 5 : le microbiote peuplant les différentes niches selon des conditions écologiques.....	15
Figure 6 : Stades de colonisation des microbes intestinaux chez les nourrissons et les enfants (ref lik moti3).....	19
Figure 7 : Modèle proposé d'induction de la maladie coeliaque par une souche spécifique de réovirus	30
Figure 8 : impacte de la dysbiose dans le développement de la maladie cœliaque.....	31
Figure 9 :schéma de trois pathologies représentantes de MICI	35
Figure 10 : Perspectives historiques.....	37
Figure 11 : Facteurs de risque clés pour le développement de la colite ulcéreuse.....	43
Figure 12 : schéma d'une paroi intestinale saine.	54
Figure 13 :schéma d'une paroi intestinale MICI.	56
Figure 14 : position des thérapies existantes sur le plan physiopathologique des MICI	72
Figure 15 : Schéma de traitement de la maladie de Crohn	74
Figure 16 : Schéma de traitement de la colite ulcéreuse	75
Figure 17 : Figure du métabolisme de l'azathioprine	82
Figure 18 : mécanisme de l'implication de la dysbiose dans la physiopathologie des MICI. SCFA=AGCC.....	100
Figure 19 : Mécanisme de l'accusation des agents pathogènes dans la physiopathologie des MICI...104	
Figure 20 : Accusation d'AIEC dans la physiopathologie de MC.....	107
Figure 21 : détérioration de la barrière épithéliale.....	108

Figure 22: détérioration de la clairance bactérienne	110
Figure 23: la relation entre peptides antimicrobiens et la flore intestinale dans les MC	111
Figure 24: La réponse immunitaire T guidée par la flore intestinale.....	114
Figure 25: : Représentation schématique du mécanisme d'action direct et indirect des prébiotiques sur la santé de l'hôte	121
Figure 26 : schéma du mode d'action des probiotiques	125
Figure 27: schéma de la façon dont la TMF exerce son effet en restaurant la composition normale du microbiote.....	130

Liste des tableaux

Tableau I: Phyla bactériens prédominants et exemples de familles du microbiote fécal de l'adulte	14
Tableau II: particularité écologique dans chaque région intestinale	16
Tableau III : distinction entre MC et RCH	35
Tableau IV: Appréciation du score de Lichtiger	63
Tableau V: Appréciation du score de Truelove et Witts	64
Tableau VI: Appréciation de l'indice de Harvey Bradshaw	64
Tableau VII : Résumé des différentes formes de la maladie et des traitements médicamenteux	76
Tableau VIII : Rapport entre l'activité de la TPMT par le ratio 6-MMP/6-TGN et l'efficacité du traitement	83
Tableau IX: résumé des arguments pour et contre l'hypothèse de l'accusation de MAP dans la MC.	105
Tableau X: les effets des antigènes de la flore commensale(209–212).	112
Tableau XI: Lien entre les marqueurs sérologiques et les caractéristiques de la MC	117
Tableau XII: Mécanismes d'action des prébiotiques	122



Sommaire



Introduction	1
I- Le microbiote intestinal	5
1-Définition	5
2-Physiologie du tube digestif	5
2-1 L'œsophage	5
2-2 L'estomac	6
2-3 L'Intestin grêle	7
2-4 Le gros intestin	8
3-Notion de Microbiote humain	9
3-1 Définition du microbiote intestinal	9
4-Analyse et Composition du microbiote	11
5-Biogéographie du microbiote humain dans le tractus gastro-intestinal	15
6-Développement du microbiote gastro-intestinal humain	18
7-Rôle du microbiote gastro-intestinal dans la santé	20
8-Facteurs de variation	24
8-1 Âge.....	25
8-2 Génétique, environnement et alimentation.....	26
9-Dysbiose intestinale : maladies intestinales et extra-intestinales	27
A - Les infections intestinales	27
B - Diarrhées due aux antibiotiques	27
c- Pollution de l'intestin grêle par les bactéries	28
10-Le microbiote et la maladie cœliaque	29
a-Définition	29
b-Rôle du virome intestinal	29

c-Rôle du microbiote intestinal bactérien	31
II: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	34
1-Définition	34
2-Épidémiologie	36
2-1 : Maladie de Crohn	36
2-2 : Rectocolite hémorragique (RCH)	37
3-Physiopathologie	38
3-1 Facteurs environnementaux	38
3-1-1 Maladie de Crohn	38
a-Tabagisme	38
b- Régime alimentaire.....	39
c- Mode de vie.....	39
d- Appendicectomie.....	40
e- Microbiome	40
f- Médicaments.....	41
g- Vitamine D.....	42
3-1-2 La rectocolite hémorragique	42
a- L'âge et le sexe	42
b-La Race et l'ethnicité	43
c- Le tabagisme	44
d- Le régime alimentaire	44
e- Le microbiote	44
f- L'appendicectomie	45
3-2 Facteurs génétiques	45
3-2-1 Reconnaissance et traitement défectueux des agents pathogènes	46

3-2-2 Réponse immunitaire défectueuse	49
3-2-3 Barrière épithéliale défectueuse	51
3-3 Facteurs immunologiques	52
A/Paroi intestinale saine	53
B/Reconnaissance des antigènes	53
C/Paroi intestinale enflammée	55
4-Le diagnostic des MICI.....	56
4-1 L'examen clinique	56
4-2 Les signes extra-digestifs	58
4-3 Bilans biologiques.....	59
4-4 Analyses endoscopiques et histologiques.....	60
4-5 Imagerie.....	61
4-6 Appréciation de la sévérité de la maladie	62
A-Score de Lichtiger	63
B-Score de Truelove et witts	64
C-Indice de Harvey Bradshaw	64
D-Crohn Disease Activity Index : Score CDAI (Annexe1).....	65
4-7 Diagnostic différentiel.....	65
4-8 Complications	66
5. Prise en charge thérapeutique des MICI.....	68
5.1 Moyens hygiéniques et diététiques.....	68
5.1.1 L'hygiène de vie	68
5.1.2 Les actions alimentaires et nutritionnelles	69
5.1.2.1 Régimes alimentaires	69
5.1.2.2 Alimentation artificielle	70

5.1.2.3 Vitamines antioxydantes	71
5.2 Démarche pharmacologique	71
5.2.1 Traitements des MICI	71
5.2.2 Les stratégies thérapeutiques.....	73
5.2.3 Les principales familles thérapeutiques utilisées.....	78
a) Les dérivés aminosalicylés.....	78
b) Corticostéroïdes.....	79
c) Immunomodulateurs.....	81
d) Les anti-TNF α	88
e) Anti-intégrines : (Vedolizumab) ENTYVIO®.....	92
f) L'Ustekinumab (STELARA®)	94
5.3 La chirurgie.....	94
III. Place du microbiote intestinal dans les MICI	97
1. La flore intestinale et le phénotype des MICI : un faisceau de présomptions	97
1.1 Les témoignages expérimentaux sur l'accusation du microbiote intestinal dans les MICI	97
1.2 Le microbiote dans la clinique des MICI.....	99
1.3. MICI et dysbiose	100
1.4 Microorganismes candidats	104
2 Le microbiote intestinal et la physiopathologie des MICI.....	107
2.1 La détérioration de la barrière épithéliale	107
2.2 Sensibilisation de la barrière épithéliale intestinale aux antigènes.....	109
2.3 L'immunité acquise T.....	113
2.4 Les complications bactériennes.....	115
3 Rôle et perspectives du microbiote intestinal pour la prise en charge des MICI	116
3.1 Apport diagnostique du microbiote intestinal	116

3.2 Traitements et flore intestinale.....	118
3.2.1 Le probiotique, le prébiotique, et le symbiotique	118
3.2.1.1 définitions	118
3.2.1.2 Mécanisme d'action	120
a/Prébiotiques	120
b/probiotiques	124
b-1 Statut du probiotique au sein de l'organisme	124
b-2 Efficacité des probiotiques au cours des MICI.....	126
3.2.3 Les antibiotiques.....	127
3.2.4 La transplantation fécale	129
a-Le microbiote intestinal dysbiotique comme cible thérapeutique	129
a-1/Résistance à la colonisation.....	131
a-2/Acides gras à chaîne courte	131
a-3/Métabolisme des acides biliaires	131
b-Transplantation de microbiote fécal dans l'infection à clostridioides difficiles	132
c-Colite ulcéreuse	133
d-La maladie de Crohn	136
Conclusion.....	138
Résumés.....	142
Annexes	146
Références Bibliographiques	153



Introduction



Le tractus gastro-intestinal (GI) joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie immunitaire, c'est-à-dire la tolérance aux bactéries commensales non pathogènes, aux auto-antigènes et aux antigènes alimentaires, tout en protégeant l'hôte contre les organismes pathogènes par une réponse inflammatoire. La frontière ténue entre tolérance et inflammation du système immunitaire gastro-intestinal, lorsqu'elle est perturbée, peut entraîner des maladies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)(1).

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des maladies inflammatoires chroniques récidivantes qui peuvent toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal. Elle comprend deux troubles principaux : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). La MC et la CU ont souvent une présentation clinique similaire ; cependant, elles affectent des parties distinctes du tube digestif avec une étendue inflammatoire différente de la paroi intestinale. Il s'agit de deux affections qui sont parfois très gênantes dans la vie quotidienne du patient. Il est indispensable de soutenir le patient dans sa maladie (2) .

En définitive, les MIC semblent émaner d'un processus inflammatoire continu et incontrôlable qui se développe contre le microbiome intestinal chez un individu génétiquement sensible (2) .

Les mécanismes à l'origine du développement et de la physiopathologie des MICI ne sont pas entièrement compris, mais on pense qu'une réponse immunitaire excessive de la muqueuse contre les micro-organismes intestinaux chez les individus génétiquement sensibles a un impact majeur. De plus, le microbiote intestinal, important pour le développement et la maturation du système immunitaire, est associé à la pathogenèse de la maladie, comme le montrent la dysbiose microbienne et la réduction de la diversité microbienne observées chez les patients atteints de MICI. En outre, les facteurs environnementaux jouent un rôle tout aussi important dans la pathogenèse globale des MICI (2).

Il s'agit de maladies multifactorielles résultant de l'impact des composantes environnementales et génétiques sur le microbiome intestinal. Les stratégies de traitement actuelles des MICI sont largement axées sur la suppression ou la modulation de la réponse immunitaire intestinale excessive et l'inversion potentielle de l'inflammation de la muqueuse (2).

Les objectifs de ce travail sont :

- Reprendre les grandes lignes des connaissances scientifiques et médicales sur les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- Mettre en évidence l'implication du microbiote intestinal dans ces maladies.
- Expliquer les processus de survenue et de soutien du syndrome inflammatoire qui accompagne ces maladies.



Le microbiote intestinal



I- Le microbiote intestinal :

1-Définition :

Le tractus gastro-intestinal (GI) humain représente l'une des plus grandes interfaces (250-400 m²) entre l'hôte, les facteurs environnementaux et les antigènes dans le corps humain. Au cours d'une vie moyenne, environ 60 tonnes d'aliments passent par le tube digestif humain, ainsi qu'une abondance de micro-organismes provenant de l'environnement, qui constituent une menace énorme pour l'intégrité de l'intestin(3).

2-Physiologie du tube digestif :

On l'appelle aussi tube digestif ou tractus gastro-intestinal. C'est un long tube de diamètre variable qui commence par la bouche et se termine à l'anus. La longueur de ce tube est d'environ 8 à 9 mètres. Il s'ouvre à ses deux extrémités. Le canal alimentaire commence par la bouche dans laquelle les glandes versent le jus. En passant vers l'arrière, il se répand dans une cavité en forme d'entonnoir appelée pharynx.

Le tube se rétrécit ensuite en un tube musculaire mou d'environ dix pouces de long, appelé tube alimentaire ou œsophage. Celui-ci descend le long du cou jusqu'à la poitrine. Il s'ouvre ensuite sur l'estomac en perçant le diaphragme. L'estomac est une grande poche située un peu à gauche sous le diaphragme. Il possède deux ouvertures, l'une où se termine le tube alimentaire et l'autre où commencent les intestins. Le canal alimentaire se rétrécit à nouveau et passe dans l'intestin grêle qui mesure environ vingt-deux pieds de long.

Les dix premiers centimètres de l'intestin grêle sont appelés duodénum et forment une boucle en forme de "C". Le reste de l'intestin grêle ressemble à un tube enroulé, dont les extrémités s'ouvrent sur un tube large mais relativement court appelé gros intestin. Il mesure environ 1 mètre de long. La dernière partie du gros intestin s'appelle l'anus(4).

2-1 L'œsophage :

C'est un tube musculaire repliable de 9 à 10 pouces de long, qui s'étend du pharynx à l'orifice cardiaque de l'estomac. Il passe par le cou, le thorax et la cavité abdominale.

L'œsophage est composé de quatre couches de tissus :

1. Une enveloppe extérieure de tissus conjonctifs.
2. Une enveloppe musculaire composée de deux couches de fibres musculaires.
3. Une couche sous-muqueuse contenant des vaisseaux sanguins, des nerfs et des glandes muqueuses.
4. Une couche muqueuse interne.

Fonctions :

La nourriture passe dans l'œsophage par une action péristaltique. Elle passe dans le tube alimentaire par l'action de sa paroi musculaire qui se contracte au-dessus d'elle et la pousse. Les aliments ne tombent pas simplement dans l'œsophage, mais chaque partie de l'œsophage se contracte après la partie immédiatement supérieure et presse ainsi les aliments jusqu'à ce qu'ils passent par l'ouverture et entrent dans l'estomac(4).

2-2 L'estomac :

L'estomac est une partie dilatée du tube digestif. Il s'agit d'une expansion en forme de sac du tube alimentaire avec son extrémité large à gauche et son extrémité étroite à droite. Il est situé entre l'œsophage et le début de l'intestin grêle. Il se trouve près du diaphragme et légèrement vers la gauche de la cavité abdominale. La taille de l'estomac varie en fonction de l'âge et du sexe.

Structure :

L'estomac est constitué d'une partie supérieure, le fundus. La partie principale de l'estomac s'appelle le corps et se rétrécit à son extrémité inférieure pour devenir l'antrum pylorique.

Les parois de l'estomac sont constituées de quatre couches de tissus :

1. Une couche externe de membrane séreuse.
2. Une couche musculaire constituée de fibres musculaires longitudinales, circulaires et obliques.

3. Une couche sous-muqueuse.
4. Une couche muqueuse de revêtement.

La digestion dans l'estomac :

Après que les aliments aient pénétré dans l'estomac pendant quinze à vingt minutes, l'action de la salive se poursuit, c'est-à-dire la transformation des féculents en maltose. À ce moment-là, le suc gastrique est sécrété en quantité suffisante et se mélange complètement à la nourriture. Lorsque les aliments de l'estomac deviennent acides par l'acide chlorhydrique, l'action de la ptyaline de la salive s'arrête, car elle ne peut agir que dans un milieu alcalin. L'action des enzymes digestives présentes dans le suc gastrique commence alors, car elles deviennent actives dans un milieu acide.

Le suc gastrique n'a aucune action sur les aliments glucidiques. Le temps nécessaire à la digestion gastrique est d'environ trois à quatre heures. Le mélange acide du suc gastrique et des aliments partiellement digérés est appelé "chyme". Une partie du sucre et de la peptone est absorbée dans les vaisseaux sanguins de l'estomac. Ce "chyme" passe ensuite dans le duodénum, la première partie de l'intestin grêle(4).

2-3 L'Intestin grêle :

L'intestin grêle est un tube enroulé qui part du pylore de l'estomac et débouche sur le gros intestin. Il s'agit d'un tube d'environ 5 à 6 mètres (16 à 20 pieds) de long. Il se trouve dans la région ombilicale de l'abdomen. Il est entouré par le gros intestin. Il existe quatre couches d'intestin grêle comme l'estomac. L'intestin grêle est constitué de trois parties qui sont en continuité les unes avec les autres.

Ce sont :

- (1) le duodénum
- (2) le jéjunum
- (3) L'iléon.

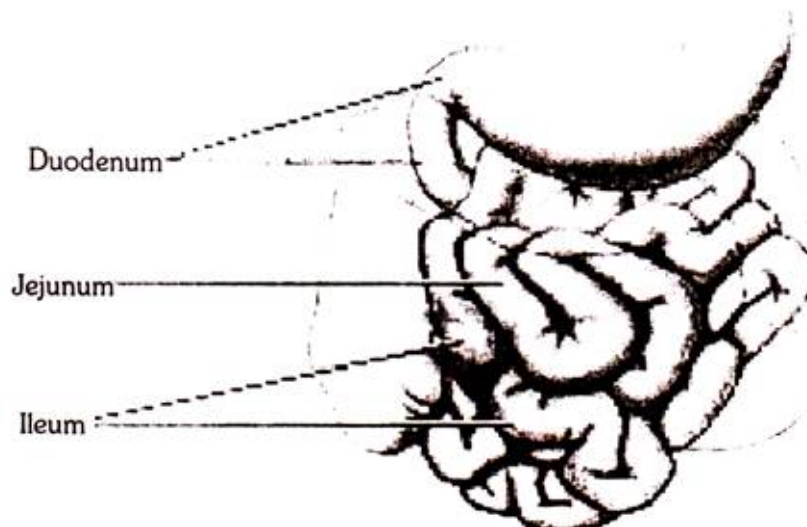


Figure 1 : les trois parties qui constituent l'intestin grêle(4)

2-4 Le gros intestin :

Le gros intestin ou côlon mesure environ 1 à 5 mètres ou 5 pieds de long. Il est plus large que l'intestin grêle. Le côlon commence comme un punch dilaté, le "cæcum", auquel est attaché l'"Appendice vermiforme". La plupart des aliments digérés ayant été absorbés dans l'intestin grêle, il reste une masse semi-fluide qui passe dans le gros intestin.

Le gros intestin absorbe les substances qui ne sont pas absorbées dans l'intestin grêle ainsi qu'une grande quantité d'eau. Le contenu du gros intestin devient ainsi plus ferme. Les matières finalement rejetées sont appelées fèces et sont constituées de portions d'aliments non digérés et non absorbables. Ces fèces sont décomposées et putréfiées par un type de bactérie *Bacillus coli* et donnent lieu à une mauvaise odeur, qui sont évacuées par l'Anus.

Fonctions du gros intestin :

1. L'eau, les minéraux, les sels et certains médicaments sont absorbés dans les capillaires sanguins.
2. La mucine est sécrétée, ce qui permet de lubrifier les matières fécales et facilite leur passage.
3. L'excès de calcium, de fer et de métaux lourds est excrété par les parois du gros intestin et se mélange aux selles(4).

3-Notion de Microbiote humain :

Le microbiome humain est devenu un domaine d'intérêt majeur. Les deux dernières décennies ont produit une avalanche d'études révélant l'impact du microbiote sur la physiologie et le métabolisme des organismes multicellulaires, avec des implications pour la santé et la maladie. L'un des chiffres les plus fondamentaux et les plus souvent cités dans ce domaine en pleine expansion est l'estimation selon laquelle les bactéries résidant dans le corps humain sont dix fois plus nombreuses que les cellules humaines. Cette affirmation frappante sert souvent de point d'entrée dans le domaine. Après tout, si un être humain est une population cellulaire composée d'au moins 90 % de bactéries, il est tout à fait naturel de s'attendre à ce qu'elles jouent un rôle majeur dans la physiologie humaine(5).

On trouve des bactéries dans de nombreuses parties du corps humain, principalement sur les surfaces externes et internes, notamment dans le tractus GI, la salive, la peau, la conjonctive et la muqueuse buccale. La grande majorité des bactéries commensales résident dans le côlon, avec des estimations antérieures d'environ 10¹⁴ bactéries(6).

3-1 Définition du microbiote intestinal :

Le terme microbiote désigne l'ensemble de la population de micro-organismes qui peuplent l'intestin. Il englobe non seulement les bactéries, mais aussi des archées, des virus et d'autres micro-organismes, tels que les protozoaires (7).

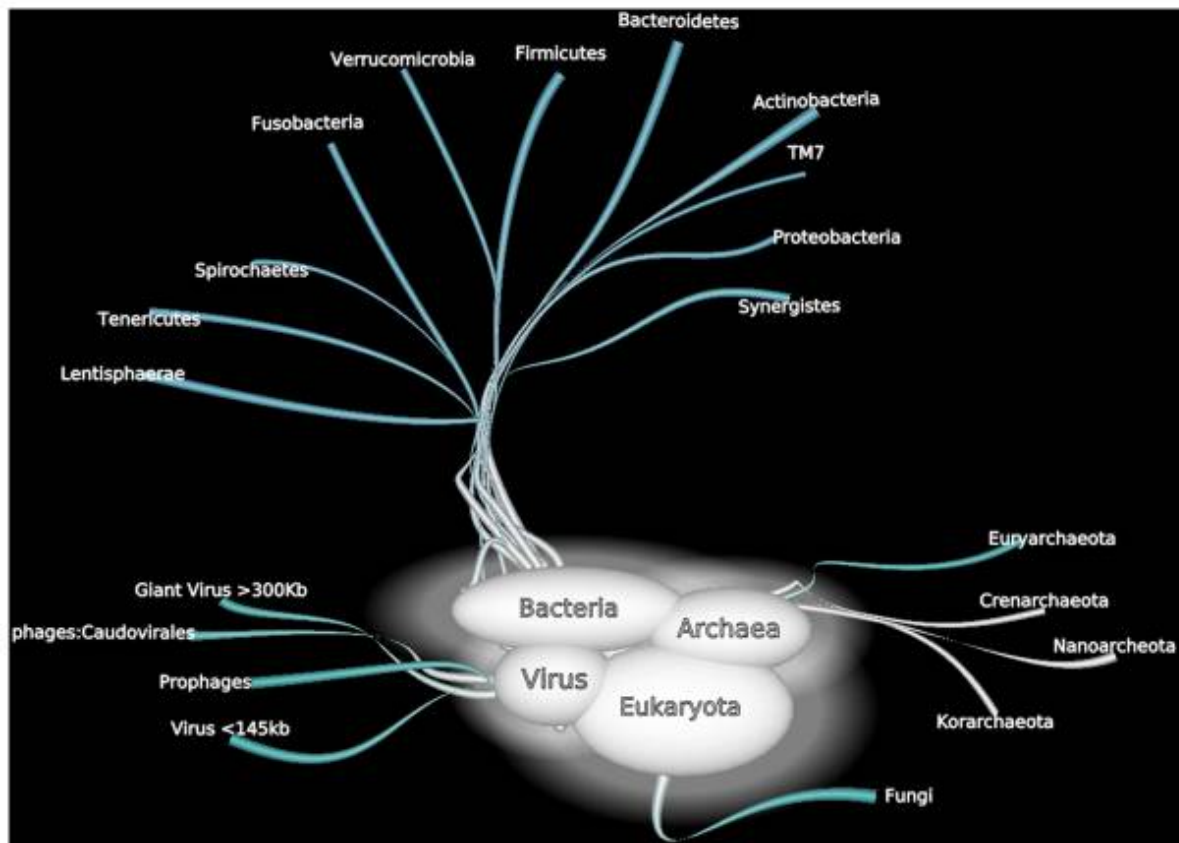


Figure 2: Un aperçu non exhaustif des micro-organismes de l'intestin humain parmi les domaines des bactéries, des archées, des virus et des eucaryotes.(8)

Le microbiote remplit des fonctions vitales essentielles au maintien de la santé, notamment la transformation des aliments, la digestion de polysaccharides complexes et indigestes et la synthèse des vitamines(7).

Les bactéries existantes dans notre tube digestif subsistent par la consommation de composés alimentaires ou issus de la desquamation de nos tissus et par ce fait, nous permettent de remplir les mécanismes physiologiques nécessaires pour garder une bonne santé. C'est un véritable aspect de commensalisme, et c'est pourquoi le microbiote est aujourd'hui estimé comme un organe à part entière(9).

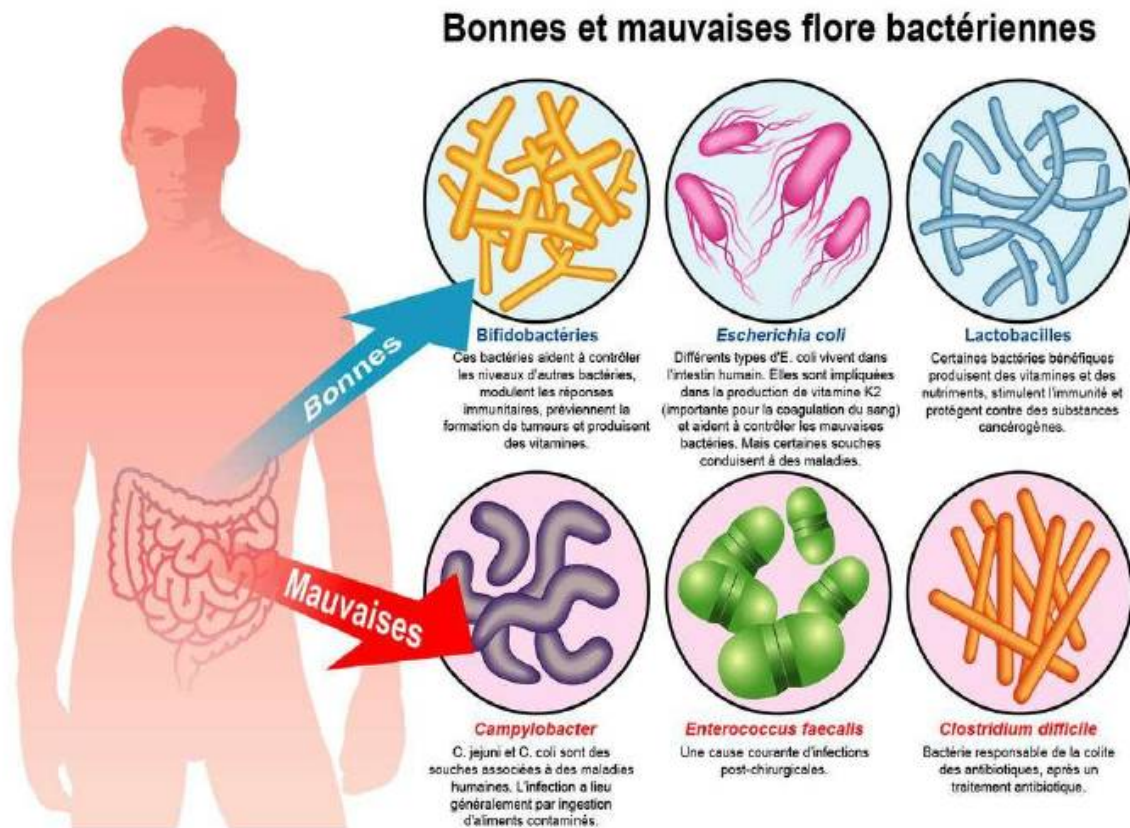


Figure 3: La flore intestinale constituée de micro-organismes vivants(10)

4-Analyse et Composition du microbiote :

L'intestin humain est l'habitat d'une communauté riche et diversifiée de microbes composée d'archées, de bactéries, d'eucaryotes (helminthes, champignons et protozoaires) et de virus. Jusqu'à présent, plus de 1 000 espèces bactériennes ont été identifiées(11). mais il a été suggéré qu'il pourrait y avoir jusqu'à 36 000 espèces différentes de bactéries vivant dans l'intestin(12).

Même si l'on pensait auparavant que 80 % du microbiote intestinal ne pouvait pas être cultivé(13), les principaux genres (tels que *Bifidobacterium spp*, *Bacteroides spp*, *Clostridium spp*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp*, *Lactobacillus spp*, et *Veillonella spp*.) sont régulièrement identifiés dans les cultures bactériennes. Plus récemment, de nouvelles méthodes utilisant des milieux de culture sélectifs ont permis d'identifier la majorité des espèces du microbiote(14,15).

Il y a une dizaine d'années, la plupart des connaissances sur le microbiote intestinal humain adulte provenaient de méthodes de culture exigeantes(16). Récemment, notre capacité à étudier l'étendue du microbiote intestinal s'est considérablement améliorée grâce à l'arrivée d'approches indépendantes de la culture, telles que les méthodes de séquençage à haut débit et à faible coût. Le ciblage du gène de l'ARN ribosomal (ARNr) 16S bactérien est une approche populaire(17,18).

Les technologies de séquençage à haut débit nous permettent d'interroger la composition microbienne des échantillons biologiques avec une résolution sans pareille. L'approche typique consiste à effectuer un séquençage à haut débit des gènes de l'ARNr 16S, qui sont ensuite classés par taxonomie en fonction de leur similarité avec des séquences connues dans les bases de données existantes(18). car ce gène est présent chez toutes les bactéries et les archées et contient neuf régions hautement variables (V1-V9), ce qui permet de distinguer facilement les espèces(19).

Une première étude utilisant cette méthode a mis en évidence l'extrême insensibilité et le biais des méthodes de culture, puisque 76 % des séquences d'ARNr obtenues à partir d'un échantillon fécal d'un homme adulte appartenaient à des espèces nouvelles et non caractérisées(20). Récemment, le séquençage de l'ARNr 16S s'est orienté vers une analyse plus approfondie de sous-régions plus courtes du gène(18) ; cependant, l'utilisation de longueurs de lecture plus courtes peut introduire des erreurs(17).

Des estimations plus fiables de la composition et de la diversité du microbiote peuvent être fournies par la métagénomique du génome entier en raison de la résolution et de la sensibilité supérieures de ces techniques(17).

Les données combinées des études MetaHit et Human Microbiome Project ont fourni la vision la plus complète à ce jour du répertoire microbien associé à l'homme(21,22). Les données compilées de ces études ont permis d'identifier 2172 espèces isolées chez l'homme, classées en 12 phyla différents, dont 93,5% appartiennent aux **Proteobacteria**, **Firmicutes**, **Actinobacteria** et **Bacteroidetes**. Trois des 12 phyla identifiés ne contenaient qu'une seule espèce isolée chez l'homme, dont une espèce intestinale, *Akkermansia muciniphila*, le seul représentant connu du phyla **Verrucomicrobia**. Chez l'homme, 386 des espèces identifiées sont strictement anaérobies et se trouvent donc généralement dans les régions muqueuses telles que la cavité buccale et le tube digestif(21).

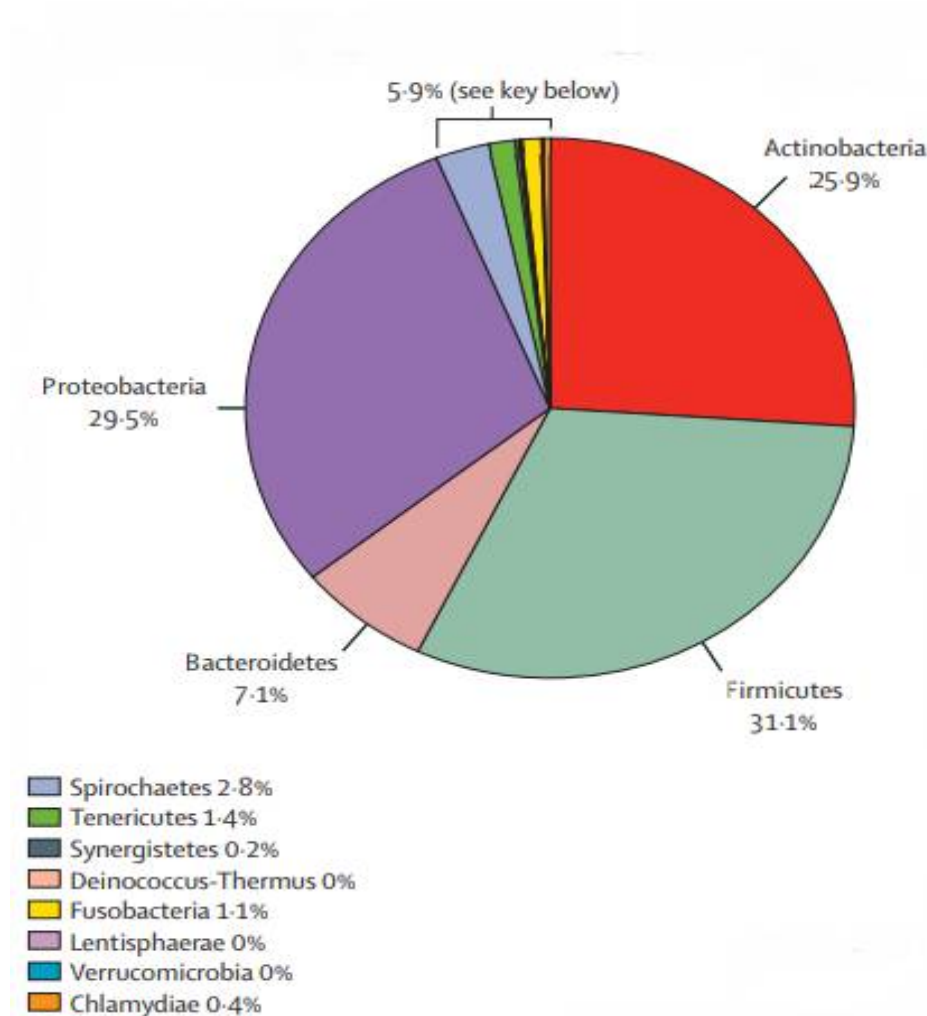


Figure 4: Espèces bactériennes classées par phylum qui sont détectées chez l'homme(21).

Jusqu'à présent, les études sur les matières fécales ont été axées sur la phylogénie, et nous avons une bonne idée des familles, des genres et des espèces bactériennes couramment détectés dans les selles. (Tableau I)

Tableau I: Phyla bactériens prédominants et exemples de familles du microbiote fécal de l'adulte.(23)

Phylum	Exemple de famille
Actinobactéries Bactéries à Gram positif. Ont généralement des génomes à forte teneur en guanine et en cytosine	Coriobacteriaceae
Bacteroidetes Bactéries à Gram négatif, non sporulées, anaérobies, en forme de bâtonnets.	Bacteroidaceae Porphyromonadaceae Prevotellaceae Rikenellaceae
Firmicutes La plupart ont une structure de paroi cellulaire Gram-positif. Quelques-uns ont une paroi pseudo-cellulaire poreuse, ce qui les amène à être Gram-négatif.	Enterococcaceae Ruminococcaceae Erysipelotrichaceae Lachnospiraceae
Protéobactéries Bactéries gram-négatives. Il existe au moins six classes de protéobactéries, chacune désignée par une lettre grecque (par exemple, Alphaproteobacteria)	Desulfovibrionaceae
Verrucomicrobia Littéralement, "bactéries verruqueuses", en raison des protubérances inhabituelles de leurs cellules. Gram-négatif	Verrucomicrobiaceae

5-Biogéographie du microbiote humain dans le tractus gastro-intestinal :

Le changement significatif des conditions écologiques tout au long du tractus GI (Site d'adhésion, potentiel redox, Ph, disponibilité de substrats alimentaire...) (Figure 4), fait que ce microbiote change également selon les niches (la langue, grêle proximale et distale, le colon, etc)(24).

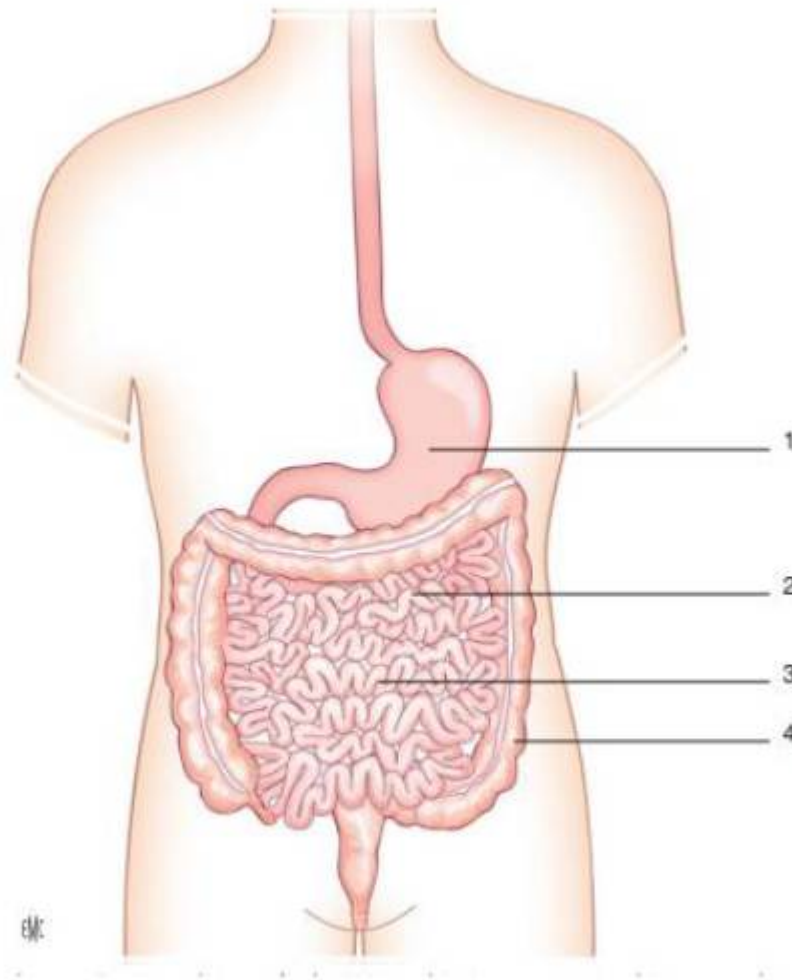


Figure 5: le microbiote peuplant les différentes niches selon des conditions écologiques(24)

Tableau II: particularité écologique dans chaque région intestinale(24)

	Niche	Conditions écologiques
1	Estomac	Ph très acide 10^1 - 10^2 unité formant colonie (UFC)/g, Flore ingérée en transit, Lactobacillus-Streptococcus, Helicobacter pylori
2	Jéjunum	Acides biliaires, 10^2 - 10^4 UFC/g, Transit rapide, flore ingérée en transit, Lactobacillus Streptococcus
3	Iléon	Transit plus lent, 10^4 - 10^6 UFC/g, Firmicutes : clostridies, Lactobacillus-Streptococcus, Bacteroides
4	Côlon	Transit très lent, Substrats exogènes diminuent, Anaérobiose, 10^8 - 10^{12} UFC/g, Firmicutes : clostridies, etc., Bacteroidetes, bifidobactéries, et entérobactéries

La composition du microbiote dans le tractus GI est reflective des propriétés physiologiques dans une région donnée et est stratifiée à la fois sur un axe transversal et longitudinal(25).

La densité et la composition du microbiote sont affectées par des gradients chimiques, nutritionnels et immunologiques le long de l'intestin. Dans l'intestin grêle, il y a généralement des niveaux élevés d'acides, d'oxygène et d'antimicrobiens, et un temps de transit court(26). Ces propriétés limitent la croissance bactérienne, de sorte que seules les bactéries anaérobies facultatives à croissance rapide et capables d'adhérer à l'épithélium/au mucus sont censées survivre(26). Chez la souris, la communauté microbienne de l'intestin grêle est largement

dominée par les Lactobacillaceae(27). En revanche, les conditions coliques favorisent une communauté dense et diversifiée de bactéries, principalement des anaérobies capables d'utiliser des glucides complexes qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle. Il a été démontré que les Prevotellaceae, Lachnospiraceae et Rikenellaceae dominent dans le côlon (26,27).

Contrairement aux différences de composition du microbiote entre les différents organes gastro-intestinaux, le microbiote des différentes régions de la muqueuse colorectale d'un même individu est spatialement conservé en termes de composition et de diversité. Cette caractéristique est apparente même pendant les périodes d'inflammation localisée. D'autre part, les compositions fécales/luminales et muqueuses sont significativement différentes. Par exemple, l'abondance de Bacteroidetes semble être plus élevée dans les échantillons fécaux/luminaux que dans la muqueuse. En revanche, les Firmicutes, spécifiquement le cluster XIVa de Clostridium, sont enrichis dans la couche de mucus par rapport à la lumière(13,28,29). De manière intéressante, des expériences récentes chez des souris colonisées avec un microbiote diversifié sans pathogène spécifique ont montré que le mucus externe du gros intestin forme une niche microbienne unique et que les espèces bactériennes présentes dans le mucus présentent une prolifération et une utilisation des ressources différentielles par rapport aux mêmes espèces dans la lumière intestinale(30). Ces observations soulignent la nécessité d'une réflexion approfondie sur le choix de la méthode d'échantillonnage lors de l'analyse de la composition du microbiote.

Il est proposé que les différences interindividuelles dans la disposition des espèces et des sous-espèces l'emportent sur les différences dans la disposition de la communauté au sein d'un individu (13,19,31). Des suggestions ont été faites quant à la présence d'un "microbiote central", proposé comme étant un ensemble d'organismes identiques et abondants présents chez tous les individus. Cependant, on peut observer plus de similitude dans le répertoire des gènes microbiens présents entre les individus que dans le profil taxonomique, ce qui suggère que le microbiote central pourrait être mieux défini au niveau fonctionnel plutôt qu'au niveau de l'organisme(31). Récemment, il a été possible de classer les dispositions individuelles du microbiote en " types de communauté " qui peuvent être prédictifs les uns des autres et sont associés au contexte(32). L'analyse multidimensionnelle de 33 échantillons provenant de

différentes nationalités a révélé la présence de trois entérotypes identifiables par des variations du niveau d'un des trois genres suivants : Bacteroides (entérotyp 1), Prevotella (entérotyp2) et Ruminococcus (entérotyp 3)(33). Cependant, les preuves entourant l'existence et la formation de ces entérotypes sont controversées, comme cela a été examiné en détail (34).

6-Développement du microbiote gastro-intestinal humain :

On considère généralement que le développement du microbiote commence dès la naissance, bien que ce dogme soit remis en question par un nombre limité d'études dans lesquelles des microbes ont été détectés dans des tissus de l'utérus, tels que le placenta(35).

Après la naissance, le tube digestif est rapidement colonisé, les événements de la vie tels que les maladies, les traitements antibiotiques et les changements de régime alimentaire entraînant des modifications chaotiques du microbiote. Le mode d'accouchement semble également affecter la composition du microbiote, le microbiote des nourrissons accouchés par voie vaginale contenant une forte abondance de lactobacilles pendant les premiers jours, une réflexion de la forte charge en lactobacilles de la flore vaginale. En revanche, le microbiote des nourrissons mis au monde par césarienne est appauvri et retardé dans la colonisation du genre Bacteroides, mais colonisé par des anaérobies facultatifs tels que les espèces de Clostridium. Alors que le microbiote fécal de 72 % des enfants nés par voie vaginale ressemble à celui de leur mère, chez les bébés nés par césarienne, ce pourcentage n'est que de 41 % (18).

Aux premiers stades du développement, le microbiote est généralement peu diversifié et est dominé par deux phyla principaux, les **Actinobactéries** et les **Protéobactéries**. Au cours de la première année de vie, la diversité microbienne augmente et la composition du microbiote converge vers un profil microbien distinct, semblable à celui de l'adulte, avec des schémas temporels qui sont uniques à chaque nourrisson. Vers l'âge de 2,5 ans, la composition, la diversité et les capacités fonctionnelles du microbiote du nourrisson ressemblent à celles du microbiote adulte. Bien qu'à l'âge adulte, la composition du microbiote intestinal soit relativement stable, elle est toujours susceptible d'être perturbée par les événements de la vie (18).

Chez les individus âgés de plus de 65 ans, la communauté microbienne change, avec une abondance accrue des phyla **Bacteroidetes** et du cluster IV de Clostridium, contrairement aux sujets plus jeunes où le cluster XIVa est plus répandu. En revanche, une autre étude a considéré que le microbiote d'une cohorte jeune et d'une population âgée (70 ans) était relativement comparable, tandis que la diversité du microbiote d'une cohorte de centenaires était significativement réduite. Le microbiote des centenaires présentait également des différences spécifiques au groupe, comme une augmentation de l'abondance des anaérobies facultatifs (par exemple *Escherichia coli*) et un réarrangement du profile des producteurs de butyrate (par exemple une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*). Dans la population âgée, une relation significative a été identifiée entre la diversité et les modalités de vie, comme le logement communautaire ou les soins résidentiels à long terme. Globalement, la capacité du microbiote à réaliser des processus métaboliques tels que la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) et l'amylolyse est réduite chez les personnes âgées, tandis que l'activité protéolytique est accrue. Étant donné les preuves de plus en plus nombreuses du rôle des acides gras à chaîne courte en tant que médiateurs métaboliques et immunitaires clés, il a été postulé que la diminution des acides gras à chaîne courte pouvait favoriser le processus d'inflammation dans l'intestin des personnes âgées(19).

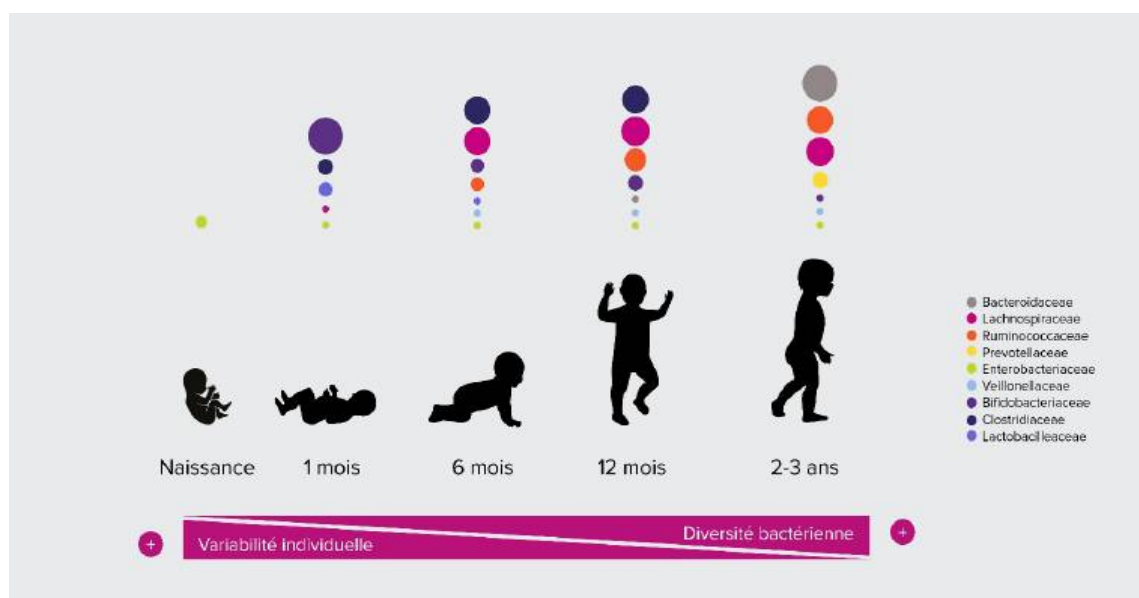


Figure 6: Stades de colonisation des microbes intestinaux chez les nourrissons et les enfants (ref lik moti3).

7-Rôle du microbiote gastro-intestinal dans la santé :

En raison de son large contenu génomique et de son complément métabolique, le microbiote intestinal fournit une gamme de propriétés bénéfiques à l'hôte. Certains des rôles les plus importants de ces microbes sont d'aider à maintenir l'intégrité de la barrière muqueuse, de fournir des nutriments tels que les vitamines ou de protéger contre les agents pathogènes. En outre, l'interaction entre le microbiote commensal et le système immunitaire de la muqueuse est cruciale pour une bonne fonction immunitaire(19).

Les bactéries coliques expriment des enzymes à activité glucidique, qui leur confèrent la capacité de fermenter des glucides complexes générant des métabolites tels que les AGCC. Trois AGCC prédominants, le propionate, le butyrate et l'acétate, sont généralement présents dans une proportion de 1 :1 :3 dans le tube digestif. Ces AGCC sont rapidement absorbés par les cellules épithéliales du tube digestif, où ils participent à la régulation de processus cellulaires tels que l'expression génétique, la chimiotaxie, la différenciation, la prolifération et l'apoptose(36–38).

L'acétate est produit par la plupart des anaérobies intestinaux, tandis que le propionate et le butyrate sont produits par différents sous-ensembles de bactéries intestinales selon des voies moléculaires distinctes. Le butyrate est produit à partir de glucides via la glycolyse et l'acétoacétyl-CoA, tandis que deux voies, la voie du succinate ou du propanediol, sont connues pour la formation du propionate, selon la nature du sucre(39). Dans l'intestin humain, le propionate est principalement produit par les Bacteroidetes, alors que la production de butyrate est dominée par les Firmicutes (19).

On pense que la fermentation de l'amidon par des Actinobactéries et Firmicutes spécialisés, par exemple *Eubacterium rectale* ou *E. hallii*, contribue de manière significative à la production de butyrate dans le côlon, à la fois directement et par le biais d'une alimentation métabolique croisée(39). *A. muciniphila* est un producteur clé de propionate spécialisé dans la dégradation de la mucine. Le propionate est principalement absorbé par le foie, tandis que l'acétate est libéré dans les tissus périphériques. Le rôle des AGCC sur le métabolisme humain a récemment été examiné. Le butyrate est connu pour ses activités anti-inflammatoires et anticancéreuses. Le butyrate est une source d'énergie particulièrement importante pour les

colonocytes. Un gradient décroissant de butyrate de la lumière à la crypte est suggéré pour contrôler le renouvellement et l'homéostasie de l'épithélium intestinal en favorisant la prolifération des colonocytes au fond des cryptes, tout en augmentant l'apoptose et l'exfoliation des cellules plus proches de la lumière. Le butyrate peut atténuer la translocation bactérienne et améliorer la fonction de barrière intestinale en affectant l'assemblage de la jonction serrée et la synthèse de la mucine. Les AGCC semblent également réguler l'homéostasie hépatique des lipides et du glucose par des mécanismes complémentaires. Dans le foie, le propionate peut activer la gluconéogenèse, tandis que l'acétate et le butyrate sont lipogènes(19).

Les AGCC jouent également un rôle dans la régulation du système immunitaire et la réponse inflammatoire. Ils influencent la production de cytokines, en stimulant par exemple la production d'IL-18, une interleukine impliquée dans le maintien et la réparation de l'intégrité épithéliale. Le butyrate et le propionate sont des inhibiteurs d'histone désacétylase qui régulent épigénétiquement l'expression des gènes. Il a également été démontré que les AGCC modulent la régulation de l'appétit et l'apport énergétique via des mécanismes médiés par les récepteurs. Le propionate a des effets bénéfiques chez l'homme agissant sur la fonction des cellules β et atténuant le comportement alimentaire basé sur la récompense via les voies striatales. Des métabolites microbiens autres que les AGCC ont été rapportés comme ayant un impact sur les fonctions de la barrière intestinale, la prolifération de l'épithélium et le système immunitaire(19).

Le microbiote GI est également crucial pour la synthèse de novo des vitamines essentielles que l'hôte est incapable de produire. Les bactéries lactiques sont des organismes clés dans la production de la vitamine B12, qui ne peut être synthétisée ni par les animaux, ni par les plantes, ni par les champignons(40,41). Les bifidobactéries sont les principaux producteurs de folate, une vitamine impliquée dans les processus métaboliques vitaux de l'hôte, notamment la synthèse et la réparation de l'ADN. D'autres vitamines, dont il a été démontré que le microbiote intestinal les synthétise chez l'homme, comprennent la vitamine K, la riboflavine, la biotine, l'acide nicotinique, l'acide panthoténique, la pyridoxine et la thiamine. Les bactéries coliques peuvent également métaboliser les acides biliaires qui ne sont pas réabsorbés pour les biotransformer en acides biliaires secondaires. Tous ces facteurs vont

influencer la santé de l'hôte. Par exemple, une altération du métabolisme des acides biliaires, des acides gras ramifiés, de la choline, des vitamines (par exemple la niacine), des purines et des composés phénoliques a été associée au développement de maladies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type 2(19).

De nombreuses preuves confirment le rôle du microbiote intestinal dans l'homéostasie épithéliale. Les souris sans germe présentent une altération du renouvellement des cellules épithéliales qui est réversible lors de la colonisation par le microbiote. Un rôle a été démontré pour les bactéries dans la promotion du renouvellement cellulaire et de la cicatrisation des plaies, par exemple dans le cas de *Lactobacilli rhamnosus* GG. En outre, plusieurs espèces ont été impliquées dans la promotion de l'intégrité épithéliale, comme *A. muciniphila* et *Lactobacillus plantarum*. Outre la modulation des propriétés épithéliales, il est proposé que les bactéries modulent les propriétés et le renouvellement du mucus. Les souris élevées dans des conditions sans germes ont une couche de mucus colique adhérente extrêmement fine, mais lorsqu'elles sont exposées à des produits bactériens (peptidoglycane ou LPS), l'épaisseur de la couche de mucus adhérente peut être restaurée à des niveaux observés chez des souris élevées de manière conventionnelle. *B. thetaiotaomicron* et *F. prausnitzii* ont été impliqués dans la coordination de la production de mucus. *R. gnavus* E1, *Lactobacillus casei* DN-114 001 et *B. thetaiotaomicron* sont capables de remodeler la glycosylation de la mucine, par exemple en modulant l'expression des glycosyltransférases. Il est proposé que ces fonctions influencent la capacité d'autres commensaux ou pathogènes à coloniser, ce qui pourrait donner à certaines espèces commensales un avantage concurrentiel dans l'intestin(42).

Le microbiote GI est également important pour le développement de la muqueuse intestinale et du système immunitaire systémique, comme le démontre la déficience de plusieurs types de cellules immunitaires et de structures lymphoïdes présentée par les animaux sans germe. L'absence d'expansion des populations de cellules T CD4⁺ est l'une des principales déficiences immunitaires que présentent les animaux sans germes. Cette déficience peut être complètement inversée par le traitement des souris sans germe avec le polysaccharide A de la capsule de *B. fragilis*. Ce processus s'effectue principalement par l'intermédiaire des récepteurs de reconnaissance des formes (PRR) des cellules épithéliales, comme les récepteurs Toll-like ou Nod-like, qui sont capables de reconnaître les effecteurs

moléculaires qui sont produits par les microbes intestinaux. Ces effecteurs médient des processus qui peuvent améliorer certains troubles intestinaux inflammatoires, discriminer les bactéries bénéfiques et pathogènes ou augmenter le nombre de cellules immunitaires ou de PRRs. Les SFB (Segmented filamentous bacteria), une classe d'anaérobies et apparentés aux clostridies, présents dans le tractus GI des mammifères, interagissent activement avec le système immunitaire. Contrairement à d'autres bactéries commensales, les SFB sont étroitement associées au revêtement épithélial de la membrane du tube digestif des mammifères, ce qui stimule les cellules épithéliales à libérer du sérum amyloïde A1. La colonisation par les SFB peut également diriger la maturation post-natale du tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale, déclencher une réponse IgA puissante et large, stimuler le compartiment des cellules T et réguler à la hausse les médiateurs de la défense innée intestinale, ce qui suggère des capacités de stimulation immunitaire des SFB.(19)

A. muciniphila a été corrélée à la protection contre plusieurs maladies inflammatoires (43–49), ce qui suggère que cette souche possède des propriétés anti-inflammatoires bien que les mécanismes sous-jacents n'aient pas été complètement élucidés. Les personnes atteintes de la MC présentent une dysbiose muqueuse caractérisée par une diversité réduite du microbiote central et une plus faible abondance de *F. prausnitzii*. La surveillance de *F. prausnitzii* peut donc servir de biomarqueur pour aider au diagnostic des maladies intestinales. Récemment, il a été démontré qu'une protéine anti-inflammatoire de *F. prausnitzii* inhibe la voie nuclear factor-kappa B (NF- κ B) dans les cellules épithéliales intestinales et prévient la colite dans un modèle animal(50).

La présence physique du microbiote dans le tube digestif influence également la colonisation des agents pathogènes, par exemple en entrant en compétition pour les sites de fixation ou les sources de nutriments, et en produisant des substances antimicrobiennes.(19)

Les antibiotiques ont un impact profond sur le microbiote qui modifie le paysage nutritionnel de l'intestin et conduit à l'expansion des populations pathogènes. Par exemple, *S. Typhimurium* et *C. difficile* utilisent le fucose et l'acide sialique libérés par le microbiote intestinal, et l'augmentation des niveaux d'acide sialique après un traitement antibiotique favorise leur expansion dans l'intestin. Il a également été démontré que les *E. coli* entérohémorragiques accèdent au fucose ou à l'acide sialique libéré par le microbiote

intestinal à partir des mucines. La déficience de la fibre alimentaire, associée à un microbiote dépourvu de fibre et érodant le mucus, favorise un accès épithélial plus important et une colite létale par l'agent pathogène de la muqueuse *Citrobacter rodentium* chez la souris(50).

Le microbiote GI, par l'intermédiaire de ses composants structuraux et de ses métabolites, incite également l'hôte à produire divers composés antimicrobiens. Il s'agit notamment d'antimicrobial peptides (AMP) tels que les cathélicidines, les lectines de type C et les (pro)défensines produites par les cellules de Paneth de l'hôte via un mécanisme médié par le PRR. L'autre mécanisme par lequel le microbiote intestinal peut limiter la surcroissance des pathogènes est l'induction de SIgA(Intestinal secretory immunoglobulin A) muqueux (19,51).

L'induction de SIgAs dirigés contre les bactéries commensales de l'intestin se produit via un mécanisme d'échantillonnage médié par les cellules M. Les SIgA sont ensuite ancrés dans la couche externe du mucus colique par des interactions combinées avec les mucines et les bactéries intestinales, assurant ainsi une protection immunitaire contre les pathogènes tout en maintenant une relation mutuellement bénéfique avec les commensaux. Le dialogue croisé PRR-MAMP (pattern recognition receptor-microbe-associated molecular patterns) entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation qui sont essentielles pour promouvoir la fonction de barrière muqueuse et la production d'AMP, de mucines et d'IgA, contribuant ainsi à la protection de l'hôte contre les pathogènes envahissants et empêchant la prolifération des commensaux eux-mêmes(19).

8-Facteurs de variation :

Après avoir établi que le microbiote intestinal sain est très variable, nous devons maintenant comprendre pourquoi il varie, afin que cette information puisse être utilisée pour adapter les thérapies ou les essais cliniques. Par exemple, la mesure dans laquelle les membres d'une même famille abritent des microbes similaires déterminera si les antécédents familiaux de maladies liées au microbiote sont instructifs. Il convient de tenir compte de la variation du microbiote avec l'âge ou la grossesse lors de la conception des cohortes. La sensibilité du microbiote à des facteurs externes, tels que le régime alimentaire, permettra de définir des stratégies de traitement des maladies liées au microbiote(52).

8-1 Âge

Des changements marqués du microbiote intestinal se produisent dès le début de la vie, avec une augmentation de la diversité et de la stabilité au cours des trois premières années. La maturation du microbiote humain est un exemple de succession écologique. Après la colonisation initiale, les communautés subissent des changements consécutifs de composition et de fonction jusqu'à l'établissement d'une communauté maximale relativement stable(53–55).

Le microbiote des nourrissons est relativement volatile. La variation des communautés microbiennes et des répertoires de gènes fonctionnels entre les individus est plus importante chez les nourrissons que chez les adultes. Cela a été observé dans les communautés rurales du Malawi et du Venezuela, ainsi que dans les populations d'origine européenne et africaine des métropoles américaines. Cependant, les microbiomes des nourrissons partagent des propriétés caractéristiques entre les individus et les populations, tant sur le plan de la composition (de nombreuses bifidobactéries et une richesse en espèces plus faible que chez les adultes) que de la fonction (plus de gènes codant pour des enzymes impliquées dans la biosynthèse des folates).

Le microbiote des nourrissons est affecté par l'utilisation d'antibiotiques, le fait qu'ils aient été allaités ou non et la méthode d'accouchement, bien que l'on ne sache pas très bien si les différences dans le microbiote au début de la vie affectent la composition du microbiote adulte. Cependant, les différences de composition induites par des facteurs dans la petite enfance peuvent affecter la susceptibilité aux maladies immunologiques à l'âge adulte, comme l'asthme et les maladies atopiques. Un mécanisme possible de cette susceptibilité a été démontré chez des souris sans germe qui accumulent des cellules T tueuses naturelles invariantes (iNKT) dans la lamina propria du côlon et les poumons. Les souris étaient protégées de la pathologie associée à cette accumulation si une colonisation avec un microbiote conventionnel avait lieu chez les souris néonatales, mais pas chez les souris adultes sans germe, ce qui indique que la petite enfance est une période cruciale pour le contact avec le microbiote(52).

8-2 Génétique, environnement et alimentation

La manière dont des facteurs tels que l'environnement et le régime alimentaire façonnent le microbiote intestinal humain n'est toujours pas claire, en partie parce que ces facteurs sont souvent contradictoires. Les jumeaux et les paires mère-fille ont des compositions de microbiote plus similaires que les individus non apparentés, ce qui suggère qu'il pourrait y avoir une influence génétique sur le microbiote. Cependant, les jumeaux adultes monozygotes et dizygotes ont un microbiote tout aussi similaire, ce qui suggère que l'environnement plutôt que la génétique pourrait être à l'origine des similitudes familiales(31,56).

Les populations peuvent être séparées par des différences caractéristiques dans le microbiote intestinal. Par exemple, les enfants italiens ont un microbiote différent de celui des enfants d'Afrique rurale, et les enfants et les adultes des États-Unis ont un microbiote très différent de celui des populations du Malawi et de l'État d'Amazonas au Venezuela. Bien que génétiquement différentes, ces populations diffèrent également par d'autres facteurs susceptibles d'affecter le microbiote, tels que l'exposition à l'environnement, la présence d'installations sanitaires adéquates et les niveaux de propreté, le régime alimentaire et l'utilisation d'antibiotiques. Les facteurs culturels, en particulier le régime alimentaire, peuvent jouer un rôle crucial dans le façonnement du microbiote intestinal(52).

La proportion de deux des principaux genres de bactéries intestinales, *Prevotella* et *Bacteroides*, est en bonne corrélation avec le schéma général de la diversité chez les adultes en bonne santé. Les niveaux de *Prevotella* étaient enrichis chez les enfants d'un village africain rural ayant un régime riche en fibres, ainsi que chez les enfants et les adultes du Malawi et du Venezuela dont le régime était dominé par des aliments polysaccharides d'origine végétale tels que le maïs et le manioc. En revanche, le microbiote des personnes vivant aux États-Unis contenait davantage de *Bacteroides*. Chez les adultes en bonne santé aux États-Unis, les différences de régime alimentaire à long terme entre les individus étaient également corrélées à ces bactéries. *Bacteroides* était associé à un régime alimentaire à long terme riche en protéines animales, en plusieurs acides aminés et en graisses saturées, et *Prevotella* était associé aux glucides et aux sucres simples. L'importance relative des modifications du microbiote résultant de l'alimentation, par rapport à d'autres facteurs qui affectent la santé, reste un sujet de recherche actif(57,58).

9-Dysbiose intestinale : maladies intestinales et extra-intestinales :

L'Interrelation symbiotique qui réunit L'hôte et son microbiote explique le fait que les perturbations de l'un des deux peuvent se répercuter sur l'ensemble, par exemple on cite :

+l'événement de voyage (diarrhée des voyageurs)

+consommation de médicaments : antibiotiques, inhibiteurs de pompe à proton IPP (qui favorise la survie du micro-organisme pathogène ou non dans l'intestin).

Grâce à la biologie moléculaire, le champ des atteintes liées au microbiote intestinal est élargi au-delà des infections et les circonstances de déséquilibre (ou dysbiose) sont caractérisées(24).

A - Les infections intestinales :

Les infections intestinales bactérienne sont très rares pour la majorité des infections chroniques et les maladies aiguës(24).

La colonisation pathologique du mucus gastrique par l'*Helicobacter pylori* est estimé à 90 % pour la population mondiale et 30 % pour la population française(24).

Cette bactérie peut induire des maladies diverses (à savoir une simple gastrite, ulcère gastroduodéal adénocarcinomes et lymphomes gastriques)(24).

Actuellement 95 % des ulcères gastriques et duodénaux sont causés par l'*Helicobacter pylori*, le fait de faire disparaître ce micro-organisme de l'estomac explique la diminution du risque de rechute de l'ulcère de 70 % à 3 %(24).

B - Diarrhées due aux antibiotiques :

La diarrhée est l'une des perturbations cliniques qui sont fréquentes lors de la prise d'antibiotique(24). Cette perturbation est expliquée par deux mécanismes :

- * diminution de la capacité fermentaire des bactéries, et puisque les débris non fermentés entraînent un effet osmotique dans le côlon conduit-on à une diarrhée(24).
- * dérèglement de la fonction de barrière et cela va aider quelques micro-organismes pathogènes pour le colon à se multiplier exemple *Clostridium difficile*(24).

On peut avoir une diarrhée avec plusieurs litres par jour, cela lorsque la maladie grave souvent avec des douleurs abdominales ce qui engage le pronostic vital(24).

La mise en évidence de *Clostridium difficile* et où ces toxines dans un échantillon de selle constitue un diagnostic très souvent facile à réaliser. Un traitement antibiotique ciblant ce micro-organisme est souvent très efficace, cependant une rechute est assez fréquente à l'arrêt de traitement. Il faut donc essayer d'agir favorablement sur l'écosystème intestinal en gardant les bonnes bactéries et en éliminant *C. difficile*. Parfois il faut répéter le traitement antibiotique et administrer des probiotiques (exemple : *S. boulardii*) pour augmenter l'efficacité de traitement(24).

quant à la colite causée par *Klebsiella oxytoca* dans la guérison et souvent spontanée par l'arrêt du traitement antibiotique causal tout simplement(24)

c- Pollution de l'intestin grêle par les bactéries :

On appelle pollution du grêle la colonisation bactérienne Chronique de la totalité ou d'une partie de l'intestin grêle(24). Ces micro-organismes vont se présenter pathologiquement à des taux élevés dans la grêle, ce qui génère :

- *gaz voire douleurs abdominales.

- *diarrhée.

- *incorporent abdominal.

- *malabsorption.

Mécanismes impliqués :

Le plus évoqué c'est le la déconjugaison prématurée des acides biliaires au niveau de l'intestin grêle. Certains auteurs placent cette situation pathologique (rare) dans le syndrome de l'intestin irritable.

Les facteurs favorisants :

- +anses borgnes.

- +ralentissement localisée ou généralisée de la grêle.

- +diverticule de la grêle.

Le diagnostic le diagnostic repose sur le test respiratoire au glucose dans la sensibilité est de 70 % /le test thérapeutique antibiotique. Le traitement se fait par l'antibiothérapie, cependant les rechutes sont très souvent fréquentes dans les cas où les facteurs favorisants persistent(24).

10-Le microbiote et la maladie cœliaque :

a-Définition :

La maladie cœliaque (MC) est une affection auto-immune caractérisée par un profil sérologique et histologique spécifique, déclenché par l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés. Le gluten est le terme général désignant les protéines solubles dans l'alcool présentes dans diverses céréales, notamment le blé, le seigle, l'orge, l'épeautre et le kamut(59).

Certains pathogènes entéraux possèdent des similitudes immunologiques (épitopiques) avec les motifs protéiques de la gliadine, ce qui peut être impliqués dans la pathogenèse d'une réponse immunologique aux antigènes du gluten lors de la maladie cœliaque.

En 1980, une étude pionnière à dévoiler quant à l'analyse de l'alpha gliadine qu'une région d'acides aminés était homologue à l'enveloppe de la protéine 54KDa E1b de l'adénovirus12.

Cette étude suggère que la prédisposition génétique et l'exposition au virus sont impliquées dans la pathogenèse de la maladie cœliaque(60).

b-Rôle du virome intestinal :

L'incidence de la maladie cœliaque est accrue en association avec les différentes infections virales (rotavirus, entérovirus, virus de l'hépatite C, et l'adénovirus)(61,62).

En 2020, les auteurs de la grande étude TEDDY (the environmental déterminantes of diabète in the Young), ont révélé lors d'une suivi prospectif des enfants possédants les halotypes de risque HLA DQ2 et /ou DQ8 à l'aide des échantillons de selles collectés depuis la naissance jusqu'à 2 ans (tous les mois), une liaison significative entre l'apport cumulé de gluten à 2 ans et l'infection à l'entérovirus avec le risque d'auto-immunité cœliaque ($p=0.03$)(63).

Il existe un groupe d'indices (surtout immunologique) qui incluent des agents infectieux en particulier les virus, comme agent déclencheur de la maladie cœliaque(64,65). Fig.

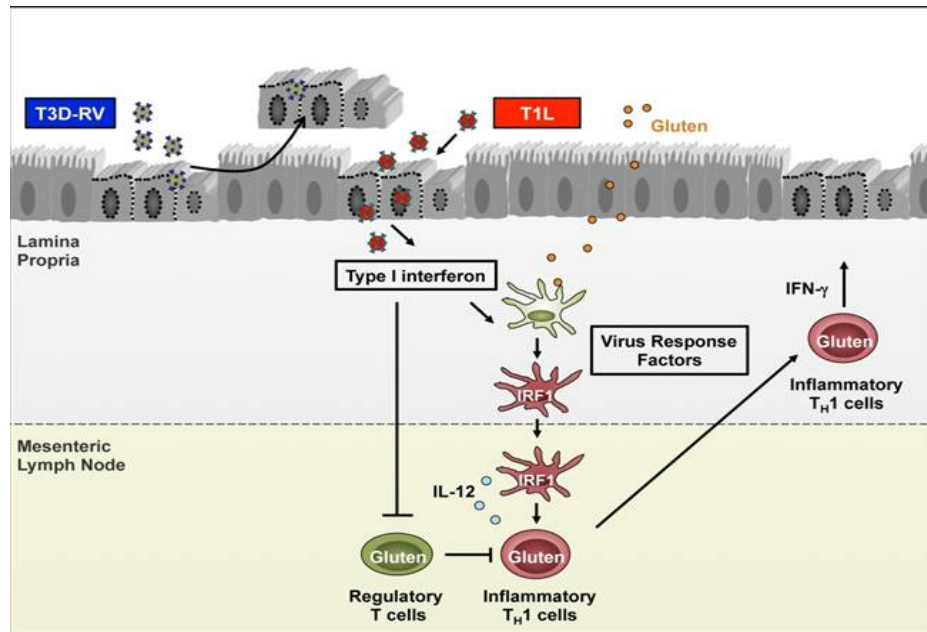


Figure 7 : Modèle proposé d'induction de la maladie coeliaque par une souche spécifique de réovirus(65).

Après inoculation perorale, les réovirus T1L et T3D-RV infectent l'intestin. T3D-RV provoque l'activation de la caspase-3 et la destruction des cellules épithéliales intestinales, ce qui entraîne une élimination rapide du virus. T1L, cependant, subvertit ces réponses antivirales pour établir une infection prolongée, déclenchant la libération d'interférons de type 1 et d'autres facteurs de réponse virale (encore à définir) qui induisent l'expression d'IRF-1 dans les cellules dendritiques de la lamina propria. Dans le contexte de ce milieu cytokinique inflammatoire, les cellules dendritiques phagocytent un nouvel antigène alimentaire (tel que le gluten), se déplacent vers les ganglions lymphatiques mésentériques et sécrètent de l'IL-12 induite par IRF-1 pour activer les cellules T inflammatoires spécifiques du gluten (TH1). Les interférons de type 1 régulés à la hausse pendant l'infection par T1L inhibent également les cellules T régulatrices, ce qui entraîne une expansion de l'immunité TH1 au gluten dans le développement de la maladie cœliaque. IRF-1, facteur 1 de régulation des interférons ; TH1, cellules T inflammatoires spécifiques du gluten(65).

c-Rôle du microbiote intestinal bactérien :

Les études sur le microbiote intestinal (le rôle potentiel des antibiotiques, de la dysbiose, et des probiotiques) augmentent considérablement ces dernières années. En effet, les facteurs environnementaux modifient le microbiote intestinal et, à leur tour, les changements du microbiote modulent les réponses muqueuses et immunitaires figure 8.

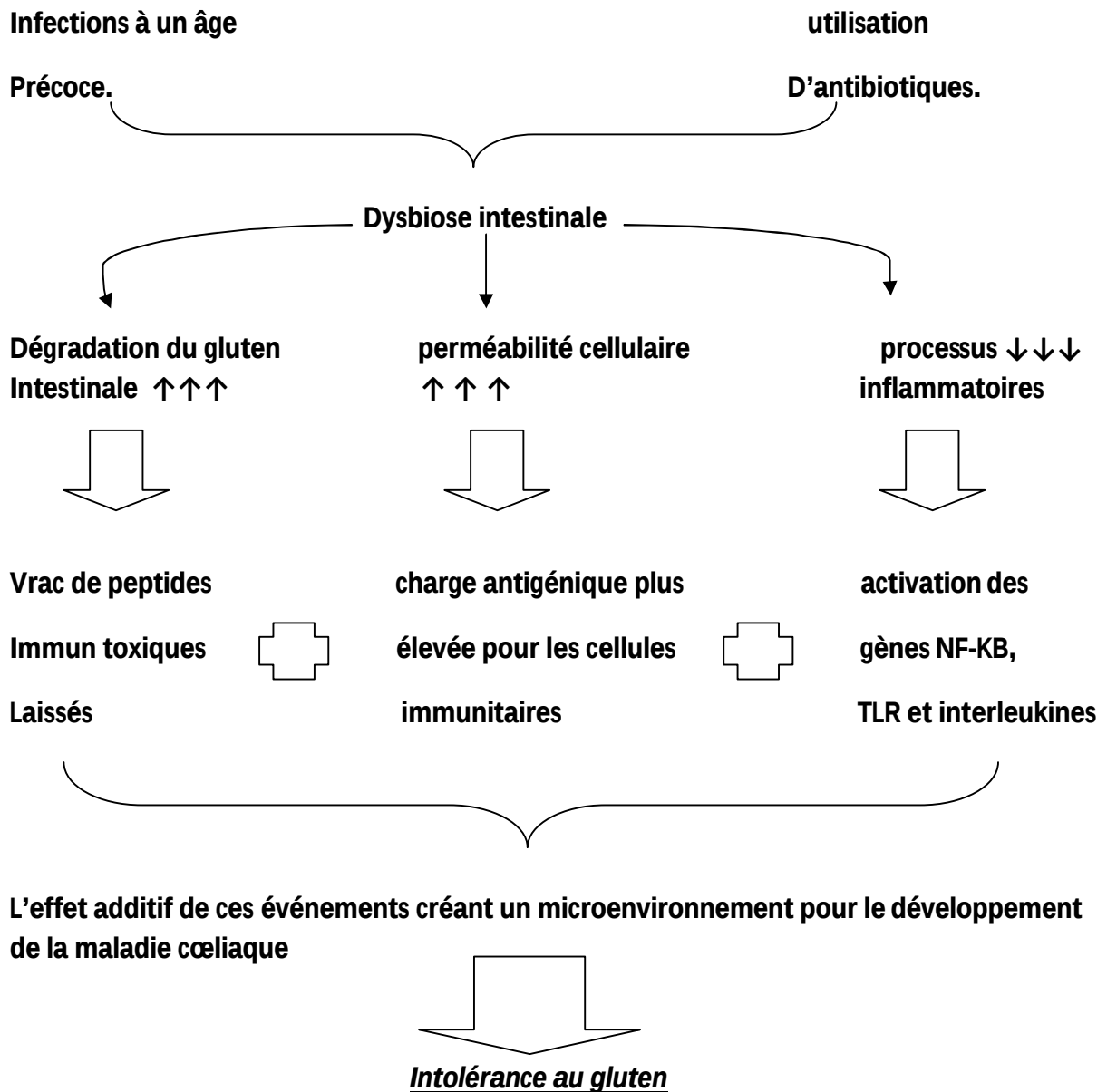


Figure 8 : impacte de la dysbiose dans le développement de la maladie cœliaque(66).

En 2004, une étude à dévoiler l'existence de bactéries en batonnet attachées à la muqueuse de patients atteints de maladie coeliaque(67).

Les arguments actuels découlant d'étude sur des patients souffrants de cette maladie supportent de plus en plus que la dysbiose (toute détérioration de la structure et du fonctionnement du microbiote intestinal) est présente au cours de la maladie coeliaque, mais s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie, la décision n'est pas encore Claire.

De même, la manipulation du micobiotte peut changer son aptitude fonctionnelle et peut être décisif pour instaurer une application préventive ou thérapeutique potentielle.

De plus les probiotiques constituent une meilleure source d'endopeptides pour ajuster le gluten(68).



Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin



II: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

1-Définition :

Le terme de maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) désigne principalement deux grandes catégories de troubles intestinaux inflammatoires chroniques récidivants : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). Un sous-ensemble de patients présente une colite indéterminée, caractérisée par des caractéristiques cliniques et des résultats de tests qui ne permettent pas une classification définitive. Aux États-Unis, on estime actuellement qu'environ 1,5 million de personnes souffrent de MICI, causant chaque année des souffrances, une mortalité et des pertes économiques considérables. Pourtant, la cause des MICI est inconnue, et tant que nous n'en saurons pas plus, la prévention ou la guérison ne seront pas possibles.(69)

La MC et la CU ont souvent une présentation clinique similaire ; cependant, elles affectent des parties distinctes du tube digestif avec une étendue inflammatoire différente de la paroi intestinale.

En définitive, les MICI semblent émaner d'un processus inflammatoire continu et incontrôlable qui se développe contre le microbiome intestinal chez un individu génétiquement sensible. Il s'agit d'une maladie multifactorielle résultant de l'impact des composantes environnementales et génétiques sur le microbiome intestinal.(2)

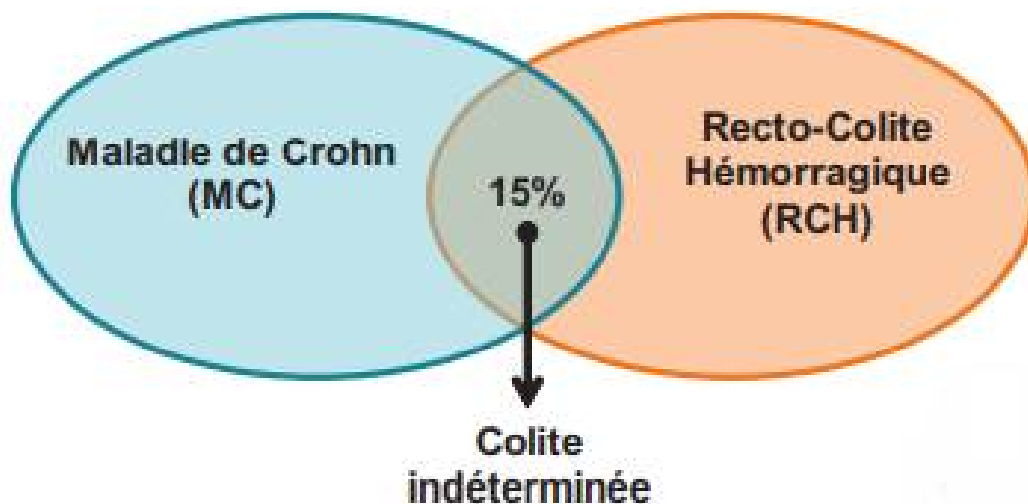


Figure 9 :schéma de trois pathologies représentantes de MICI(70).

La maladie de Crohn est une affection transmurale qui touche toute la paroi de l'intestin. Elle peut toucher n'importe quelle partie de l'intestin de manière intermittente ; cependant, la plupart des cas sont principalement confinés aux segments distaux de l'intestin grêle. En revanche, la RCH est principalement une maladie du côlon, qui s'étend de façon continue du rectum aux parties proximales du gros intestin. Contrairement à la MC, les lésions de la RCH sont souvent limitées à la muqueuse épithéliale.(2)

Les différences se limitent au site et à la nature des lésions inflammatoires, comme le montre le tableau (2):

Tableau III : distinction entre MC et RCH (2).

	La maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Sites des lésions	Peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif	Confiné dans le côlon
Schéma de distribution	Irrégulier	Continu
Ampleur de l'inflammation de la muqueuse	Paroi entière, transmurale	Confiné à la muqueuse épithéliale
Site fréquemment impliqué	Iléon	Rectum
Diarrhée sanglante	Moins fréquents	Très fréquent

2-Épidémiologie

2-1 : Maladie de Crohn :

Jusqu'à la seconde moitié du 20^e siècle, les MICI étaient considérées comme une maladie rare en Amérique du Nord et en Europe. **La figure 1** présente une perspective historique de la MC, de son apparition à la découverte du traitement. Les pays industrialisés d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord ont connu une augmentation constante de l'incidence de la MC après la Seconde Guerre mondiale. L'incidence et la prévalence de la MC varient considérablement selon la région géographique, l'environnement, la population d'immigrants et les groupes ethniques. Bien que la RCH ait été considérée comme plus répandue dans le passé, l'incidence de la MC a augmenté au cours des dernières décennies.

L'incidence annuelle de la MC en Amérique du Nord serait comprise entre 3,1 et 20,2 pour 100 000 habitants, avec une prévalence de 201 pour 100 000 habitants.¹ L'incidence de la MC a augmenté au cours du siècle dernier, mais le taux d'augmentation s'est stabilisé aujourd'hui.

L'incidence de la MC est plus élevée chez les juifs ashkénazes, la population urbaine et dans les latitudes nordiques. Le pic d'incidence de la MC se situe entre la 2^e et la 4^e décennie de vie, sans différence entre les hommes et les femmes. Traditionnellement, la MC était peu fréquente dans le monde oriental, mais les données épidémiologiques récentes suggèrent que l'incidence de la MC est en augmentation dans cette partie du monde. Une incidence croissante a également été signalée au Japon, à Hong Kong et en Chine.

L'augmentation de l'incidence a également été rapportée au Japon, à Hong Kong et en Corée entre 1980 et 2003.¹⁵ L'incidence de la MC en Orient a été rapportée à 0,54 pour 100 000 dans l'étude Asia-Pacific Crohn's and colitis. La MC reste rare en Afrique et en Amérique du Sud.⁽⁶⁹⁾

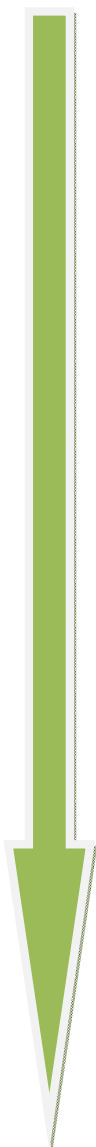
- 
- 1769** G.B.Morgani, médecin italien, a fait la première description de cette affection.
- 1913** L'article de référence du JAMA "ileitis régional" a été publié par le Dr. burrillcrohn, le Dr. leon ginzburgh et le Dr. gordon oppenheimer.
- 1940** gastro-entérologies certifiées en tant que sous-spécialité médicale
- 1950s** Première percée dans le traitement de la MC. Les patients répondent aux stéroïdes.
- 1970s** les thiopurines ont commencé à être utilisées comme agents d'épargne stéroïdiens de première ligne.
- 1980** premier rapport sur l'utilisation de la 6-mercaptopurine (6-MP) dans la MC.
- 1990** premier modèle animal de MII développé.
- 1996** identifications de la susceptibilité à la MC sur le chromosome 16.
- 1997** L'étude cA2 sur la maladie de Crohn, publiée par Targanetal, a montré l'efficacité de l'infliximab pour induire une rémission.
- 2001** Découverte de la mutation du gène NOD2 dans la MC.
- 2007** Le NIH lance un projet sur le microbiome humain.

Figure 10: Perspectives historiques.(69)

2-2 : Rectocolite hémorragique (RCH) :

La RCH a été décrite pour la première fois par Samuel Wilks en 1859. Dans le monde, la RCH est plus fréquente que la maladie de Crohn (MC), elle est plus fréquente dans les pays industrialisés et son incidence est en hausse en Asie. Les immigrants sud-asiatiques de deuxième génération au Royaume-Uni ont une incidence plus élevée de RCH par rapport à la population européenne (17,2 contre 7 pour 100 000 habitants/an).

L'incidence et la prévalence globales de la RCH seraient respectivement de 1,2 à 20,3 et de 7,6 à 245 cas pour 100 000 personnes/an.

D'après le projet épidémiologique de Rochester, la prévalence de la RCH aux États-Unis est passée de 214 cas pour 100 000 personnes-années à 286 cas pour 100 000 personnes-années entre 2000 et 2011.

La RCH présente une distribution bimodale selon l'âge avec un pic d'incidence dans les deuxièmes ou troisième décennie de la vie suivie d'un second pic entre 50 et 80 ans.

Des variations géographiques ont été observées en Europe et aux États-Unis, avec une incidence plus élevée dans les latitudes nord par rapport aux latitudes sud.(71)

3-Physiopathologie :

3-1 Facteurs environnementaux :

3-1-1 Maladie de Crohn :

a-Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque très connu de la MC. Il est associé à une multiplication par deux du risque de MC et cela inclut l'exposition en début de vie et le tabagisme passif.(72)

Le tabagisme est également associé à une apparition précoce de la MC, à un besoin plus fréquent d'immunosuppression, à un plus grand nombre d'interventions chirurgicales et à des taux plus élevés de récurrence postopératoire de la maladie.(73–75)

On a longtemps cru que la nicotine était le déclencheur ; cependant, les essais basés sur la thérapie de remplacement de la nicotine et le tabagisme oral n'ont pas donné de résultats similaires.(76,77)

Il a été démontré que le tabagisme modifie le tonus des muscles lisses, influence la fonction endothéliale par la production d'oxyde nitrique, affecte l'intégrité de la muqueuse intestinale, provoque un stress oxydatif et influence le microbiote intestinal.(78–80)

b- Régime alimentaire

Des études observationnelles ont montré une relation inverse entre l'apport en fiber et le risque de MC. Dans l'étude prospective Nurses' Health Study, la consommation de fiber alimentaire à long terme était associée à un risque plus faible de MC.(81)

La réduction du risque était la plus importante pour le fiber issu de fruits, mais aucun effet beneficial n'a été observé avec le fiber issu de céréales, de grains entiers ou de légumineuses. Le mécanisme postulé pour cet effet protecteur est que le fiber est métabolisé par les bactéries intestinales en acides gras à chaîne courte (AGCC) qui inhibent la transcription des médiateurs pro-inflammatoires.(82)

Les fibres aident également à maintenir l'intégrité de la barrière épithéliale et réduisent la translocation d'E.coli à travers les plaques de Peyer in vitro.(83)

Des études animales ont montré que le régime alimentaire à base de graisses saturées était associé à une augmentation de la réponse inflammatoire médiée par les cellules auxiliaires de type 1T chez les souris knockout IL-10. Mais les études prospectives chez l'homme n'ont pas révélé une telle association.(84,85)

Une consommation élevée d'acides gras polysaturés n-6 (AGPI oméga-6) et une faible consommation d'AGPI n-3 (rapport n-6 : n-3 élevé) ont été associées à un risque accru de MC. Une étude cas-témoins réalisée en 1976 a montré une incidence plus élevée de MICI chez ceux qui consommaient de plus grandes quantités de glucides raffinés.(86)

Il a également été observé que les patients atteints de MICI nouvellement diagnostiqués consommaient moins de fiber alimentaire, moins de fruits et légumes crus par rapport aux personnes en bonne santé.(87)

c- Mode de vie

Les trois activités les plus importantes du mode de vie qui ont un effet sur la MC sont le sommeil, le stress et l'exercice. Les troubles du sommeil sont plus fréquents dans la MC et ont été associés à une maladie active.

Cette association est bidirectionnelle, la maladie active perturbant le sommeil et le mauvais sommeil pouvant à son tour exacerber l'inflammation. De grandes études de cohorte ont montré une association entre les facteurs de stress majeurs de la vie, l'anxiété, la dépression et un risque accru de MC.(69)

Il a été démontré que l'activité physique est associée à un risque moindre de MC. Une étude allemande réalisée en 1990 a montré que les personnes ayant une profession sédentaire couraient un risque plus élevé de développer une MII, par rapport à celles qui sont des travailleurs manuels lourds.(88)

Cette théorie a été soutenue par une étude de cohorte prospective qui a montré une réduction de 44 % du risque de MC dans la cohorte qui pratiquait une activité physique rigoureuse.(89)

d- Appendicectomie

Comme pour le tabagisme, il existe une relation paradoxale entre l'appendicectomie et les deux MICI. Dans une vaste étude de cohorte, les patients ayant subi une appendicectomie pour une appendicite aiguë et une lymphadénite mésentérique avaient une incidence plus faible de RCH mais une incidence plus élevée de MC.L'association entre appendicectomie et MC a été longtemps débattue car l'inflammation de l'appendice et d'autres symptômes associés auraient pu être dus à une MC sous-jacente plutôt qu'à une appendicite, entraînant un biais diagnostique.Pour la maladie incidente, la raison de l'appendicectomie semble être un facteur important pour déterminer le résultat. L'appendicectomie effectuée pour une perforation de l'appendice est associée à un risque plus élevé de développer une MC, alors que l'appendicectomie effectuée pour d'autres causes est associée à un risque plus faible de MC.(69)

e- Microbiome

Il a été démontré que les patients atteints de MICI présentent une diversité réduite du microbiote intestinal par rapport aux individus sains et que ce changement est plus prononcé dans la MC que dans la RCH.

Parmi les facteurs environnementaux externes qui affectent le microbiote intestinal figurent la taille importante de la famille, l'exposition précoce aux animaux de compagnie et de ferme, l'allaitement, l'hygiène, le stress et l'alimentation (69)

Une étude réalisée en 2004 par Darfeuille-Michaud et al. A identifié une prévalence plus élevée d'*Escherichia coli* adhérent-invasif (AIEC) chez les patients atteints de la MC (22% contre 6% de témoins dans la muqueuse iléale).⁵² L'AIEC a la capacité d'envahir l'épithélium intestinal et de se répliquer dans les macrophages.

Il a également été postulé que *Faecalibacterium prausnitzii*, une bactérie productrice de butyrate du phylum Firmicutes, confère une protection contre les MICI.

Les habitudes alimentaires affectent le microbiote intestinal et ces modifications de la composition microbienne pourraient être à l'origine de l'influence de l'alimentation sur le risque de maladies incidentes. Les entérotypes sont fortement associés aux habitudes alimentaires à long terme. L'entérotipe 1 (*Bacteroides*) est corrélé à un régime occidental riche en protéines animales et en graisses saturées, tandis que l'entérotipe 2 (*Prevotella*) est corrélé à un régime riche en glucides et en fiber.(69)

f- Médicaments

Les médicaments tels que les antibiotiques, l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les contraceptifs oraux ont été impliqués comme facteurs de risque potentiels de la MC.

L'utilisation d'antibiotiques au cours de la 1ère année de vie est associée au développement de la MC. Dans une étude cas-témoins nichée de Shaw et al, 58 % des enfants atteints de la MC ont reçu des antibiotiques au cours de la 1ère année de vie, contre 39 % des témoins. Le microbiote intestinal est instable pendant la petite enfance et la perturbation de ce microbiote pourrait influencer la réponse immunitaire intestinale et augmenter la susceptibilité aux MICI.

Contrairement aux études réalisées dans le monde occidental, une grande étude de population réalisée en Asie a montré une association protectrice entre l'exposition aux antibiotiques et le développement des MICI.

Il existe une forte association entre les AINS et la MC, en particulier à des doses plus élevées et pendant une plus longue durée d'utilisation.

Les AINS peuvent déclencher des rechutes chez un tiers des utilisateurs. On suppose que cet effet est principalement dû à l'inhibition non sélective des enzymes cyclo-oxygéniques (COX), car les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont montré qu'ils diminuaient le taux de rechute.

Dans une étude de cohorte prospective menée au Royaume-Uni, l'utilisation régulière d'aspirine a été associée à un risque accru de MC (OR 6,14, IC 95 % 1,8- 21,3).

Il a également été démontré que les contraceptifs oraux augmentent le risque de MC de 1,5 fois par rapport aux femmes non exposées.(69)

g- Vitamine D

Des études animales ont montré que la déficience en 1, 25-dihydroxy vitamine D3 ou le knockout du récepteur de la vitamine D est associé à un risque accru de colite et que l'administration de vitamine D améliore l'inflammation en supprimant l'expression des gènes proinflammatoires dont le TNF.

On a constaté que les patients atteints de MICI nouvellement diagnostiqués présentaient une fréquence accrue de déficiences en vitamine D par rapport aux personnes en bonne santé.

Dans une étude de cohorte prospective, les femmes ayant des niveaux élevés de vitamine D avaient un risque significativement plus faible de MC par rapport à celles qui avaient des niveaux faibles de vitamine D (OR 0,54, IC 95 % 0,30-0,99).

Il a été démontré que de faibles niveaux de vitamine D (≤ 20 ng/ml) sont associés à un risque accru d'hospitalisation et de chirurgie liées à la MC et que la normalisation des niveaux atténuait son risque.(69)

3-1-2 La rectocolite hémorragique :

a- L'âge et le sexe :

La RCH présente une répartition bimodale en fonction de l'âge, avec un pic d'incidence dans les deuxièmes ou troisième décennie de la vie, suivi d'un second pic entre 50 et 80 ans.

Aucune différence systématiquement significative n'a été observée entre les taux de RCH chez les hommes et les femmes, mais certaines études démontrent une prédominance masculine dans la RCH.

b-La Race et l'ethnicité :

La population juive présente un risque de MICI 3 fois plus élevé que les populations non juives. Parmi la population juive, les juifs ashkénazes ont une prévalence plus élevée que les sépharades et les populations juives américaines et européennes. Les premières études ont rapporté une prévalence nettement plus faible de MICI parmi les ethnies afro-américaines et hispaniques par rapport aux populations blanches, mais des études récentes suggèrent que l'écart d'incidence entre les populations blanches et non blanches est plus étroit qu'on ne le pensait, avec des phénotypes comparables.

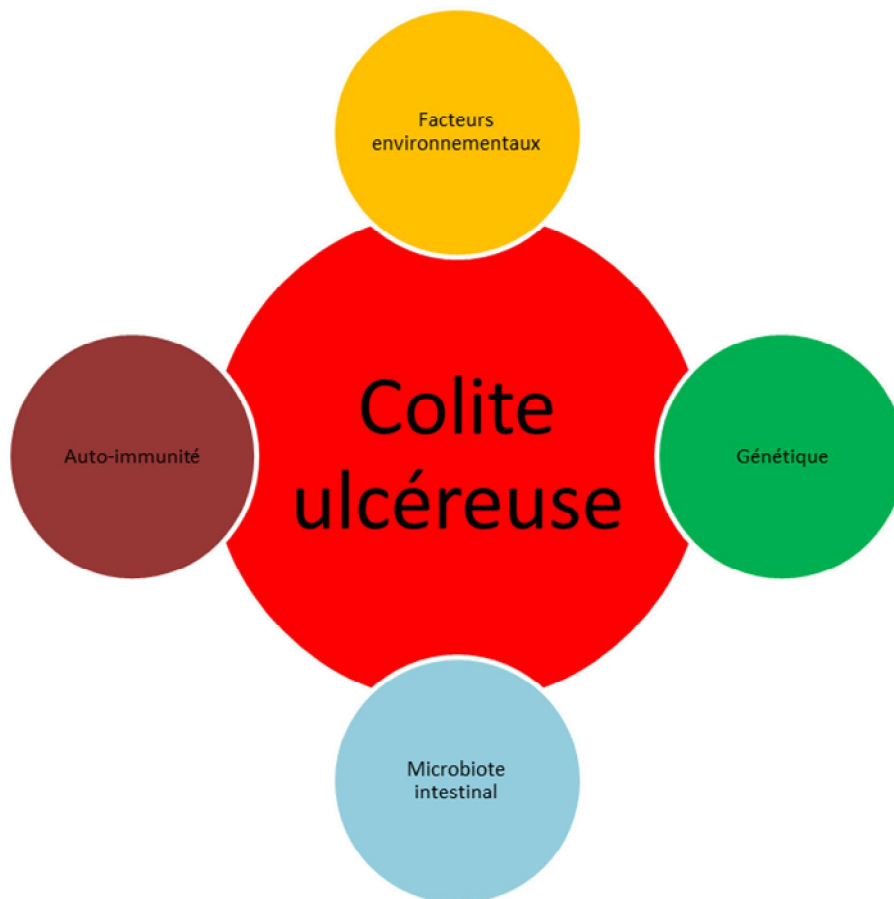


Figure 11: Facteurs de risque clés pour le développement de la colite ulcéreuse.(71)

c- Le tabagisme :

L'association entre le tabagisme et la RCH a été rapportée en premier par Harries et al. Contrairement à la MC, le tabagisme actif a une forte association inverse avec la RCH active (OR 0,58, IC 95 % 0,45-0,75).(69,71,72)

Des études ont montré que le tabagisme actuel est associé à un âge d'apparition plus tardif, à une évolution plus légère de la maladie, à un besoin moindre d'immunosuppression et à un besoin réduit de chirurgie. Cependant, on n'a pas constaté que le remplacement de la nicotine dans la RCH réduisait l'activité de la maladie, ce qui suggère un effet du tabac sur la RCH, indépendant de la nicotine.(71)

d- Le régime alimentaire :

Le développement des MICI est considéré comme une réponse immunologique à des antigènes alimentaires. L'association d'un régime alimentaire de type "occidental" (viande transformée, glucides raffinés, etc.) est associée à un risque accru de développer une MICI.

L'hyper-sensibilité aux protéines du lait de vache pendant l'enfance a été postulée comme une cause possible de la RCH par rapport aux témoins (21 % contre 3 %).

Une consommation alimentaire accrue de graisses totales, de graisses animales et d'acides gras polyinsaturés est également corrélée à une incidence accrue de RCH.(71)

e- Le microbiote :

Plusieurs indices épidémiologiques pointent vers une dysbiose du microbiote intestinal dans les MICI. Cette différence dans la diversité microbienne est plus importante dans les MC que dans les CU. (71)

Le profile transcriptionnel muqueux (montrant l'expression des gènes de la muqueuse) de frères et sœurs sains montre une plus grande corrélation avec l'expression des gènes bactériens par rapport aux patients atteints de RCH ou à leurs jumeaux sains, ce qui suggère une interaction désordonnée entre la muqueuse et le microbiote dans les MICI.(90)

f- L'appendicectomie :

Comme le tabagisme, l'appendicectomie a un effet divergent sur la RCH et la MC. Sur la base d'une vaste étude de cohorte, le risque de développer une RCH était diminué d'environ 55 % chez ceux qui avaient subi une appendicectomie avant l'âge de 20 ans pour une affection inflammatoire (appendicite ou lymphadénite mésentérique), mais pas pour une douleur abdominale non spécifiée. En revanche, le risque de MC était accru après une appendicectomie. Chez les patients atteints de RCH, une appendicectomie antérieure était associée à une maladie cliniquement plus légère, à des taux de rechute plus faibles, à un besoin réduit d'immunosuppression, mais n'avait pas d'effet clair sur le risque de colectomie.(71)

3-2 Facteurs génétiques :

Il a été prouvé que la maladie est un trouble génétique ; des études sur les jumeaux ont montré la présence concordante de MICI, en particulier chez les jumeaux monozygotes(91–93). De même, des antécédents familiaux positifs existent dans 25 à 30 % des cas (93).

Au cours des dernières décennies, les études génétiques ont suscité beaucoup d'intérêt, notamment dans le contexte des maladies chroniques. En effet, une multitude d'études d'association pangénomique (GWAS) ont été menées en continu pour tenter de révéler les éléments génétiques des MICI (91,94–96). Cette merveilleuse intervention a facilité à son tour l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des MICI. De nouvelles thérapies ciblant des gènes ou des produits génétiques spécifiques, impliqués dans la pathogenèse de la maladie, ont ouvert la porte à une ère de gestion individualisée (97,98). Cela dit, environ 200 loci ont été récemment identifiés comme des loci de susceptibilité aux MICI en tenant compte de divers éléments tels que l'âge, l'origine ethnique et la race du patient (98–100). Parmi ces nombreux gènes associés aux MICI, seule une douzaine a été bien étudiée et définie comme des gènes substantiellement liés aux MICI (voir le tableau 2). De même, 70 % de ces gènes confèrent un risque élevé à la fois de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse (99,101,102).

Ces gènes peuvent être classés en trois catégories agissant séparément sur différents points de contrôle de la voie inflammatoire, notamment **(1) la reconnaissance des agents pathogènes, (2) la clairance des agents pathogènes par les immunités innées et à médiation cellulaire et (3) l'empêchement de l'invasion des agents pathogènes à travers la barrière de la muqueuse intestinale** (91,94).

Malgré l'importance significative de ces résultats génétiques, un individu en bonne santé peut être dépisté positif pour une mutation associée à une MICI sans que des résultats cliniques ou histologiques suggèrent une MICI (95). Ceci accentue à son tour l'importance de facteurs supplémentaires dans le développement de la maladie (95,98,99,101,103). En effet, l'âge d'apparition des MICI varie fortement en fonction du profil génétique ainsi que de la présence de facteurs exacerbants externes, notamment environnementaux, nutritionnels et sociaux (95,103).

3-2-1 Reconnaissance et traitement défectueux des agents pathogènes

(i) La protéine NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) confère le plus grand risque de MICI (98,104–106). Elle constitue une protéine cytoplasmique exprimée essentiellement par les cellules immunitaires et les cellules présentatrices d'antigènes désignées respectivement par les lymphocytes, les macrophages, les cellules épithéliales (y compris les cellules de Paneth iléales) et les cellules dendritiques (95,100). NOD2 est principalement impliqué dans la reconnaissance des bactéries et la stimulation ultérieure du système immunitaire (94,95,98). Il répond particulièrement au composant bactérien muramyl dipeptide qui se trouve principalement dans la paroi cellulaire des bactéries gram négatives et gram positives (95,106). La liaison de NOD2 à son ligand déclenche une cascade d'événements. Elle active l'expression et la libération de diverses cytokines via l'activation du complexe protéique facteur nucléaire NF- κ B (95,96,98,106). En effet, l'activation de NOD2 est connue pour provoquer la libération de diverses molécules pro-inflammatoires et anti-microbiennes telles que IL1 β , TNF- α , IL6, IL8 et α -défensines. Cela déclenche, à son tour, le recrutement et l'activation de diverses cellules immunitaires innées ainsi que l'activation et la différenciation des cellules de l'immunité adaptative (106,107). De même, NOD2 agit comme un puissant régulateur de la différenciation cellulaire, de la prolifération et de l'apoptose via la voie de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK) (95,96,106).

Les mutations du gène NOD2, également connu sous le nom de gène CARD15, altèrent la capacité des cellules de Paneth à reconnaître et à éliminer les agents pathogènes envahissants, ce qui provoque le développement de lésions intestinales inflammatoires (94,96,107). Cela explique la diminution de l'expression et de la libération de molécules antimicrobiennes telles que l'" α -defensine" chez les patients présentant des mutations NOD2 associées aux MICI (108,109). Ces mutations de perte de fonction sont probablement liées à une réponse immunitaire atténuée due à l'activation affaiblie du facteur de transcription NF- κ B (95,96,109). Les trois mutations de NOD2 sensibles aux MICI les plus rencontrées se situent au niveau de l'extrémité C-terminale qui est principalement impliquée dans l'identification microbienne. Deux de ces mutations étaient dues à une seule substitution nucléotidique (R702W [rs2066844] et G908R [rs2066845]), et la troisième résultait d'une mutation de type frameshift (L1007fs [rs41450053]) (95,96,102,106).

La présence d'un allèle à risque implique un risque deux à quatre fois plus élevé de MII (en particulier de MC), tandis que la présence de deux allèles à risque implique un risque de développement de la maladie 20 à 40 fois plus élevé (96,106,107). Enfin, NOD2 est essentiel pour le déclenchement de l'autophagie bactérienne, qui commence par le recrutement de la molécule d'autophagie ATG16L1 au site membranaire de capture bactérienne (106,107,110). Par conséquent, une ATG16L1 mutée, comme nous le verrons plus loin, confère un risque élevé de développement de MICI.

(ii) **La protéine ATG16L1 (Autophagy-related 16-like 1 protein) :**

ATG16L1 est une protéine d'autophagie exprimée principalement par les cellules épithéliales intestinales (111,112).

L'autophagie (" auto-alimentation ") est définie comme un processus cellulaire économique adaptatif par lequel la cellule est capable de recycler ses constituants endommagés et d'utiliser ses propres matériaux et protéines dégradés intracellulaires pour la production d'énergie et la synthèse de protéines dé-novo (113–117).

Ce processus joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie cellulaire et la survie dans des conditions de stress (par exemple, infections, famine). En effet, l'autophagie est cruciale pour la dégradation intracellulaire de divers agents pathogènes envahissants tels

que *Mycobacterium tuberculosis*, le streptocoque du groupe A et *Listeria monocytogenes*. Ces agents pathogènes sont internalisés et séquestrés par les cellules autophages dans de minuscules vésicules cytoplasmiques (autophagosomes) qui fusionnent ensuite avec les lysosomes intracellulaires pour former des autolysosomes, sites de dégradation des bactéries (117–119).

Une interaction orchestrée entre plusieurs gènes et produits génétiques est obligatoire pour l'élimination adéquate des agents pathogènes envahissants (95,96,119). Par conséquent, un gène muté de l'autophagie entrave le traitement des bactéries et prédispose le patient à de multiples problèmes gastro-intestinaux et immunitaires tels que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (95,96,120). Par conséquent, la mutation faux-sens Thr300Ala de l'ATG16L1 a été initialement définie comme une mutation de susceptibilité à la MC (95,96,100,113,119–122). Elle confère un risque deux fois plus élevé de maladie de Crohn (MC) d'une manière indépendante de NOD2. Un risque sept fois plus élevé a peut-être été déterminé chez les fumeurs présentant des mutations ATG16L1 associées à la MC (121).

La perte de fonction d'ATG16L1 altère l'autophagie dans les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth) et affecte leur capacité à sécréter divers peptides antimicrobiens. Ceci favorise à son tour la prolifération bactérienne et l'invasion à travers l'épithélium intestinal (113,119).

LRRK2 une autre gène d'autophagie, qui code pour leucine-rich repeat kinase 2 liée à l'immunité, a montré qu'il permettait d'inférer un risque accru de MC par rapport aux personnes exemptes de mutations(2). En fait, les patients atteints de la MC associée à LRRK2 ont montré une augmentation de l'activité des cellules dendritiques intestinales et donc une expression et une libération amplifiées de molécules pro-inflammatoires telles que l'IL2 et le TNF- α . L'inhibition expérimentale de LRRK2 a entraîné une réduction de la production d'IL2 et de TNF- α chez les patients atteints de la MC correspondante (123).

Protéine tyrosine phosphatase non réceptrice de type 2 (PTPN2) représente un autre gène/protéine lié à l'autophagie exprimé par les cellules de Paneth et les cellules lymphoïdes. Lorsqu'il est muté, il entraîne un défaut de formation des autophagosomes et une altération de l'élimination des bactéries. La mutation perte de fonction de PTPN2 favorise l'augmentation

de l'expression et la différenciation des cellules auxiliaires T naïves en Th1 et Th17, mais réduit l'expression des cellules régulatrices T. En effet, des niveaux élevés d'INF- γ , d'IL17 et d'IL22 ont été détectés à la fois dans le sérum et dans les couches de la muqueuse intestinale chez les patients présentant des variantes de PTPN2 (2).

3-2-2 Réponse immunitaire défectueuse

(i) Les gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA), principaux modulateurs de l'immunité des mammifères, sont énormément liés à divers troubles de l'immunité, notamment l'auto-immunité et les maladies inflammatoires chroniques récurrentes. Ils jouent un rôle clé dans la présentation des antigènes aux cellules T effectrices et sont probablement impliqués dans l'acquisition de la tolérance immunitaire. Il est possible que les gènes HLA de classe II confèrent un risque élevé pour les deux variantes les plus couramment rencontrées des MICI ; toutefois, une association plus forte a été observée chez les patients atteints de RCH(2). DRB1*0103 et DRB1*1502 impliquent le risque le plus élevé de RCH ; de même, DRB1*0410, DQB*0401 et DRB1*0103 impliquent une susceptibilité sensiblement accrue à la MC. En outre, les gènes HLA de classe I sont probablement liés aux MII, les gènes HLAB52 et HLAB21/Cw8 étant couramment associés à la RCH et à la MC respectivement(95,124,125). En outre, DRB1 * 1502 et DRB*5201 confèrent un risque réduit de MC et sont donc observés comme des variantes HLA II protectrices de la MC. La présence de certains variants à risque HLA peut prédisposer le patient à une multitude de manifestations extra-intestinales des MICI, ce qui modifie à son tour le pronostic et la progression de la maladie. Cette valeur prédictive clinique et pronostique élevée du HLA doit être étudiée plus avant(2,125).

(ii) l'interleukine 23 : Il y a une vingtaine d'années, l'interleukine 23 a été présentée comme une cytokine apparentée à l'interleukine 12, définie comme un médiateur essentiel de l'immunité adaptative humaine. L'IL23 est principalement impliquée dans l'établissement et le maintien de l'immunité médiée par les cellules T. Cette molécule est principalement sécrétée par les cellules dendritiques et les macrophages à la suite de la reconnaissance bactérienne(2). IL23 est actuellement considéré comme un médiateur clé de l'inflammation chronique des MICI. En effet, des niveaux élevés de cette cytokine pro-inflammatoire ont été détectés dans

la muqueuse intestinale de patients atteints de MC et de RCH(94,126). Cela pourrait être attribué à l'expression excessive des cellules dendritiques qui a conduit ou émergé du microbiome intestinal déséquilibré. Cependant, des études récentes ont attribué ces niveaux élevés à une mutation de gain de fonction au niveau du récepteur Il23 exprimé principalement par les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules T-helper 17 (Th 17). La différenciation des Th17 est initialement induite par le TGF- β et Il6 sécrétés par les cellules dendritiques et les macrophages. De même, l'expression du récepteur Il23 (Il23R) par ces cellules est induite par ces mêmes cytokines TGF- β et Il6. Cela potentialise à son tour l'effet de l'Il23 sur les Th17 et contribue à maintenir une réponse Th17 très prononcée, caractérisée par une production excessive d'Il17. En outre, l'Il23 agit sur ses producteurs initiaux (CD et macrophages), ce qui entraîne une production continue de diverses molécules pro-inflammatoires, notamment l'Il6, l'IL12, l'Il17, l'INF- γ , le TNF- α ainsi que l'Il23 lui-même(2,126,127). Ceci conduit par conséquent à un état d'inflammation intestinale non tendu. Cela dit, une multitude de variants non codants de l'IL23R (rs10889677A, rs2201840, rs1004819, rs1495965 et rs11209032) ont été décrits comme des allèles sensibles à la MC. Cependant, le rs11209026 (Arg381Gln) a été décrit comme une variante codante protectrice contre les MICI de Il23R conférant un risque significativement réduit de MC. De même, il a été démontré que Il23R est significativement associé à la colite ulcéreuse. La présence des allèles rs1004819 et rs11209032 d'IL-23R implique un risque accru de CU chez les Asiatiques et les Caucasiens. Des études récentes ont souligné l'efficacité marquée d'un nouvel ensemble de thérapies pour les MICI, y compris les anticorps monoclonaux contre la sous-unité p40 des récepteurs Il23 et Il12 (ustekinumab) ainsi que ceux ciblant la sous-unité p19 unique du récepteur Il23 (risankizumab) (2).

(iii) Les mutations de perte de fonction au niveau de l'interleukine 10 (Il10) et de son récepteur (Il10R) ont été définies comme des variantes de susceptibilité aux MICI à début très précoce.(2)

Il a été constaté que les mutations de Il10 et de ses récepteurs étaient fortement impliquées dans la pathogenèse des MICI chez les enfants âgés de moins de 6 ans(128). Il10 est une cytokine anti-inflammatoire sécrétée par une multitude de cellules inflammatoires,

notamment les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes et les macrophages. Il10 joue un rôle clé dans la régulation et l'atténuation des réponses inflammatoires montées et donc dans la prévention de l'apparition de maladies auto-immunitaires. Par conséquent, une expression affaiblie de cette cytokine prédispose à une réponse immunitaire exagérée dénotée par des niveaux accrus de molécules pro- inflammatoires telles que TNF α et Il12 qui sont normalement supprimées par Il10. De nombreuses études ont souligné l'apparition de colites sévères et réfractaires chez les animaux et les humains dépourvus de voies de signalisation Il10 efficaces. Par exemple, une apparition soudaine d'une colite sévère causée par l'expression concomitante et sans opposition de diverses molécules pro- inflammatoires a été détectée chez des souris déficientes en interleukine 10. De même, un groupe de médecins allemands a réalisé une série d'études sur 66 patients chez qui on avait diagnostiqué une MII à un âge inférieur à 5 ans. La présence de mutations de Il10 et du récepteur de Il10 a été identifiée chez 16 patients. Parmi ces patients, treize étaient nés de couples consanguins. Ces études, entre autres, ont confirmé et validé davantage l'hérédité mendélienne autosomique récessive des variants Il10 et Il10R des MICI(2).

3-2-3 Barrière épithéliale défectueuse :

(i) Le gène de la cadhérine 1 (CDH1) a été identifié comme un gène de susceptibilité aux MICI, conférant un risque accru de MC et de RCH. CDH1 est situé comme le gène NOD2 dans le locus IBD1 sur le chromosome 16. Il code pour la protéine épithéliale E-cadhérine, nécessaire à la formation et au maintien des jonctions serrées de l'intestin. Par conséquent, un gène CDH1 muté implique une fuite défectueuse de l'épithélium intestinal qui facilite à son tour l'invasion des éléments microbiens hautement pathogènes de l'intestin à travers la paroi intestinale(2).

À la lumière de ce qui précède, une récente étude néerlandaise, dans laquelle des tests génétiques ont été effectués sur 821 patients atteints de colite ulcéreuse et 1260 individus sains, a confirmé l'association marquée entre la variante rs1728785 de CDH1 et la colite ulcéreuse avec un odd ratio de 1,23 (129). Une étude britannique portant sur 2 361 patients atteints de colite ulcéreuse et 5 417 personnes en bonne santé a probablement illustré ce phénomène(130). De même, un groupe de médecins canadiens de l'université de Toronto a

identifié la variante rs10431923 de CDH1 comme une variante de susceptibilité à la maladie de Crohn. Une expression anormale de protéines E-cadhérine tronquées et raccourcies, ainsi que leur accumulation cytoplasmique atypique, ont été détectées chez les patients atteints de MICI associées à CDH1 (131).

(ii) Le gène HNF4- α code pour le facteur nucléaire hépatocytaire 4-alpha, qui est impliqué dans la régulation de diverses fonctions hépatiques et intestinales. Le HNF4- α hépatique constitue un facteur de transcription clé fortement impliqué dans la régulation de l'expression de divers gènes inflammatoires et métaboliques. De même, le HNF4- α intestinal module l'expression de gènes impliqués dans la prolifération des cellules épithéliales, leur différenciation et la formation de jonctions serrées. En effet, un nombre nettement réduit de cellules épithéliales intestinales et de cellules sécrétant du mucus a été détecté dans la paroi intestinale de souris HNF4 α -nuls. De plus, HNF4- α module l'expression des protéines d'adhésion et de jonction ; des études récentes ont mis en évidence un manque d'E-cadhérine chez les animaux HNF4 α -nuls(2). Les mêmes études mentionnées ci-dessus ont identifié le variant rs6017342 de HNF4- α comme gène de susceptibilité à la RCH avec un odd ratio de 1,17 (étude britannique) et 1,56 (étude néerlandaise) respectivement(129,130).

3-3 Facteurs immunologiques :

Pour défendre son intégrité contre les microorganismes intestinaux, la muqueuse intestinale est marquée par une immunité innée importante.

En plus de système de barrière contrôlant l'envahissement bactérien, on note la présence au sein du tube digestif du GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) un tissu lymphoïde associé à l'intestin comprends l'appendice, les plaques de Peyer dans l'iléon et les follicules lymphoïdes isolés dans l'intestin grêle et le gros intestin.

Le GALT est le site inducteur pour la génération de réponse immunitaire protectrice contre les pathogènes entériques ainsi que la réponse tolérogène aux espèces commensales, cela par la distinction entre les antigènes pathogènes et commensaux (antigènes alimentaires et antigènes du microbiote) pour assurer une réponse rapide et efficace(132,133).

A/Paroi intestinale saine :

L'épithélium intestinal forme un mur entre le milieu interne et la lumière intestinale :

Les cellules caliciformes/ en gobelets (cellules épithéliales), en libérant le mucus permettent de séquestrer les micro-organismes (pathogènes et/ ou commensaux) au niveau de la lumière intestinale, ce qui constitue une barrière chimique et physique. Des petites antimicrobiens (exemple : lectines, défensines) sont synthétisée dans le mucus par les cellules de Paneth, et possèdent des caractéristiques amphipathiques conduisent à la lyse des membranes des bactéries qui y sont séquestrée. Par la suite l'existence des jonctions serrées intercellulaire (Claudine/ N-catherine/E-cadherine...) fait que la muqueuse intestinale est imperméable par les bactéries lumineuses. D'autre par la paroi intestinale est pourvu d'une haute altitude de renouvellement, qui favorise un remplacement des cellules endommagées.

La muqueuse intestinale possède également les cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages, PNN, cellules dendritiques) permettent d'affronter un éventuel envahissement microbien. Ces cellules par leur action conjointe, reconnaissent les antigènes pathogènes et provoque une réponse cellulaire de l'immunité innée(132).

B/Reconnaissance des antigènes

Les antigènes de bactéries lumineuses peuvent être détectés et internalisés par un mécanisme d'endocytose impliquant les cellules M de l'épithélium, pour être ensuite transmettés aux cellules dendritiques localisées au niveau du dôme sous-épithélial dans la plaque de Peyer. La reconnaissance lumineuse des bactéries non commensales (pathogènes) permet leur élimination avant qu'elles se multiplient et envahissent la muqueuse. Lorsque ces bactéries arrivent à envahir la muqueuse, leurs antigènes sont reconnus par les lymphocytes T (LT) du système lymphoïde digestif et/ou les cellules dendritiques au niveau de la lamina propria. Les cellules dendritiques participent à un rôle majeur dans la nature de la réponse immunitaire. Selon le signal perçu, elles mettent en condition leur maturation et leur tendance fonctionnelle. Après émigration aux ganglions lymphatiques mésentériques, elles exposent les antigènes aux LT CD4⁺ immatures (naïfs) pour inciter leur différenciation. Les lymphocytes B (LB) sont aussi activés pour sécréter des Immunoglobulines A (IgA) qui vont préserver les muqueuses. Les cellules épithéliales intestinales ont aussi un rôle dans ce processus de

reconnaissance et de présentation antigénique, car elles peuvent reconnaître certains micro-organismes (commensaux ou pathogènes) par des récepteurs extracellulaires les TLR ou Tool Like Receptors et intracellulaires (particulièrement NOD2/CARD15) et présenter les antigènes aux LT CD4⁺ naïfs par leurs molécules de CMH.

D'un point de vue mécanisme, cet environnement non inflammatoire (reconnaissant les protéines alimentaires et/ou les antigènes des bactéries commensales) induit les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages à sécréter du TGF- β et de la PGE2. Sous l'influence de ces cytokines, les cellules dendritiques des ganglions lymphatiques ou lamina propria qui reconnaissent également ces antigènes non pathogènes vont partiellement mûrir et migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser des niveaux élevés d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire). Ensuite l'IL-10 permet de diriger la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LT régulateurs qui synthétisent de l'IL-10 et de l'IFN- γ : qui permettent d'une part, inhiber l'activation des LT effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 qui sont responsables de l'augmentation du taux de sécrétion de cytokines pro- inflammatoires et d'autre part, inhiber les macrophages responsables de l'élimination des agents pathogènes et de recrutement des PNN impliqués dans les lésions intestinales. Ainsi, le maintien d'une homéostasie intestinale et une tolérance fonctionnelle est conditionnée par l'équilibre entre les deux mécanismes (effecteurs / régulateurs) (Fig. 5)(132).

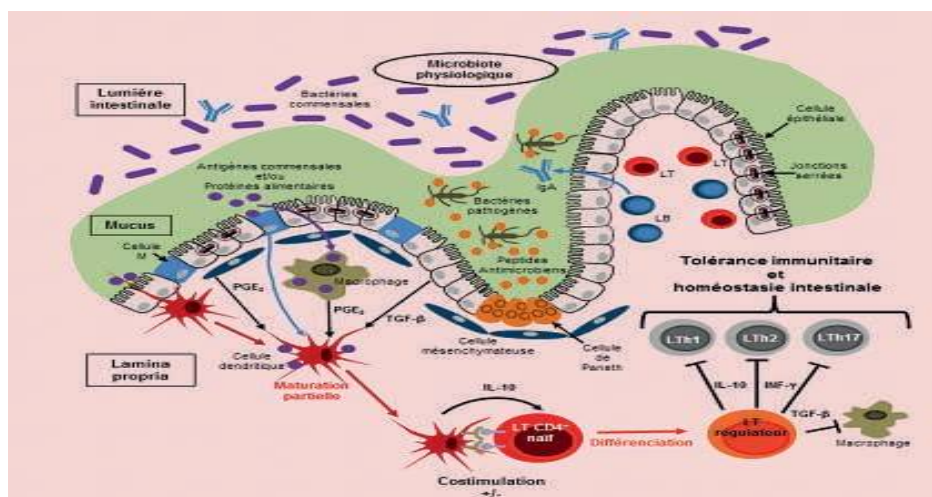


Figure 12 : schéma d'une paroi intestinale saine.(132)

C/Paroi intestinale enflammée

Des imperfections à l'échelon de la barrière intestinale ont été révélés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques participent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale, ainsi que l'affaiblissement de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens au niveau des cellules épithéliales. Cela entraîne la mise en place d'une dysbiose intestinale à savoir la diminution de la masse de bactéries « protectrices » qui se traduit aussi par l'inactivation de l'inhibition de la multiplication des bactéries « délétères ». Par ailleurs, en affectant également les jonctions intercellulaires de l'épithélium, ces facteurs entraînent l'acroissement de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. De telle manière, les bactéries pathogènes peuvent être en contact direct et d'une façon prolongée avec l'épithélium intestinal et gagner la *lamina propria*.

La perte de cette fonction de barrière aura comme répercussion une activation exagérée du système immunitaire muqueux, puis l'arrivée d'une inflammation chronique pour conduire finalement à des lésions apparus chez les patients. D'un point de vue mécanisme, l'activation exagérée de la réponse immunitaire se traduit par une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires.

Des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE (cytokines anti-inflammatoires) sont synthétisées par les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages. Donc, à l'inverse à ce qui se passe au niveau de la muqueuse saine, l'action associée de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes qui sont reconnus par les cellules dendritiques provoquant la maturation complète de celles-ci. Après émigration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, ces cellules dendritiques matures synthétiseront un niveau élevé d'IL-12 (pro-inflammatoire) au lieu de l'IL-10(anti-inflammatoire) et la différenciation des LT CD4⁺ naïfs vers des lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17.

En fin, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en libérant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17). En effet, les LTh1 permettent l'activation des LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes, donc l'expansion de la réponse cellulaire. Les LTh2 permettent

l'activation des LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection, donc la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui. Quant aux LTh17, permettent à la fois un recrutement fort des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles qui sont responsables des lésions intestinales mais aussi une amplification de l'inflammation (Fig. 6).(132)

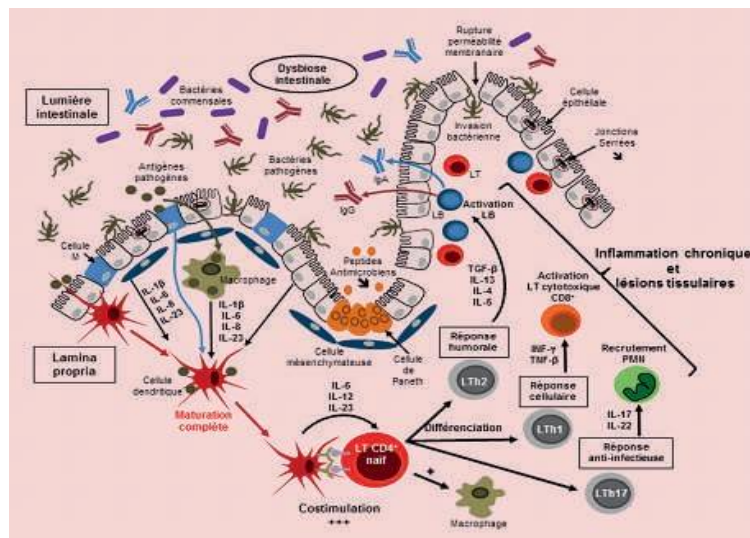


Figure 13:schéma d'une paroi intestinale MICI.(132)

4-Le diagnostic des MICI

Pour établir le diagnostic de MICI, il est nécessaire de réaliser un ensemble d'examens. En effet, la réalisation d'un examen clinique global combiné à des examens biologiques, endoscopiques et d'imagerie va ainsi permettre de poser le diagnostic et écarter les éventuelles autres maladies responsables de telle symptomatologie. De plus, grâce à la réalisation de tous ces examens, le choix de la thérapie à mettre en œuvre pourra être orienté.

4-1 L'examen clinique

Les manifestations des MICI diffèrent alors en fonction de la partie du tube digestif atteinte. Elles présentent aussi des variations d'intensité pendant les phases de poussée de la maladie et sont susceptibles de s'atténuer ou de cesser complètement lors des périodes de rémission.

La RCH et la MC ont des manifestations cliniques semblables, principalement digestives. En effet, les MICI entraînent une diarrhée, le plus souvent modérée, sous forme de selles liquides pouvant éventuellement être hémorragiques, une sensation de douleur lors de la défécation, des lésions périanales pour la MC, un ténesme, des crampes et des douleurs abdominales, qui siègent dans le quart inférieur gauche pour la RCH et dans le quart inférieur droit pour la MC ou dans la région de l'ombilic(134). Des nausées et des vomissements sont aussi possibles dans les MICI (135,136).

Dans le cas de la MC, les signes cliniques observés varient selon la région touchée. Si le rectum est touché, le patient connaît un ténesme et d'épreintes. En cas d'atteinte anale, des fissures, des ulcérations importantes ou des fistules qui risquent de se développer dans les formes sévères(137). On peut également assister à des fistules grêlo-coliques, entéro-cutanées, entéro-vésicales ou entéro-génitales (138).

Concernant la RCH, les manifestations cliniques se retrouvent donc essentiellement localisées au niveau du rectum et du côlon avec, dans les formes typiques, des émissions de sang et de glaires muco-purulentes à un rythme plus ou moins élevé (Entre cinq et dix fois par jour environ)(138). Le volume des selles est réduit. Il y a en outre des douleurs abdominales et avec des besoins mensongers, un ténesme. Dans les cas de RCH, l'état général est habituellement intact, à l'exception des colites sévères où se produisent des émissions sanglantes et glaireuses permanentes accompagnées de douleurs abdominales importantes et de quelques signes généraux tels que la fièvre et la perte de poids(137).

Les MICI comportent donc des manifestations cliniques digestives mais aussi des signes généraux que l'on retrouve aussi bien pour la RCH que pour la MC(136). Il s'agit de l'anorexie, de l'asthénie, de la chute de poids, de la fièvre, de l'aménorrhée primaire, de la pâleur, des transpiration nocturnes et de la dyspnée(134,135).

Pour les enfants, la survenue des MICI peut être très précoce et entraîner une rupture de la courbe de croissance, un décalage de la puberté et une atteinte du processus de minéralisation osseuse(135).

Cette altération de l'état général est essentiellement perçue lors des poussées de la maladie avec une perte d'appétit passant à un stade d'anorexie, un amaigrissement, de la fatigue et de la fièvre(139).

Notons que, dans 10 à 20 % des cas, les symptômes sont atypiques, notamment pour la MC(136).

4-2 Les signes extra-digestifs

Les MICI ne présentent pas seulement un tableau clinique au niveau digestif, des signes extra-digestifs étant régulièrement observés. Elles sont susceptibles d'apparaître au moment de rechute des MICI mais aussi indépendamment à tout instant. On trouve de telles circonstances dans environ 25 % des cas de MICI(134).

Les pathologies articulaires y sont fréquentes et regroupent des arthralgies au niveau des grosses articulations des genoux, des poignets et des coudes, mais il arrive qu'il y ait des arthralgies axiales, en particulier dans la région sacro-iliaque, et qui sont encore plus importantes en cas d'atteinte colique(136). Il faut noter aussi la possibilité d'une spondylarthrite chronique ankylosante(135). Ces manifestations arthrosiques ont la possibilité qu'ils soient antérieures que les manifestations digestives des MICI et soient donc révélatrices de la maladie(137,140).

On rencontre aussi des atteintes dermatologiques telles que l'aphtose, les érythèmes noueux, des éruptions pustulonécrotiques, le pyoderma gangrenosum dont la maladie se traduit par des ulcères, situés essentiellement sur les jambes, et progresse jusqu'à la nécrose des tissus (134,138).

Il existe également des atteintes oculaires par exemple une kératite, une épisclérite, une conjonctivite et une uvéite. Ces manifestations se produisent chez 10 à 20 pour cent des malades de la MC(137).

Les lésions hépatiques sont plus fréquemment observées dans la RCH par rapport à la MC(136). Il est possible qu'il y ait une stéatose hépatique non alcoolique, une cholangite sclérosante qui correspond à une maladie auto-immune des voies biliaires qui vont disparaître à la suite de l'inflammation et être substituées par une fibrose cicatricielle(134,137).

De même, il est possible d'avoir des complications thromboemboliques. Elles concernent majoritairement la veine cave, les veines fémorales et jugulaires et sont parfois évolutives vers une embolie pulmonaire(138). La probabilité de survenue de telles

complications est accrue par certains facteurs de risque, particulièrement lors d'une maladie inflammatoire diffuse du côlon, de la réalisation de gestes chirurgicaux, d'une colectomie et de la mise en place d'un cathéter de nutrition parentérale intracavitaire. Il faudra, au cours de la prise en charge thérapeutique, veiller à réduire la probabilité de développer un tel risque de maladie thromboembolique(135).

Il existe souvent des troubles hématologiques : l'anémie se développe surtout à la suite du déficit en fer, en folates ou en vitamine B12(135).

Ces carences concernent aussi parfois le calcium et la vitamine D et aboutissent à une ostéopénie ou une ostéoporose(136).

Finalement, les MICI sont une maladie ayant un grand retentissement sur les conditions de vie des malades et peuvent causer de l'anxiété ou de la dépression chez le malade(134).

4-3 Bilans biologiques

En premier lieu, pour le bilan sanguin, il est systématiquement nécessaire de réaliser un bilan complet qui comprend une NFS, VS, la CRP, le taux d'albumine, les plaquettes, le bilan hépatique et l'ionogramme. Le bilan hépatique englobe les taux d'ASAT et d'ALAT, de La gamma-glutamyl transférase (GGT) et de phosphatase alcaline si on soupçonne une cholangite sclérosante.

Cet examen sanguin a pour but de mettre en évidence un syndrome inflammatoire caractérisé par une élévation de la VS, de la CRP, des leucocytes et une anémie bien évidemment. De manière générale, on découvre une anémie par carence martiale isolée ou bien liée à une anémie inflammatoire en cas de sévérité. On procède alors à un dosage : de la ferritinémie et du récepteur soluble de la transferrine (SRT)(134).

Un tel contexte, accompagné d'une hypoalbuminémie ainsi que d'une thrombocytose, évoque une MICI en cas de forme sévère. En revanche, en cas de forme modérée, une absence d'anomalie biologique est possible(136).

Deux indicateurs sont par ailleurs présents dans ce bilan sanguin : ASCA et p-ANCA. ASCA correspond aux anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae, et p-ANCA correspond aux anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques, autrement dit anticorps dirigés vers le cytoplasme

des neutrophiles (15). Les deux indicateurs précités permettent de distinguer la MC de la RCH. Ainsi, la présence de p-ANCA positif et d'ASCA négatif a une sensibilité de 57% et une spécificité de 97% pour la RCH et dans le cas de la MC, la paire p-ANCA négatif et ASCA positif a une sensibilité de 47% et une spécificité de 97% (141). Toutefois, dans la pratique, ces indicateurs ne sont pas très sensibles puisque 50% uniquement des cas de MICI présentaient ce marqueur positif (137).

On procède en parallèle à un examen des selles. Il est demandé en premier lieu le dosage de la calprotectine fécale, véritable protéine associée à l'inflammation qui est logée au sein du cytoplasme des neutrophiles(134). Cette dernière par contre n'est pas un marqueur exclusif des MICI mais elle représente un excellent marqueur de l'inflammation intestinale et fait la distinction entre une MICI et un syndrome du côlon irritable dont elle est absente. Il est un marqueur à but de dépistage tout en permettant aussi et surtout d'évaluer par la suite l'efficacité du traitement(136).

La coproculture permet de vérifier l'absence de toute origine infectieuse comme celles de Shigella, de Campylobacter, de Clostridium difficile et de Yersinia. Les origines virales et parasitologiques sont également sollicitées(137,141).

En dernier lieu, une déficience nutritive sera recherchée, particulièrement en cas de MC pour laquelle la capacité à absorber les aliments est altérée. Pour cela, on dose le fer, la vitamine B12, les folates, les vitamines A, D, E, K, le phosphore, le calcium, le magnésium, le zinc(135,136).

4-4 Analyses endoscopiques et histologiques

La coloscopie est la méthode de référence. Elle sert non seulement à confirmer le diagnostic de RCH ou de MC, mais aussi à effectuer des prélèvements biopsiques et à apprécier le volume et la sévérité des lésions.

Grâce à l'iléocoloscopie, il est possible de faire plusieurs biopsies et de mieux distinguer entre la RCH et la MC (136).

En ce qui concerne la MC, on remarque une altération du côlon avec des espaces de muqueuse saine, des bandes ou des taches en plaques d'érythème, ou encore des ulcérations de

type aphtoïde, serpigineuse ou cartographique (135). Les prélèvements biopsiques concernent aussi bien les parties atteintes que les parties saines. Au cours des manifestations sévères, il existera des lésions transmurales, des lésions irrégulières, des fistules, des abcès ainsi qu'un grossissement de la paroi digestive. Par ailleurs, on pourra mettre en évidence dans ces biopsies des granulomes gigantomaculaires ou des granulomes épithélioïdes inflammatoires, typiques de la MC sans être obligatoirement présents (137). Il s'agit de granulomes formés de cellules géantes ou épithélioïdes encerclées par un anneau lymphocytaire. Ces granulomes existent dans la MC mais peuvent aussi être rencontrés dans la tuberculose intestinale ou la sarcoïdose (138).

Au cours de la RCH, l'atteinte muqueuse prend naissance dès le rectum et peut monter au côlon sans espace de muqueuse saine, à la différence de ce qui se passe dans la MC (140). La RCH comporte, dans ses formes mineures, un œdème étendu, un érythème et une muqueuse très fragile qui se met à saigner à son contact. En revanche, dans les cas les plus sévères, on note des ulcérations beaucoup plus profondes mais qui demeurent relativement superficielles et ne présentent pas le caractère d'atteinte transmural qui caractérise la maladie de Crohn. Par conséquent, la biopsie ne fournit pas davantage de données dans la RCH (137).

Dans les formes de MC, la partie supérieure du tube digestif est susceptible d'être touchée et un examen endoscopique oesogastroduodénal accompagné de biopsies étagées doit être envisagé dans cette situation (134). Celle-ci est particulièrement recommandée devant des symptômes digestifs hauts comme la présence de nausées, de vomissements, de douleurs épigastriques (135,136).

Ainsi, la coloscopie demeure l'examen de référence cependant sa réalisation est parfois contre-indiquée en cas de MICI sévères présentant un fort danger de perforation (134).

4-5 Imagerie

En fonction de ce que l'on veut visualiser, on fait appel à diverses techniques d'imagerie.

Initialement, **une radiographie abdominale** sans préparation doit être réalisée en vue de vérifier l'étendue des lésions, pour écarter un mégacôlon toxique et détecter une éventuelle perforation ou obstruction (135,140).

Un transit baryté de l'intestin grêle peut-être effectuer également (135). Ce dernier examen est à proscrire dans les cas de formes sévères. En fait il fait mieux compléter la coloscopie ainsi que l'endoscopie où la partie distale de l'intestin grêle a échappé à l'examen. Cela permettra de voir s'il existe des ulcères, des œdèmes, un élargissement des parois muqueuses et donc de constater la présence éventuelle de sténoses ou de fistules (134,137).

On peut aussi faire appel à **un examen échographique**. Elle permet d'orienter et de surveiller les lésions. Les épaissements de la muqueuse digestive et la différenciation des couches pariétales de même que leur hypervascularisation sont visualisés à l'échographie Doppler, qui permet de conclure à la présence d'une inflammation (135,136).

Le scanner et **l'IRM** sont aussi employés (134). On privilégie fréquemment l'IRM plutôt que le scanner. En effet, grâce à ces examens, on saura préciser l'étendue des lésions et leur gravité. Par ailleurs, on peut apprécier le degré d'inflammation et identifier les éventuelles complications des MICI comme la présence de fistules, les abcès, de perforations ou de sténoses (137,140).

En dernier lieu, on trouve aussi **la vidéocapsule** ou capsule endoscopique que l'on peut administrer après avoir réalisé une coloscopie et une endoscopie oesogastroduodénale où aucune lésion n'a été observée (136). Ainsi, le recours à la vidéocapsule est uniquement réalisable en l'absence de sténose digestive. Celle-ci rend possible l'observation de l'intestin grêle et la mise en évidence de lésions ou d'ulcères de la muqueuse. Cependant, un tel examen a pour inconvénient de ne pas permettre la réalisation de biopsies (134,135).

4-6 Appréciation de la sévérité de la maladie

Pour évaluer la sévérité d'une MICI, plusieurs scores d'activité existent.

Les critères de Truelove et Witts sont applicables à la RCH. Un tel score d'activité permet de mettre en évidence une RCH sévère accompagnée de certaines complications telle qu'une colite aiguë sévère, véritable urgence médico-chirurgicale. On y ajoute le score de Lichtiger qui détermine une atteinte sévère quand le score dépasse 10. Il est nécessaire de réexaminer ce score de façon quotidienne.

Dans le cas de la MC, 2 scores sont essentiellement employés : celui de l'indice de Harvey Bradshaw et le score CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Ces deux scores sont en corrélation pour apprécier la progression de l'activité pathologique à travers la sensation des patients face aux divers symptômes de la maladie.

A-Score de Lichtiger :

Tableau IV: Appréciation du score de Lichtiger (142,143)

Symptômes		Score
Diarrhée : nombre/24h	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Diarrhée nocturne	Non	0
	Oui	1
Rectorragies visibles : % de nombre de selles	0	0
	< 50%	1
	> 50%	2
	100%	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Non	0
	Minimes	1
	Modérées	2
	Sévères	3
Etat général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très mauvais	5
Tension abdominale	Non	0
	Minime localisée	1
	Minime à modérée diffuse	2
	Sévère et tendue	3
Traitement anti- diarrhéique	Non	0
	Oui	1
TOTAL		

On considère que la poussée est grave si le résultat de Lichtiger est supérieur ou égal à 10. (142,143)

B-Score de Truelove et witts :

Tableau V: Appréciation du score de Truelove et Witts (144)

Sévérité de la poussée	Légère	Modérée	Sévère
Nombre d'évacuations sanglantes par jour	< 4	Entre 4 et 5	> ou égal 6
Température	Absence de fièvre	Fièvre légère et inconstante	> 37.5°C 4j/4 > 37.8°C 2j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	Entre 60 et 90/min	> 90/min
Hémoglobine	> 11.5 g/dL	> ou égal à 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	< 20mm	Entre 20 et 29 mm	> ou égal à 30mm

Une adaptation de ces critères a été réalisée en incluant le paramètre de l'albumine plasmatique (142). Ainsi, une poussée de RCH sévère est déterminée par la présence de 6 évacuations au moins par 24 heures auxquelles s'ajoute un des critères suivants : présence de sang rectal abondant, augmentation de la température de plus de 37,5°C, augmentation du pouls de plus de 90/min, augmentation de la VS à plus de 30mm (durant la 1ère heure), taux d'Hb à moins de 10g/dL et taux d'albumine à moins de 35g/L (143,144).

C-Indice de Harvey Bradshaw :

Il s'agit d'un indice clinique permettant de mieux apprécier l'activité de la MC (134). Il est effectué dans les 24 heures avant la consultation médicale. Il faut l'associer au score CDAI, un autre examen effectué en cas de MC mais dont la réalisation quotidienne est plus difficilement réalisable que celle de l'indice de Harvey Bradshaw (145,146).

Tableau VI: Appréciation de l'indice de Harvey Bradshaw (145,146)

Symptômes	Score
Bien être général	0 : bon 1 : moyen 2 : médiocre 3 : mauvais 4 : très mauvais
Douleur abdominale	0 : aucune 1 : légère 2 : moyenne 3 : sévère
Selles liquides (nombre par jour)	...
Masse abdominale	0 : aucune 1 : douteuse 2 : certaine 3 : certaine et douloureuse avec défense
Signes extradigestifs (1 point par item présent) : arthralgie, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès	...
TOTAL	...

Résultats :

- $0 < \text{score} < 4$: maladie non active
- $4 < \text{score} < 8$: faible activité de la maladie
- $8 < \text{score} < 12$: activité modérée de la maladie
- $\text{score} > 12$: gravité de la maladie

D-Crohn Disease Activity Index : Score CDAI (Annexe1)

Il constitue un index clinique visant à mesurer l'activité de la MC, lequel est établi sur une période de 7 jours. Ainsi, le malade procède lui-même à la collecte des différentes informations au cours de 7 journées avant sa visite et, à la suite de la visite, un score CDAI sera calculé par son médecin à partir du formulaire d'auto-évaluation du patient (Annexe2). Ce score est basé sur la fréquence des selles molles ou bien liquides, les douleurs abdominales, le confort global, les manifestations extradigestives, les traitements anti-diarrhéiques, la masse abdominale, le pourcentage d'hématocrite, la masse corporelle actuelle et celle théorique (147,148).

Résultats :

- $\text{CDAI} < 150$: absence d'activité
- $150 \leq \text{CDAI} < 220$: activité faible
- $220 \leq \text{CDAI} < 450$: activité modérée
- $\text{CDAI} \geq 450$: gravité de la maladie

4-7 Diagnostic différentiel

Il faut éliminer les éventuelles autres étiologies qui sont à l'origine de la colite pour pouvoir ensuite confirmer le diagnostic de MICI. Pour écarter ces diverses origines, on procède à de nombreux tests : interroger le malade, faire un examen clinique, une sérologie, un échantillonnage des selles et pratiquer une endoscopie en effectuant plusieurs biopsies.

Les diagnostics différentiels possibles pour la MC sont nombreux. La colite aiguë est la principale cause : elle peut avoir comme origine plusieurs germes (*Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, amibes, cytomégalo virus chez les patients déficients immunitaires, *Campylobacter jejuni*,...) et *Clostridium difficile* ou *Klebsiella oxytoca* dans les cas de malades ayant reçu une antibiothérapie (137). La colite aiguë peut également être due à une entéropathie médicamenteuse, notamment aux AINS, à la maladie du côlon irritable sans manifestations inflammatoires, à la maladie cœliaque, à la colite ischémique, à la diverticulite chronique, aux cancers colorectaux, à la maladie de Behçet et à la RCH. La tuberculose intestinale constitue aussi une étiologie à écarter. Des hypothèses d'une association de causalité entre *Mycobacterium paratuberculosis* et les MICI existent en effet, mais elles n'ont pas été démontrées (134).

Quant à la RCH, il faut écarter les colites infectieuses à campylobacter en général ou à *Salmonella*, *Shigella* ou *Clostridium difficile*, ainsi que les colites dues aux amibes et au cytomégalo virus, exceptionnelles tout en pouvant être rencontrées chez les malades immunodéficients, en particulier en situation de VIH. Il faut encore écarter d'autres causes comme les vascularites intestinales dont la maladie de Wegener ou la maladie de Behçet, une entéropathie aux AINS, les colites collagènes, mais également la MC, les cancers colorectaux, le syndrome du côlon irritable et les colites ischémiques chez les personnes âgées (134,137).

4-8 Complications

Les évolutions de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique ne sont pas les mêmes et les éventuelles complications sont aussi différentes. La localisation des parties atteintes est indispensable dans les deux cas afin de mettre en place un traitement adapté.

Concernant la MC, deux sortes de complications sont envisageables. Premièrement, il existe un tableau subaigu et un tableau chronique. A cause de l'inflammation touchant la muqueuse de manière transmurale, des rétrécissements peuvent se développer et se transformer en obstructions digestives (sténoses) (136). La particularité de ces sténoses réside dans le fait qu'elles peuvent être de nature inflammatoire et répondre à un traitement médicamenteux ou de nature cicatricielle obligeant à un geste chirurgical. En même temps, les ulcérations profondes résultant de cette inflammation sont susceptibles de progresser en

provoquant des fistules, le développement d'abcès intestinaux ou encore une perforation intestinale (135). Il est possible d'observer une atteinte ano-périnéale telle que des fissures généralement multiples, une récurrence d'abcès entraînant une douleur abdominale et un état d'hyperthermie, ainsi que des fistules complexes. Celles-ci représentent en effet une complication courante de la MC, et sont de nature entéro-entérique, entéro-cutanée, entéro-vésicale ou ano-périnéale. De plus, la MC provoque un phénomène de malabsorption qui est à son tour la cause d'une malnutrition, et entraîne une anémie inflammatoire et une anémie carencielle. Cette dénutrition est en outre accentuée par la diminution volontaire de la consommation des denrées alimentaires par les malades en vue de calmer les douleurs abdominales (137).

L'existence de manifestations extra-digestives peut aussi entraîner une complication de la MC, notamment une cholangite sclérosante, une pelvispondylite rhumatismale, une uvéite et certaines complications veineuses de type thrombose veineuse. De plus la MC est responsable durant l'enfance de troubles de l'absorption et peut aboutir à des problèmes de lenteur de développement et de puberté retardée (138).

Plus rarement, la MC a tendance à se compliquer par des occlusions dues à des sténoses de type inflammatoire ou cicatriciel. De plus, il est possible d'observer une péritonite, celle-ci pourra être soit localisée par des abcès, soit généralisée par une perforation. La survenue d'hémorragies du tube digestif est aussi possible et se révèle être quelquefois sérieuse. La totalité de ces phénomènes constitue des urgences thérapeutiques (138).

A noter enfin que dans la MC, par comparaison avec la RCH, le potentiel de cancer est moins important, cependant le risque est supérieur à celui de la majorité de la population en situation de MC colique extensive, après 7 à 10 ans d'évolution de la maladie. Des mesures de prévention s'imposent par une surveillance par coloscopie. En présence d'une atteinte grêle ancienne de la MC, on note un potentiel d'adénocarcinome de l'intestin grêle (134).

Chez les personnes atteintes de RCH, la séparation entre la muqueuse atteinte et la muqueuse saine n'existe pas. Le processus évolutif de l'inflammation est croissant. Celle-ci pourra gagner la totalité du côlon, auquel cas le terme de pancolite sera employé, sans pour autant aller au-delà de la valve iléo-caecale (136). De plus dans ces types évolutifs de RCH,

on retrouve chez 30 à 40 % des cas des symptômes extradigestifs, notamment des signes articulaires, dermatologiques et des signes oculaires. Des symptômes de nature digestive sont aussi envisageables tout comme dans la MC, des sténoses apparaîtraient du fait de l'inflammation (136). Or, pour une RCH, ces sténoses du côlon sont à prendre en compte comme étant de nature maligne et il convient de réaliser des examens plus approfondis, incluant une coloscopie et la réalisation de biopsies, de manière à exclure toute origine tumorale (140).

Concernant les cas compliqués, plusieurs possibilités apparaissent. En premier lieu, les colites graves aiguës, auxquelles s'associent des selles sanglantes en abondance plus de 6 fois par jour et une détérioration de l'état général accompagnée par une perte de poids, de la fièvre et une anémie. Ce sont des situations d'urgence sur le plan thérapeutique puisqu'il y a danger de colectasie, de perforations coliques et de saignements graves (140).

Par ailleurs, la colectase ou mégacôlon toxique est une autre complication de la RCH. Elle est grave lorsqu'il y a présence d'une dilatation colique au niveau de la partie transversale du côlon de plus de six centimètres de diamètre. Il constitue par ailleurs une véritable urgence thérapeutique puisqu'il existe un véritable potentiel de perforation digestive (137). De façon plus rare dans la RCH, des saignements graves sont possibles (138).

Finalement, sur le plan médical, il est connu que la RCH constitue un facteur de risque de survenue d'un cancer colorectal (138). Par rapport à la population générale, un tel risque se voit multiplié par 10, particulièrement quand la maladie évolue au-delà de 10 ans et lorsqu'il y a présence d'une pancolite. Le siège du cancer se trouve très souvent au niveau recto-sigmoïdien. Ainsi après 10 ans de RCH évolutive, il faut assurer le suivi par une coloscopie tous les ans en pratiquant des biopsies échelonnées (134).

5. Prise en charge thérapeutique des MICI

5.1 Moyens hygiéniques et diététiques

5.1.1 L'hygiène de vie

Dans le cadre de la prise en charge des MICI, la réalisation d'un ensemble de mesures d'hygiène de vie vient perturber les schémas de vie quotidienne des malades.

Avant toute chose, un sevrage tabagique est conseillé, surtout dans le cas de la MC.

Le recours à une activité physique est en outre vigoureusement conseillé aux patients, en raison de son intérêt pour la formation d'une bonne densité osseuse.

Un suivi psychosocial du patient devra lui être proposé en vue du retentissement psychosomatique de ce type de maladies (149).

Par ailleurs, différents conseils destinés aux malades peuvent être proposés, surtout lors d'un voyage. Ils ne nécessitent pas de changement de traitement, peu importe la direction.

Le professionnel de santé rappellera aux patients les mesures hygiéno-diététiques à respecter pour éviter la diarrhée du voyageur, un élément de rechute(150).

5.1.2 Les actions alimentaires et nutritionnelles

5.1.2.1 Régimes alimentaires

Régime en situation de crise

Il est recommandé, pendant la crise, de pratiquer **un mode d'alimentation exempt de résidus**. Un tel type de nourriture diminuera la diarrhée et permettra de réduire le risque d'obstruction au cours d'une crise grave. La consommation de lait reste également déconseillée, spécialement chez les individus présentant une intolérance au lactose, étant donné qu'elle peut accentuer la diarrhée. Cependant, il convient de consommer des produits laitiers consistants ou semi-liquides comme par exemple les yaourts, le fromage à cause des troubles ostéo-articulaires des malades(150).

Régime en situation de rémission

Afin de combler les éventuels déficits causés par le syndrome de malabsorption, il est conseillé de suivre **un régime équilibré et non restrictif** pour ces patients. En effet, il n'y a pas ou peu d'influence du régime alimentaire sur l'évolution des MICI. Cependant, les malades veilleront à ne pas consommer de façon excessive de fibres (fruits/légumes, céréales,etc.) ni d'aliments trop riches en graisses cuites risquant de faciliter la diarrhée, ceci dans un but de confort. Il existe des exceptions qui imposent la privation de la consommation de nombreux aliments, principalement chez les personnes ayant une sténose (interdiction de consommer des fibres).

Globalement, le professionnel de santé tient à rassurer ces patients qui parfois ont " peur " de manger. Afin de **prévenir l'anorexie et la perte de poids** dans les MICI (149,150).

5.1.2.2 Alimentation artificielle

La nutrition artificielle intervient lors d'une rechute aiguë, dans le cas de la survenue de certaines complications (sténose, chirurgie), ainsi qu'à des moments de dénutrition très avancés. Elle nécessite le recours à un traitement immunomodulateur supplémentaire. En revanche, elle reste peu efficace en cas de RCH (150).

La finalité de ce genre de prise en charge étant de permettre au patient de se nourrir suffisamment et de laisser reposer le tractus digestif. Néanmoins, le mécanisme d'action de cette mesure thérapeutique n'a pas été nettement éclairci, quelques hypothèses font état d'une modulation du microbiote intestinal et se dirigent vers les effets anti-inflammatoires que peuvent présenter les micro- et macro-nutriments livrés par le biais de la sonde (151).

Nutrition entérale

La nutrition entérale utilise une sonde nasogastrique pour délivrer un mélange de nutriments au sein du tube digestif. Elle comporte deux catégories de régimes : le régime élémentaire et le régime polymérique.

Dans 50 à 70 % des crises de MC modérées, la nutrition entérale s'est avérée bénéfique et est fréquemment envisagée chez l'enfant en raison de ses très bons résultats par rapport à la corticothérapie (150).

Par contre, elle provoque quelques effets secondaires légers à savoir des nausées ou des maux de tête et elle rend possible une prise en charge en ambulatoire (152).

La nutrition parentérale

Grâce à la nutrition parentérale, le patient peut reposer son tube digestif. Elle ne représente pas un traitement de 1ère ligne puisqu'elle exige une hospitalisation et comporte des événements secondaires majeurs tels que la septicémie(150).

5.1.2.3 Vitamines antioxydantes

Dans les MICI, la situation de stress oxydatif démontrée évoque une éventuelle utilité des vitamines anti-oxydantes pour pallier à la maladie. Une étude clinique a ainsi montré des signes encourageants quant à la baisse du stress oxydatif chez des malades MICI après la prise simultanée de vitamines E et C sur une période de 4 semaines. Ceci est donc une approche nutritionnelle à explorer davantage(153).

Sur le plan de la prise en charge des patients, la mise en évidence d'aliments thérapeutiques destinés à lutter contre les MICI est très importante. Non seulement parce qu'elle est très facile à réaliser (pas de perturbation de la qualité de vie des malades et aucun risque sérieux sur le plan des effets indésirables), mais aussi parce qu'elle est économique.

En effet, seulement les probiotiques et les prébiotiques ont démontré leur capacité à maintenir la rémission de la RCH et de la MC.

Bien qu'il existe de nombreux succès, il y a encore des efforts à fournir pour mettre au point une biothérapie nutritionnelle performante.

5.2 Démarche pharmacologique

5.2.1 Traitements des MICI

Un grand nombre de thérapies existent dans le traitement des MICI, sans pour autant permettre aux patients de guérir définitivement. En effet, la mise au point de certaines nouvelles molécules exige une maîtrise des phénomènes de physiopathologie. Pour le moment, les traitements curatifs définis interviennent au niveau des différentes stades de l'inflammation. La Figure 12 récapitule la position des thérapeutiques vis-à-vis de la physiopathologie des MICI.

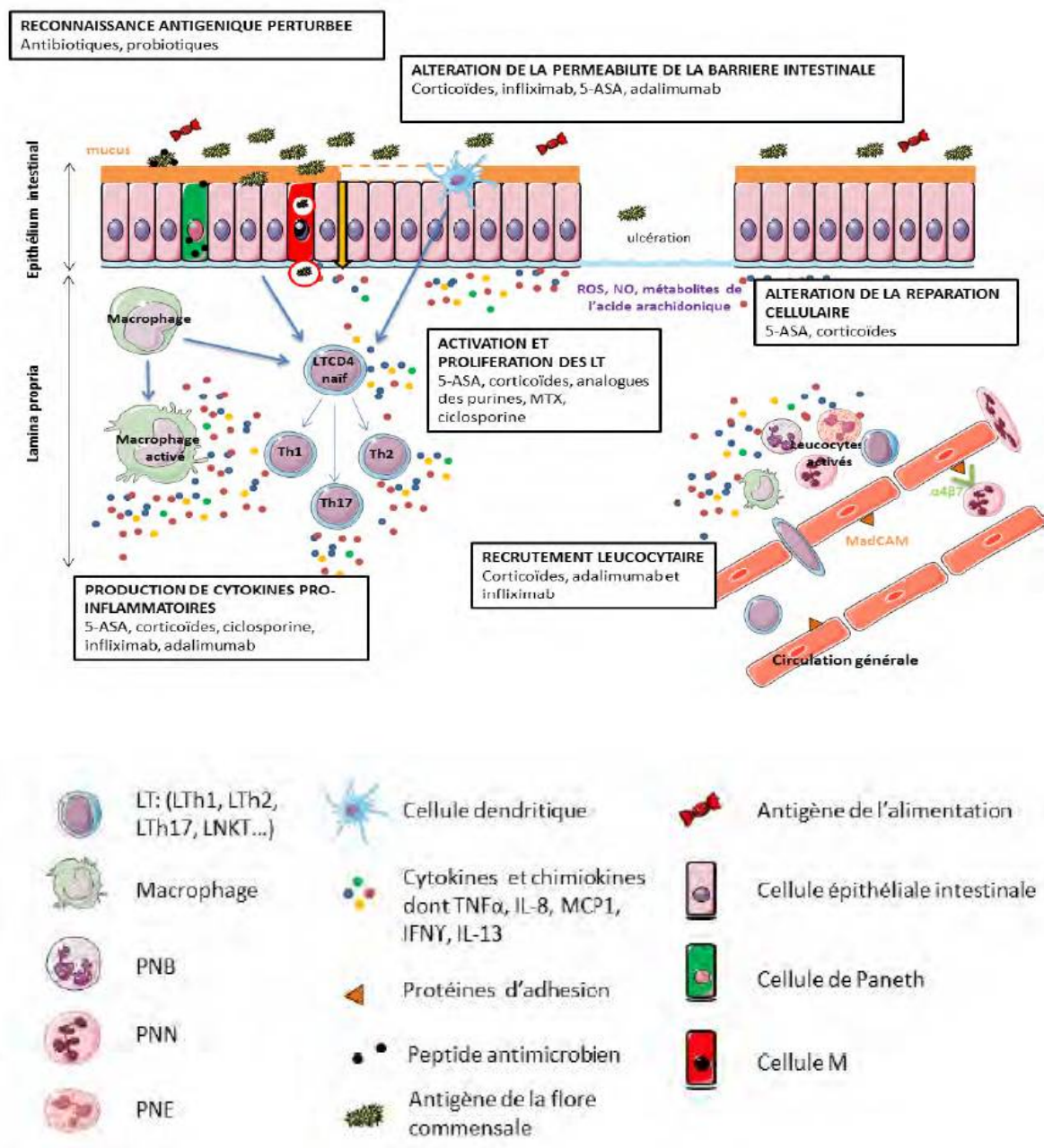


Figure 14: position des thérapies existantes sur le plan physiopathologique des MICI (154).

5.2.2 Les stratégies thérapeutiques

Pour chaque malade, la stratégie thérapeutique sera déterminée. En particulier, la stratégie thérapeutique est définie en fonction de l'histoire du patient, de sa maladie, de son degré d'atteinte et de sa perception personnelle de cette pathologie. En général, le spécialiste établit cette stratégie mais celle-ci est appliquée de façon pluridisciplinaire(135). En effet, il peut exister des échanges de compétences entre le médecin hépato-gastro-entérologue, avec le chirurgien digestif ou encore avec le rhumatologue notamment lorsqu'il s'agit de complications articulaires (155).

Il est indispensable que le candidat soit au cœur de cette démarche pour qu'il puisse y adhérer. Les MICI n'ont pas de traitement curatif, mais aujourd'hui il existe des traitements qui peuvent permettre à la maladie de rester plus longtemps en rémission et au patient de bénéficier d'une bonne condition de vie.

De plus, en fonction de la période pendant laquelle la maladie se manifeste, il est possible de mettre en place une stratégie thérapeutique. On distingue donc 2 axes : les traitements de la rechute de la maladie et ceux de la prévention de la récurrence, qui constituent des traitements de fond.

Le Vidal Recos suggère une ligne de conduite pour la MC et la RCH : (figure 1 et 2)

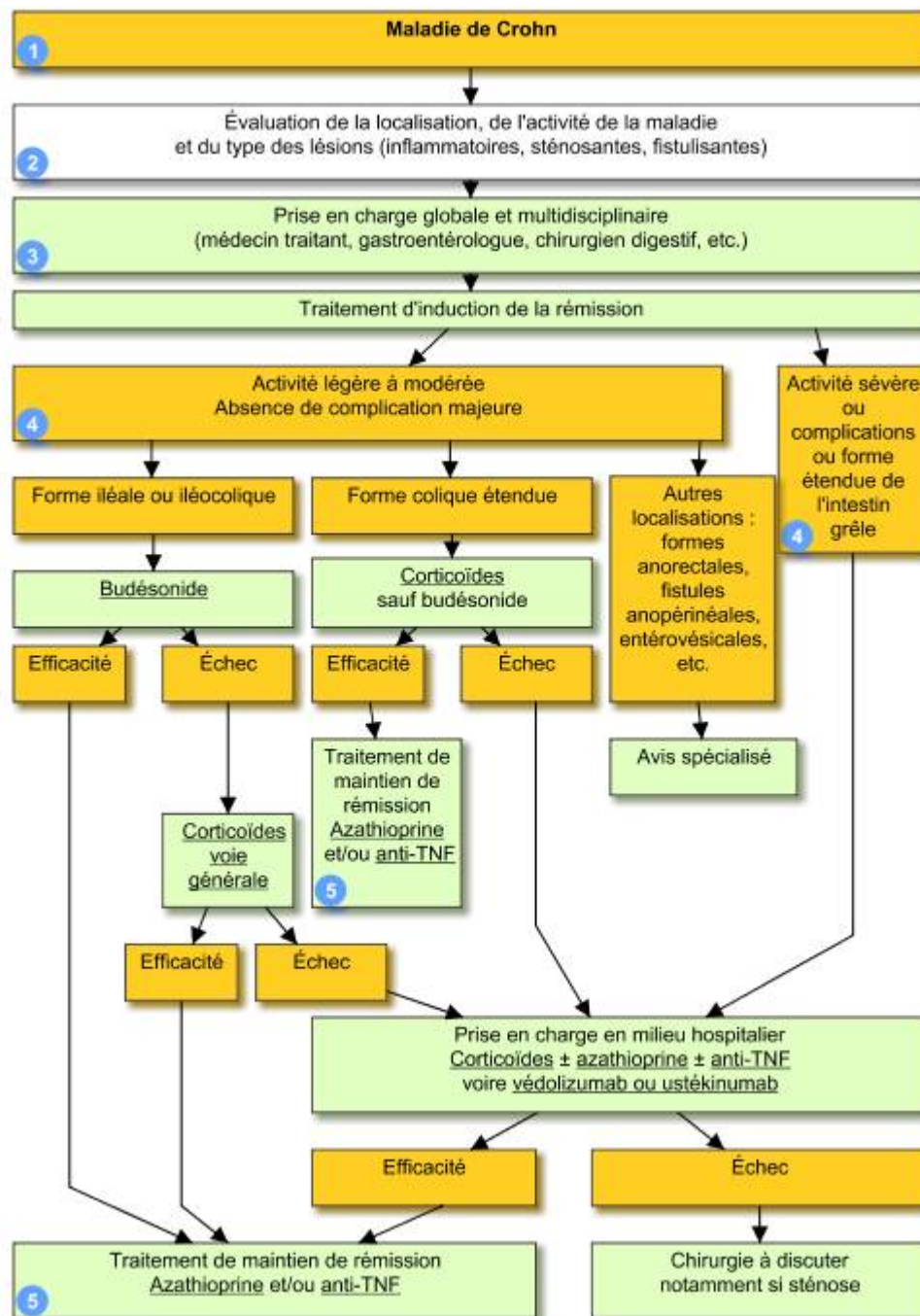


Figure 15: Schéma de traitement de la maladie de Crohn (155)

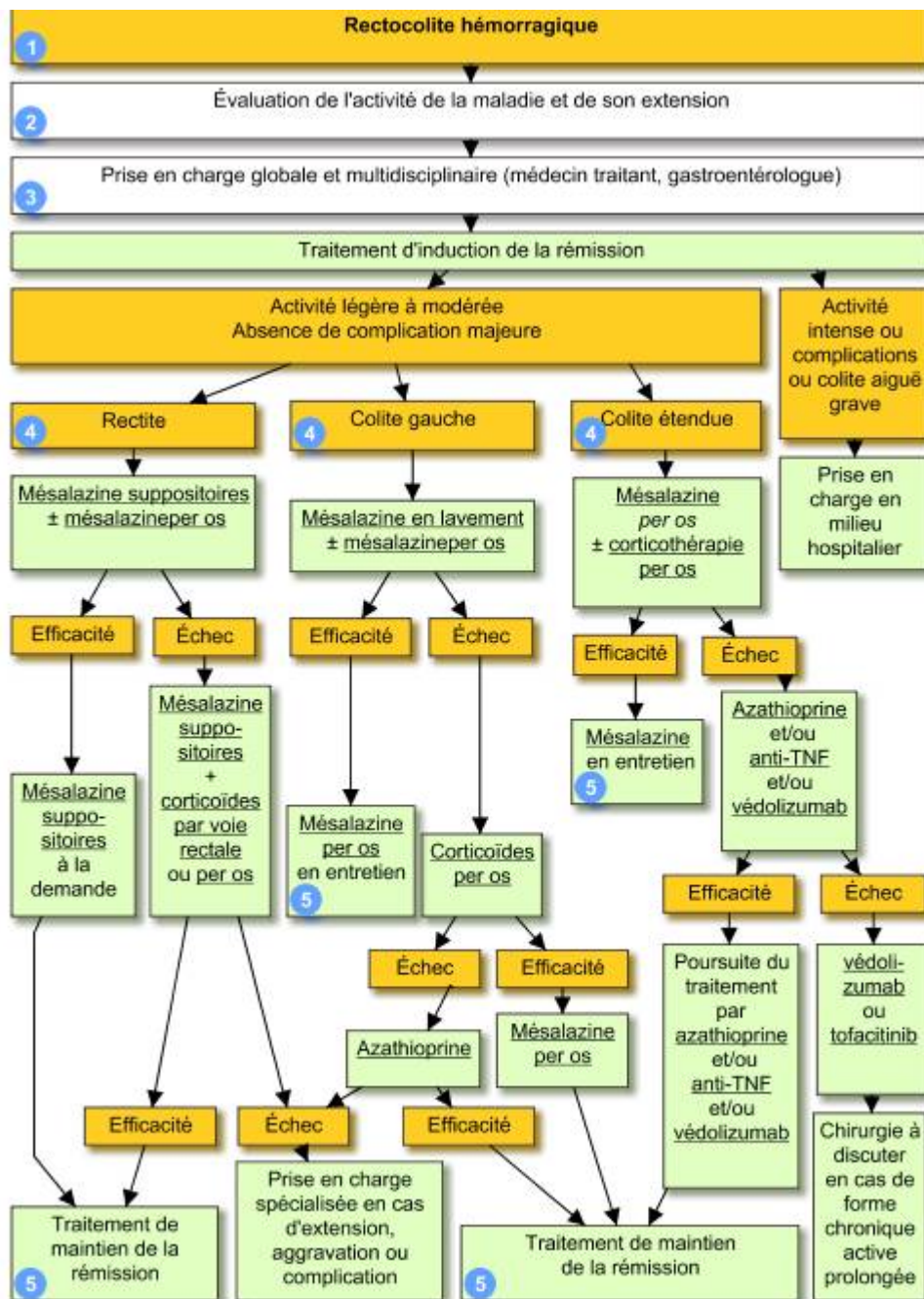


Figure 16: Schéma de traitement de la colite ulcéreuse (156)

L'Organisation mondiale de gastroentérologie a résumé les traitements utilisés en tenant compte du degré de gravité de la maladie. (Figure 3)

Tableau VII : Résumé des différentes formes de la maladie et des traitements médicamenteux (157)

	CU distale	CU étendue	MC
Légère	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	5-ASA topique et per os	Pour atteinte colique seule : sulfasalazine ou autre 5-ASA Métronidazole ou ciprofloxacine pour maladie périnéale BUD pour maladie iléale et/ou côlon droit
Modérée	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	Corticostéroïdes per os 5-ASA topique et per os AZA ou 6-MP Anti-TNF	GCS per os AZA ou 6-MP MTX Anti-TNF
Sévère	5-ASA par voie rectale et per os GCS par voie orale ou intraveineuse CS par voie rectale	Corticostéroïdes i.v. CSA i.v. ou Infliximab i.v.	Corticostéroïdes per os ou i.v. MTX s.c. ou i.m. Infliximab i.v. ou Adalimumab s.c. ou Certolizumab s.c.
Réfractaire ou dépendante aux CS	AZA ou 6-MP ou de préférence anti-TNF ou AZA/6-MP + anti-TNF combinés	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère
Rémission	5-ASA per os ou par voie rectale AZA ou 6-MP per os	5-ASA per os AZA ou 6-MP per os	AZA ou 6-MP ou MTX
Péri-anale			Antibiotiques oraux AZA ou 6-MP Infliximab i.v. Adalimumab s.c.

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; 6-MP, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; BUD, budésonide; CSA, cyclosporine A; CS, corticostéroïdes; i.m., intra-musculaire; i.v., intra-veineuse; MTX, méthotrexate; s.c., sous-cutané; TNF, tumor necrosis factor.

Indépendamment du type de traitement choisi, il existe des indices permettant de qualifier celui-ci d'efficace ou non. Ainsi, dans la maladie de Crohn, le résultat du CDAI est utilisé pour estimer la progression de la maladie. Par exemple, un CDAI en dessous de 150 traduit une rémission de la maladie, un CDAI compris aux alentours de 150 et 220 traduit une activité légère de la maladie, un CDAI compris entre 220 et 450 traduit une activité modeste

de la maladie et un CDAI supérieur à 450 traduit une activité sévère de la maladie. En plus de cela, dans le cas d'une bonne réponse au traitement, on observe une chute de 100 points du CDAI (148,155).

Concernant la RCH, le score de Truelove et Witts est principalement employé pour reconnaître l'activité légère, modérée ou sévère de la RCH (144,156).

La Haute Autorité de Santé a établi ses recommandations en prenant en compte à la fois l'activité de la maladie et ses complications (135).

Les traitements de la poussée de la MC sont à préciser en considérant la siège et surtout la gravité des atteintes(135). Parmi ceux-ci figurent notamment le 5-ASA, les corticoïdes, la prise en charge nutritionnelle, le traitement antibiotique et les anti- TNF en dernière position (141). Quant au traitement préventif qui vise à réduire la fréquence des rechutes et à restreindre la propagation des lésions, le traitement de première ligne est représenté par les immunomodulateurs (Azathioprine ou 6-MP), ensuite par le méthotrexate ou les agents anti-TNF (158).

Pour la CU, la stratégie thérapeutique du patient est aussi à envisager sur la base de son degré de gravité et du siège des lésions. Pour traiter les rechutes de RCH, il faut utiliser en première ligne les dérivés 5-ASA administrés per os ou par voie rectale pour les formes de gravité moyenne, et privilégier la corticothérapie ou un immunomodulateur en cas de forme plus sévère (140). La lutte préventive contre les rechutes lors de la RCH a pour objectif de réduire la fréquence des rechutes mais aussi de minimiser le risque de cancérogénèse que l'on sait présent dans la RCH (141). A cet effet, sont notamment privilégiés en première intention les 5-AAS oraux, qui ont la réputation de réduire le risque de cancérogénèse, et si, devant tout échec de l'azathioprine ou de la 6-MP ou face à une intolérance, le recours aux anti-TNF ou à de nouvelles thérapies est envisagé (158).

Pour traiter les poussées de MICI, il faut toujours privilégier les 5-ASA plutôt que les corticoïdes en raison de leur meilleure tolérance. D'autre part, les corticostéroïdes sont plus efficaces que les 5-ASA mais présentent de nombreux effets secondaires et un potentiel de dépendance. Par conséquent, ils ne sont pas indiqués pour une utilisation prolongée (141).

Pour traiter les poussées de MICI, il faut toujours privilégier les 5-ASA plutôt que les corticoïdes en raison de leur meilleure tolérance. D'autre part, les corticostéroïdes sont plus efficaces que les 5-ASA mais présentent de nombreux effets secondaires et un potentiel de dépendance. Par conséquent, ils ne sont pas indiqués pour une utilisation prolongée (141).

En plus de ces différents traitements, il est recommandé de réaliser des bilans et des analyses sanguines afin de vérifier l'absence de toute carence nutritionnelle et de déterminer si des suppléments en fer, en acide folique ou en vitamines sont indispensables suite à des manques causés par la maladie ou par certains traitements, notamment les corticostéroïdes. Par ailleurs, les répercussions sur le plan psychologique des MICI sur le quotidien des malades sont à prendre en considération et à discuter lors de toute visite (141,158).

5.2.3 Les principales familles thérapeutiques utilisées

La RCH et la MC sont traitées de la même manière. Il existe des aminosalicylés, des corticostéroïdes, des immunomodulateurs, des anticorps monoclonaux anti-TNF, un anticorps anti-intégrine, des antibiotiques et des traitements symptomatiques.

a) Les dérivés aminosalicylés

On distingue quatre Molécules dans cette catégorie : mésalazine, olsalazine, sulfasalazine, para-aminosalicylate de sodium. On y trouve de nombreuses spécialités, présentant des voies d'administration variées, et les doses seront également variables selon qu'il s'agit d'un traitement de fond ou d'un traitement d'entretien. La posologie est à définir en fonction de chaque patient :

Au niveau de la surface de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon, les aminosalicylés pratiquent une activité anti-inflammatoire localisée de façon directe (156). Leur usage est privilégié en première intention au cours des périodes de poussée de la RCH, particulièrement lorsqu'il s'agit de formes légères à modérées où le recours à la voie intra-rectale rend possible une action rapide (135). Ainsi, les suppositoires exercent leur activité à proximité du rectum tandis que les lavements interviennent au niveau du rectum mais également en remontant vers l'angle colique gauche. La voie orale est alors souvent associée aux formes plus extensives (135). Ces médicaments ont en outre une action dans le traitement de prévention des rechutes et la fréquence d'administration devra être déterminée en fonction

de chaque patient (159). En plus de cela, ils auront un véritable impact sur la prévention des lésions néoplasiques coliques (160).

L'effet des dérivés de l'aminosalicylés est davantage débattu dans le cadre de la MC (135). Ils sont employés au cours des manifestations iléo-caecales peu sévères ou des manifestations touchant le côlon droit en cas de mauvaise tolérance ou d'intolérance aux corticostéroïdes. Ces médicaments ne sont généralement pas indiqués en cas de formes sévères ou étendues de la MC (157).

En plus, ces médicaments sont largement répandus car ils sont bien tolérés. Cependant, ils sont susceptibles de causer des événements indésirables à savoir des maux de tête, des allergies, d'une insuffisance rénale, des nausées, des vomissements en début de traitement, et des diarrhées (160).

b) Corticostéroïdes

En fonction de la région atteinte et de la gravité de la pathologie, ces médicaments sont administrés par voie systémique (orale, intraveineuse), mais aussi localement (par voie rectale).

Le traitement par voie orale est couramment pratiqué (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone et dexaméthasone). En cas de crise plus intense, la voie injectable pourra être pratiquée avec la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) et la bétaméthasone (CELESTENE®).

Le calcul de la posologie orale correspond à l'équivalent anti-inflammatoire de la prednisone. De ce fait, la posologie applicable à un adulte correspond à ½ à 1 mg/kg/jour de prednisone ou d'équivalent anti-inflammatoire et chez un enfant, elle correspond à une posologie de 1 à 2 mg/kg/jour sans dépasser 60mg/jour (155).

Pour 5mg de prednisone, les équivalents anti-inflammatoires sont de : 0,75 mg de dexaméthasone- 5mg de prednisolone- 0,75 mg de bétaméthasone- 4 mg de méthylprednisolone.

La voie rectale est utilisable en cas d'atteinte du rectum et du côlon gauche, notamment par les mousses (1x / jour au coucher) ou les lavements (un seul lavement / jour au cours du traitement de la rechute et 4 à 6 / mois dans le cadre d'un entretien).

On peut ajouter les corticostéroïdes oraux à effet localisé. Il s'agit du (budésonide). Ils se présentent sous forme de gélules constituées de granulés gastrorésistants, non solubles dans le milieu gastrique, et qui permettront de relarguer le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant. Elles sont adaptées à la prise en charge des rechutes et au traitement d'entretien de la MC de gravité faible à moyenne (155).

De manière générale, les corticostéroïdes sont des anti-inflammatoires de grande efficacité qui permettent de calmer rapidement les symptômes, en revanche ils présentent le défaut de provoquer de nombreux effets secondaires qui restreignent considérablement leur usage à longue durée.

Ces médicaments risquent en outre de créer une corticodépendance, autrement dit, une baisse ou une réduction trop rapide des doses conduit à une rechute pour certains malades (157). Ces raisons font que les corticostéroïdes sont à réserver aux cas où ils sont indispensables, et lorsque la dépendance aux corticostéroïdes est avérée, il est possible de recourir au budésonide jusqu'à ce que le traitement immunosuppresseur devienne suffisant. Lorsque la rémission est assurée grâce aux corticostéroïdes ou en prévention, il faut réduire progressivement la dose. Cette réduction est effectuée à intervalles de 7 jours par paliers de 10 mg et cela jusqu'à ce que soit réduite de moitié la dose, puis de 5 mg jusqu'à interruption totale du traitement (158,159,161).

Il convient aussi de noter qu'en raison de la chute des défenses immunitaires, il faut éviter de combiner les corticostéroïdes à des vaccins à base de virus vivants comme ceux de la fièvre jaune, de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, de la tuberculose et de la varicelle (161).

Les effets indésirables paraissent multiples et assez souvent rencontrés, principalement en cas de prise au long terme et à des doses fortes :

- **Troubles musculosquelettiques** : faiblesse musculaire, ostéoporose...
- **Troubles neuropsychiques** : insomnie, excitation, euphorie, et convulsions.
- **Troubles digestifs** : hémorragies digestives, ulcérations, pancréatite.

- **Troubles hydro-électrolytiques** : hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension.
- **Troubles cutanés** : purpura, retard de cicatrisation, hypertrichose, acné, ecchymoses, fragilité cutanée.
- **Troubles endocriniens et métaboliques** : surtout le syndrome de Cushing iatrogène, atrophie corticosurrénalienne, bouleversement du métabolisme du glucose, surpoids.
- **Troubles oculaires.**
- **Infections.**

Il est donc recommandé de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D lors d'un traitement de longue durée de manière à prévenir de tels risques. Une ostéodensitométrie est proposée si la durée totale du traitement dépasse 3 mois. Un examen ophtalmologique devra aussi être envisagé lorsque le traitement dure au-delà de 6 mois. Une surveillance hebdomadaire de la glycémie à jeun et de la tension artérielle est recommandée depuis le départ, notamment chez les malades à risque (159). Par ailleurs, lors de perturbations majeures, il est possible de faire appel à un diététicien qui pourra offrir un régime convenable, composé en particulier de substances à faible teneur en sucres à absorption rapide, pauvres en sel et à teneur protéique élevée (155).

En dernier lieu, le traitement corticoïde peut entraîner une insuffisance surrénale, celle-ci pouvant se traduire par une fatigabilité intense, des douleurs au niveau des muscles ou de l'abdomen, et apparaît à son arrêt par le ralentissement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En prévention il faut arrêter progressivement le traitement (156,159,161).

c) Immunomodulateurs

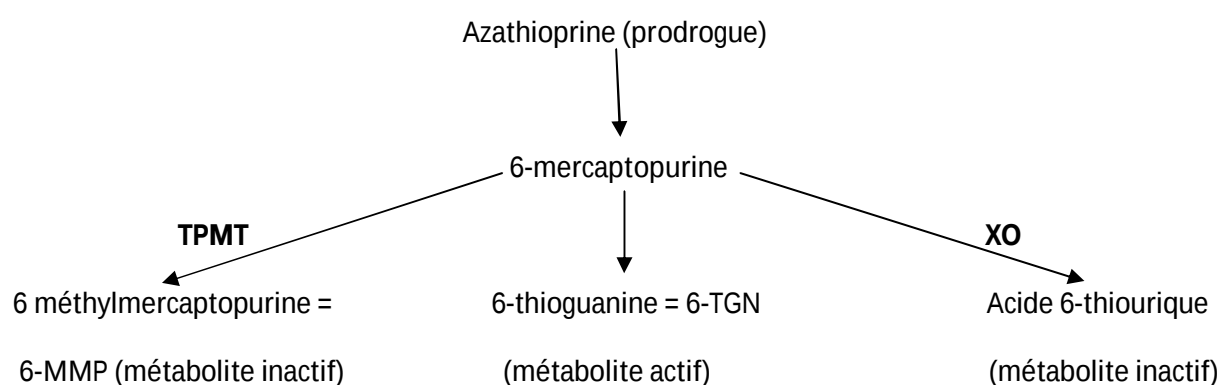
o Thiopurines : Azathioprine (IMUREL®) et 6-mercaptopurine (PURINETHOL®).

Ces médicaments à visée immunosuppressive sont indiqués notamment dans les MICI qui ne répondent pas au traitement par les corticoïdes, dans le cadre du suivi des formes moyennes à graves, à part les abcès. Ils sont davantage prescrits pour la MC que la CU, avec

une indication dans les MICI seulement pour IMUREL® ; et hors AMM, la 6-mercaptopurine est plus rarement prescrite (135). De plus, ils permettent de conserver la rémission obtenue grâce aux corticoïdes, mais sont davantage utilisés à partir des années 2000 du fait qu'ils offrent la capacité de retarder la progression de la MII en donnant un résultat satisfaisant, soit la rémission en évitant les corticoïdes, ou un résultat non satisfaisant, soit la rémission qui a été atteinte grâce à des doses de corticoïdes plus basses que celle de corticodépendance (157,162).

La dose de départ est comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/jour pour l'azathioprine et entre 1 et 1,5 mg/kg/jour pour la 6-mercaptopurine. Il conviendra de procéder à une adaptation de cette dose en tenant compte de la manière dont la réponse clinique et la tolérance hématologique évoluent (159). Il faut également souligner le fait que le temps nécessaire pour agir est approximativement de 3 mois avant qu'une efficacité complète ne soit atteinte, ce qui explique pourquoi ces médicaments ne peuvent pas être employés dans les contextes où il y a urgence (158,163).

Ensuite, pour mieux percevoir le suivi de ces médicaments, ainsi que leurs effets indésirables et leurs éventuelles complications, il est indispensable de bien maîtriser les principales étapes du processus de métabolisation de ces produits. En effet, l'azathioprine étant une prodrogue de la 6-mercaptopurine, elle va être transformée par la suite en 3 métabolites distincts : (163)



XO : Xanthine Oxydase / **TPMT** : Thiopurine Méthyl Transférase

Figure 17 : Figure du métabolisme de l'azathioprine (163)

La TPMT fait l'objet d'un polymorphisme génétique. Ainsi, il existe une mutation chez certaines personnes entraînant un manque total de TPMT, ce qui provoque une hausse de la concentration de 6-TGN, qui rend le produit plus efficace, mais provoque également des effets toxiques sur le plan hématologique à savoir une leucopénie, une myélosuppression et une thrombocytopénie. De manière analogue, la présence d'une activité TPMT élevée induit également une forte élévation du niveau de 6-MMP responsable de la toxicité hépatique.

Il n'est pas conseillé de déterminer l'activité TPMT ou de procéder à un génotypage, mais une telle mesure peut néanmoins s'avérer intéressante. Par ailleurs, la détermination des métabolites permet de mieux apprécier le degré d'inefficacité du traitement. La réalisation de ce dosage est effectuée après une durée de traitement allant jusqu'à 6 mois. Une analyse facile peut être effectuée, laquelle se limite à un dosage du 6-TGN. En cas de faible taux, ceci peut signifier une mauvaise observance du traitement ou une forte action de la TPMT et la dose peut alors être portée à 3mg/kg/jour. Si le taux est normal ou élevé, cela indique une réelle efficacité du traitement. Un dosage de plus en plus complet pourra être effectué avec le ratio des niveaux de 6-MMP et de 6-TGN : (159,163)

Tableau VIII : Rapport entre l'activité de la TPMT par le ratio 6-MMP/6-TGN et l'efficacité du traitement (163)

Rapport 6-MMP/6-TGN	Activité TPMT	Efficacité	Toxicité	Adaptation de posologie
< 3	Faible	Elevée	Médullaire	Diminution de posologie
3 - 35	Très bonne	Bonne	/	/
> 35	Elevée	Faible	Hépatique	Augmentation de la posologie à 3mg/kg/jour

En outre, une autre cause de la hausse du taux de 6-TGN, et par conséquent de la toxicité hématologique, réside dans les interactions médicamenteuses. Premièrement, la combinaison avec le 5-ASA, qui a également une interaction avec la TPMT et peut donc entraîner une forte élévation du taux de 6-TGN. Deuxièmement, il y a une interaction avec l'allopurinol, qui bloque la xanthine oxydase et par conséquent facilite la formation de 6-TGN. A noter toutefois qu'une telle association ne représente pas une contre-indication, mais dont les doses doivent être réduites (159).

De plus, au cours du traitement, ces produits génèrent des effets indésirables variés tels que des nausées et des vomissements en général assez fréquents dès le départ, mais qui ne durent pas longtemps, des réactions immuno-allergiques entre la 2ème et la 8ème semaine après la prise du médicament et notamment des éruptions cutanées, de la fièvre, des douleurs articulaires et des diarrhées, un syndrome grippal. Ils peuvent aussi être responsables de la survenue de pancréatites, expliquant ainsi les raisons de la cessation du traitement et de la suspension permanente de la prise d'Azathioprine ou de 6-MP (159).

Certains autres effets secondaires sont liés à la dose et peuvent être résolus à l'arrêt du traitement : risque d'infections virales, bactériennes et mycosiques, ainsi qu'un plus grand potentiel de syndromes lymphoprolifératifs et de cancers de la peau (à part le mélanome) (156,162).

Comme il existe un certain nombre de risques liés à ces traitements, il est indispensable d'effectuer un bilan de santé avant de commencer un traitement immunosuppresseur. Ainsi, le médecin traitant doit vérifier la présence d'antécédents infectieux, un éventuel risque de tuberculose latente ou active, la réalisation d'un séjour dans un pays tropical ou dans un pays à forte endémie infectieuse, la survenue d'une grossesse, ainsi que toute néoplasie récente constatée depuis moins de 5 ans. Il faut rechercher lors de l'examen physique la présence ou non de signes localisés ou globaux d'infection et effectuer un examen complet des sites infectieux (dentaire, urinaire, cutané et ORL). Il est demandé un bilan biologique qui inclut : NFS, CRP, tests de la fonction hépatique, électrophorèse des protéines sériques, créatinine et ionogramme sanguin, sérologie EBV, CMV et VZV en l'absence de varicelle documentée, sérologie HBV, HCV et VIH, β -HCG si la personne est une femme (164). En cas de doute sur une infection parasitaire, une culture des selles peut être effectuée. Il convient de réaliser une sérologie de la strongyloïdose lorsque le malade est de retour d'une région endémique. Il faut également faire un ECBU dans le cas d'antécédents d'infections urinaires récurrentes. Au final, il est recommandé au médecin de contrôler les vaccinations. En effet, il existe une contre-indication aux vaccins vivants avec ces médicaments (fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, tuberculose et varicelle) (164).

Une fois le traitement par l'AZA ou le 6-MP commencé, il est obligatoire de procéder à des contrôles. Dans un premier temps, le contrôle biologique se fait par une numération formule sanguine (NFS) et plaquettes 1 fois / semaine durant le 1er mois, ensuite 1 fois / mois durant les 3 mois qui suivent, et enfin tous les 3 mois. Il n'est pas indispensable de doser le TPMT, celui-ci pourra être pratiqué lors d'un grave accident, en effet, si le malade souffre d'un déficit du TPMT, il sera corrigé en tenant compte du degré de tolérance hématologique. Si la personne souffre d'un déficit absolu, le traitement devra être stoppé. Le contrôle biologique consiste aussi à faire un bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine) chaque mois et ce pendant 3 mois, et ensuite seulement tous les 3 mois en raison du potentiel risque de cytolysse ou de cholestase. Un suivi clinique est nécessaire en appréciant la tolérance digestive notamment dès le début du traitement. Un contrôle annuel dermatologique et gynécologique doit être également effectué (165).

o Méthotrexate (METHOTREXATE®)

Le méthotrexate est à la fois un agent immunosuppresseur, antimitotique et antifolate qui entrave la synthèse de l'ADN (155). Sa faible biodisponibilité per os fait que la voie orale n'est pas recommandée et que la voie injectable sous-cutanée ou intramusculaire est pratiquée à la dose de 25mg/semaine dans le but de retrouver une rémission initiale, puis la dose est réduite à 15mg/semaine après 3 mois de traitement (157). Parallèlement, pour mieux tolérer le méthotrexate, une cure de 5 mg d'acide folique est associée à un jour le plus souvent autre que celui prévu pour la prise du méthotrexate(injection) (155,157,166).

Celui-ci fait l'objet de prescriptions hors AMM et son emploi reste néanmoins très courant dans les cas de maladie de Crohn essentiellement (159). Toutefois, ce médicament trouve sa place notamment en cas d'échec des autres traitements, dans les atteintes les plus sévères de la maladie, en cas de corticorésistance ou de corticodépendance, dans le cadre de poussée rapide après corticothérapie et suite à l'échec ou aux complications des thiopurines. Néanmoins, il est nécessaire d'attendre plusieurs mois avant d'obtenir une pleine efficacité (166).

Le méthotrexate présente de nombreux effets indésirables et il faut en assurer une surveillance attentive (155). Premièrement, il est contre indiqué au cours de la grossesse du fait de son caractère tératogène. Par ailleurs, une contraception adéquate est indispensable tout au long du traitement qui devra être respecté pendant 3 mois après son arrêt chez les femmes (159). Il peut aussi et surtout entraîner une toxicité hématologique (qui peut apparaître à tout instant au niveau de la production médullaire des 3 lignées sanguines), une toxicité hépatique (aiguë et chronique, il sera alors contre-indiqué dans le cas d'insuffisance hépatique sévère), une toxicité pulmonaire (Ainsi une évaluation devra être réalisée en cas de toux non expliquée), de toxicité rénale, d'allergies et de réactions de type digestif (lésions cutanées, éruptions, urticaire, nausées, diarrhées, ulcérations), ainsi qu'une alopecie, une fatigue et de myalgies (159). La protection contre les rayonnements solaires est nécessaire, vu que le méthotrexate est photosensibilisant.

Il existe une interaction importante entre le méthotrexate et divers autres médicaments susceptibles de potentialiser sa toxicité hématologique, notamment les AINS, l'acide acétylsalicylique à des doses analgésiques ainsi que les sulfamides antibactériens (BACTRIM®). Parallèlement, il arrive qu'il y ait une interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), lesquels viennent amplifier la toxicité du méthotrexate en réduisant sa capacité à être éliminé. Au final, le caractère néphrotoxique du méthotrexate est majoré lorsqu'il est administré conjointement avec des drogues néphrotoxiques (166,167).

Devant ces importants problèmes de toxicité, une évaluation (similaire à celle de l'azathioprine) est nécessaire avant de commencer le traitement, comme pour tous les traitements immunosuppresseurs (164,165).

o Ciclosporine (NEORAL®)

Ce médicament fait partie des immunosuppresseurs, inhibiteurs de la réponse immunitaire médiée par les cellules ainsi qu'inhibiteurs de la calcineurine. Elle permet de freiner la synthèse de l'interleukine 2, qui intervient dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T et dans la production de certaines cytokines pro-inflammatoires (168).

Le médicament est destiné à une utilisation hors AMM dans les crises moyennes de RCH corticorésistante et en cas de crises intenses de RCH qui n'ont pas été résolues par le traitement corticoïde. En ce qui concerne la MC, elle est rarement utilisée ou seulement lorsque les autres traitements ont échoué (168,169).

Le traitement est débuté en milieu hospitalier, par injection intraveineuse en continu réalisée à l'aide d'une seringue électrique, à raison de 2mg/kg/jour durant une période de quelques jours accompagnée d'un contrôle de la ciclosporinémie effectuée au bout de 48 heures du traitement. La concentration devrait être située dans une fourchette de 150 à 250 mg/mL). Un relais est assuré après avec le traitement par voie orale à une dose de 5mg/kg/jour à moduler selon la ciclosporinémie. Le traitement doit être pris à heures fixes, le matin et le soir, et une surveillance stricte doit être observée (156).

Le recours à ce traitement à base de ciclosporine ne dure que le temps de quelques mois visant à contrôler une rechute sévère, mais il ne doit pas être utilisé pour prévenir les rechutes. A cet effet, on associe souvent un traitement par Imurel®, dont l'action est plus lente et qui est indiqué pour empêcher les rechutes (168,169) .

Le traitement par la ciclosporine présente de nombreux effets indésirables qui nécessitent un suivi. Celui-ci est susceptible de causer une hypertension artérielle, qui doit être détectée lors de l'évaluation avant le début du traitement et a surveillée toutes les deux semaines au cours des 2 premiers mois, puis 1 fois par mois. Il peut en outre être en cause dans une insuffisance rénale, de sorte que la créatinine doit être mesurée lors de l'évaluation initiale, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, et ensuite une seule fois par mois. D'autres effets secondaires de la cyclosporine :

- **digestifs** (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales)
- **dermatologique** (acné, hypertrichose, folliculite, hirsutisme)
- **musculaires** (myalgies, crampes musculaires)
- **neurologique** (crises d'épilepsie en cas de surdosage, tremblements, fourmillements)

La ciclosporine pourra aussi être considéré comme responsable d'infections (en particulier si le patient est traité par des corticoïdes ou par Imurel®, un traitement préventif des infections et surtout des infections pulmonaires avec Bactrim® ou des aérosols avec Pentacarinat® peut être associé) (168).

En outre, la ciclosporine représente un substrat du cytochrome 3A4 et de la p-glycoprotéine (169). Ainsi, il y aura donc des interactions avec toutes les substances ayant également une interaction avec ces facteurs et qui pourront entraîner des risques de surdosage et donc d'effets indésirables ou, inversement, aboutir à un sous-dosage de la ciclosporine (169).

Par ailleurs, il est interdit de prendre des médicaments susceptibles d'augmenter la toxicité rénale de la ciclosporine (aminoglycosides, AINS, etc.) et à l'instar de tous les autres immunosuppresseurs, la vaccination à base de virus vivants atténués est contre-indiquée (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, fièvre jaune) (156).

Le bilan initial est identique à celle des thiopurines et du méthotrexate, à savoir la vérification d'antécédents d'infections, de séjours dans des régions tropicales ou des endroits présentant des endémies, la recherche d'une grossesse et une histoire de néoplasie récemment survenue au cours des 5 dernières années (164).

d) Les anti-TNF α

Il s'agit d'une classe de médicaments largement reconnue dans les MICI. Il comprend trois molécules :

+l'**adalimumab** (HUMIRA®), en tant qu'anticorps monoclonal humanisé.

+l'**infliximab** (REMICADE®, REMSIMA®), en tant qu'anticorps monoclonal chimérique,

+ **le golimumab** (SIMPONI®), en tant qu'anticorps monoclonal humanisé.

Leur mode d'action consiste à se lier au TNF α , qui constitue en effet un médiateur de l'inflammation et se trouve en quantité excessive, surtout dans la MC. Par leur capacité à se lier au TNF α , les anti-TNF empêchent à la fois son interaction avec les récepteurs situés au

niveau de la surface de la cellule et la production de diverses autres cytokines pro-inflammatoires ayant notamment un rôle dans la migration leucocytaire (170–172).

Les adalimumab et infliximab sont indiqués dans les formes modérées à graves de la MC et de la RCH de l'adulte qui ne sont pas maîtrisées par la prise de corticostéroïdes ou par des médicaments immunosuppresseurs, ou encore lorsque ceux-ci ne sont pas bien tolérés ou sont contre-indiqués (170). Ils sont aussi indiqués en cas de poussée importante de la MC et la RCH qui n'est pas régulée au moyen de corticostéroïdes, de médicaments immunosuppresseurs et de régimes nutritionnels (171). De même, l'infliximab est aussi indiqué en cas de MC fistulisée et en cas d'insuffisance des traitements conventionnels (immunosuppresseurs, antibiotiques, chirurgie). Le golimumab est uniquement indiqué dans la RCH de gravité moyenne à grave suite à l'échec des divers traitements classiques (immunosuppresseurs, corticostéroïdes). Aucune enquête sur la MC n'a été réalisée (170–172). Il n'y a pas d'étude démontrant la majorité des effets de l'un de ces agents anti-TNF vis-à-vis des autres ; la comparaison avec le placebo donne les mêmes résultats, toutefois il existe davantage de données concernant l'infliximab en particulier dans la RCH, mais cela peut être justifié en raison de la première autorisation de mise sur le marché de cet agent anti-TNF dans les MICI (156) .

Les modes d'utilisation varient selon les molécules :

- **Adalimumab** : Le traitement initial repose sur une injection à la 0e semaine et une autre à la 2e semaine. Il existe deux schémas thérapeutiques envisageables, à savoir une dose de 160 mg la première semaine puis une dose de 80 mg la deuxième semaine, ou une dose de 80 mg la première semaine puis une dose de 40 mg la deuxième semaine. Si le patient a répondu positivement au traitement, un traitement d'entretien sera mis en place avec une injection de 40 mg toutes les 2 semaines. Les injections sont administrées par voie sous-cutanée. Le produit est gardé au réfrigérateur (4°C) et devrait être retiré 30 minutes à une heure environ avant la réalisation de l'injection afin de réduire la douleur (160,171).

- **Infliximab** : Le principe général du traitement est le suivant : le traitement de fond repose sur une perfusion à la 0, 2 et 6e semaine et, en présence d'une bonne réponse clinique au traitement, une perfusion est administrée une fois toutes les 8 semaines. La dose utilisée est

de 5mg/kg et peut être portée à 10mg/kg ou bien l'intervalle de temps entre les deux injections peut être réduit. La perfusion est pratiquée au sein de l'hôpital de jour, par voie intraveineuse. Afin de mieux tolérer le médicament et limiter le risque d'allergie, il est souvent nécessaire d'associer certains médicaments tels que les antihistaminiques et les corticostéroïdes, et de procéder ensuite à un contrôle régulier durant 1 à 2 heures à la suite de chaque perfusion. C'est un médicament destiné à être utilisé en milieu hospitalier (156,158).

A partir de 2015, le brevet de REMICADE® a expiré et trois biosimilaires ont été lancés sur le marché : REMSIMA®, FLIXABI® et INFLECTRA® (170). Néanmoins, en 2013, l'ANSM a diffusé des recommandations. En début de traitement, le choix est libre entre le princeps et les biosimilaires. Toutefois, par mesure de prudence, il est recommandé, chez un patient ayant déjà reçu un traitement par REMICADE®, de maintenir le princeps sans le modifier (160,171,172).

- **Golimumab** : Sur le plan inductif, le traitement se fait par le biais d'une injection sous-cutanée de 200 mg à partir de la semaine 0 et de 100 mg à partir de la semaine 2. Quant au volet d'entretien, une injection est effectuée toutes les 4 semaines et dont la posologie dépend du poids. Pour les personnes de < 80kg, la dose ira de 50mg toutes les 4 semaines et pour les personnes ayant 80kg et +, il s'agira d'une injection de 100mg toutes les 4 semaines. Il faut conserver le médicament au réfrigérateur (4°C) et le ressortir du frigo une demi-heure avant le moment de l'injection (156,160,172).

En revanche, comme dans le cas de tous les traitements immunomodulateurs, il est nécessaire de procéder à un bilan préthérapeutique pour pouvoir restreindre le risque d'infection. Celui-ci est à réaliser de manière encore plus sérieuse avec les anti-TNF qu'avec les thiopurines, le méthotrexate ou la ciclosporine : (164,173)

- En interrogeant le patient, il faudra vérifier s'il y a des antécédents d'infections bactériennes, fongiques ou virales, s'il y a un potentiel relatif de tuberculose latente (il faudra vérifier la vaccination, les séjours en régions endémiques, les échanges avec des personnes atteintes de tuberculose, il faudra faire une intradermoréaction avec le Tubertest®, sinon un test à l'interféron gamma avec Quantiferon® et en cas du moindre signe, une radiographie du thorax est envisageable), voyages dans des pays tropicaux ou dans des zones d'endémie

infectieuse, histoire avec du lupus, gestation, histoire de néoplasie récente datant de moins de 5 ans, histoire de maladies du système nerveux (névrite optique, sclérose en plaques, etc.), histoire d'insuffisance cardiaque. ..), antécédents d'insuffisance cardiaque ou de toute autre affection médicale.), antécédents d'insuffisance cardiaque (164).

- Une éventuelle et indispensable consultation gynécologique (réalisation d'un frottis cervical à la recherche de HPV et/ou de dysplasie) ainsi qu'un check-up dermatologique (mise en évidence au moindre doute de cancers cutanés) sont également indispensables (173).

- Bilan biologique : CRP, Hémogramme, électrophorèse de protides sériques, bilan de fonctionnement hépatique (à savoir transaminases), créatinémie et ionogramme sanguin, sérologie CMV, EBV, VZV en cas d'absence de varicelle avérée, HCV, HBV et VIH, β -HCG si c'est une femme. Il est également essentiel de réaliser un dépistage des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN natif car il peut exister un certain risque de maladie auto-immune, notamment de lupus, avec les médicaments anti-TNF (173).

- L'examen physique, les sites infectieux potentiels sont à repérer (164).

- Contrôle vaccinal, des rappels sont à effectuer si nécessaire et, tout comme les traitements immunomodulateurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant le traitement (173).

A cet effet et en collaboration avec le SNFGE, le GETAID a élaboré une check-list avant la mise en place d'un traitement anti-TNF reprenant l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus. (Annexes 3 et 4)

Il existe un large éventail d'effets indésirables liés aux agents anti-TNF :

- Une immunisation envers le traitement : celle-ci est encore plus fréquente dans le cas de l'infliximab, ce dernier étant un anticorps monoclonal chimérique. Cette immunisation peut être un phénomène sans conséquence, cependant elle peut également réduire l'efficacité du traitement, ce qui explique qu'un traitement immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate) soit combiné dans le but de réduire ce risque, mais il ne le supprime pas (156,157).

-Risque d'Infections : réactivation des infections latentes (notamment la tuberculose), infections ORL, infections urinaires, ou encore infections dites opportunistes du fait de la chute des mécanismes de défense immunitaire (listériose, histoplasmosse, hépatite B, etc.), sachant que de tels risques sont amplifiés en présence d'un traitement immunosuppresseur ou corticoïde. Le malade qui présente de la fièvre devra donc être extrêmement prudent et il doit informer son médecin (165,171,172).

-Manifestations localisées au site d'injection (passagères) (157)

-Une réaction d'allergie survenant lors de la perfusion de l'infliximab et qui exige que l'on procède à l'injection à l'hôpital et que l'on surveille le patient pendant une à deux heures après la perfusion (156).

-La déshydratation (165)

-Troubles sanguins et électrolytiques : hyperlipidémie, leucopénie, hypokaliémie, élévation des transaminases, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypocalcémie, hyperglycémie, hypernatrémie (171) .

-Insuffisance cardiaque allant jusqu'à être sévère, syncope, tachycardie et arythmies (170).

-il existe une très légère élévation du risque de survenue de tumeurs malignes sous traitement par les anti-TNF, en particulier de lymphomes (172).

-Effets indésirables dermatologiques : urticaire, dermatite, prurit (171,172).

-Affection du système nerveux : troubles démyélinisants (par exemple sclérose en plaques etc.), neuropathies périphériques, paresthésie (170,171).

-troubles digestifs : nausées, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, vomissements, saignements digestifs (165) .

e) Anti-intégrines : (Vedolizumab) ENTYVIO®

Le produit à base d'anticorps monoclonal humanisé est destiné à traiter les crises de forme moyenne à grave survenant chez les adultes ayant une MC ou une RCH et échappant à tout contrôle thérapeutique classique (corticostéroïdes, immunosuppresseurs) et/ou anti-TNF, ou lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou intolérants (156).

Ce médicament a pour but d'inhiber l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ dont les cellules T sont porteuses dans l'intestin et par conséquent il empêche l'adhésion des lymphocytes à la molécule d'adhésion cellulaire d'adressage mucosal-1 (MadCAM-1) qui est présente dans les cellules de l'endothélium digestif. Cette dernière intervient dans la migration des cellules T au niveau du tractus gastro-intestinal, un phénomène essentiel dans les MII, qui provoque une inflammation intense et provoque une poussée.(172)

Le vedolizumab est injecté par perfusion intraveineuse de 30 minutes à l'hôpital et un suivi doit être assuré 1 à 2 heures plus tard (172). Il est administré à raison de 300 mg aux semaines 0, 2 et 6, suivi de 300 mg en perfusion à intervalle de huit semaines. Le traitement est exclusivement à usage hospitalier et n'est prescrit que par des spécialistes, notamment des gastro-entérologues (174).

À l'instar des différents immunosuppresseurs, il est indispensable de suivre les précautions d'emploi et de réaliser un bilan initial. En général Les critères appliqués sont les mêmes que ceux utilisés pour les anti-TNF. GETAID a aussi préparé une check-list des évaluations à effectuer et des procédures à suivre. (Annexes 5 et 6) (164,172,175).

Après le début du vedolizumab, une surveillance est impérative, y compris la surveillance des effets indésirables : (157)

- Immunisation contre le vedolizumab : développement d'anticorps anti-vedolizumab susceptibles de réduire par la suite son efficacité (172).

- De manière très courante, sont observés des céphalées, des arthralgies et une rhinopharyngite (172).

- Il apparaît en effet que le danger de cancer est identique à celui des patients atteints de MICI non traités par le vedolizumab (174).

- Manifestations localisées au site d'injection (passagères) (174).

- Infections : La réactivation d'infections latentes (dont la tuberculose) est toujours possible et des infections ORL et bronchiques ont été fréquemment observées. A titre de prudence, il est recommandé d'effectuer des mesures de dépistage au même titre que pour les anti-TNF. Par ailleurs, il est recommandé en cas de tuberculose, de listériose et d'infections

opportunistes telles que la leucoencéphalite multifocale progressive de ne pas utiliser le traitement (172,174).

- Le vedolizumab peut engendrer des sueurs nocturnes, un prurit, un eczéma, ou de l'acné. Une faiblesse musculaire, Des spasmes musculaires, une fatigue et des douleurs dans les extrémités sont parfois observés pendant le traitement (174).

f) L'Ustekinumab (STELARA®)

Ce médicament bénéficie du statut UTR pour le traitement de la MC active de type moyen à grave chez les adultes qui n'ont pas répondu à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedolizumab ou qui ne supportent pas ou ont une contre-indication à ces traitements. L'ustekinumab en revanche n'a pas fait l'objet d'études dans la RCH (176).

Ce médicament est un anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23. Il se fixe au niveau de la sous-unité p40 qui caractérise l'interleukine 12 et l'interleukine 23. Il prévient ainsi la fixation de ces dernières aux cellules immunitaires et bloque la voie des cytokines Th1 et Th17 (177).

Quant au mode d'utilisation, le traitement se fait d'abord à l'hôpital par voie intraveineuse et la dose dépend du poids. Pour les patients pesant moins de 55 kg, la dose est de 260mg, elle remonte à 390mg pour les gens pesants entre 55 et 85 kilos et à 520mg pour ceux dépassant 85 kilos. Pour le traitement d'entretien, la voie sous-cutanée est utilisée et consiste en une injection de 90mg toutes les huit à douze semaines. Le produit est à garder au frigo à 2-8°C et à sortir 30 minutes avant son administration (176,177).

Ces précautions d'emploi sont similaires à celles des anti-TNF ou du vedolizumab et un suivi des effets secondaires sera également nécessaire (176,177).

5.3 La chirurgie

Dans ce contexte, il convient de privilégier le recours à la chirurgie pour les malades réfractaires à un traitement médical ou en cas de circonstances compliquées, notamment de coliques (135).

La chirurgie est utilisée dans la MC chez 70 à 75 % des patients pour atténuer les symptômes si le traitement échoue ou pour remédier à certaines complications comme les abcès, les occlusions ou la péritonite (140). Après une intervention chirurgicale, il est habituel d'observer des rechutes de la MC, mais celle-ci peut néanmoins aboutir à une rémission à long terme chez certains patients (157). Cela est particulièrement vrai si un traitement à l'azathioprine ou au métronidazole est mis en place en période post-chirurgicale pour une durée au moins égale à trois mois, car il a été démontré que cela réduisait ainsi le risque de rechute (132,178).

Pour la RCH, les interventions chirurgicales touchent 25 à 30% des malades qui ont échoué dans leur traitement ou qui présentent des complications de la maladie (140) .

Si le recours à la chirurgie semble indispensable, la colectomie sera toujours totale, même lorsque l'ensemble du côlon n'est pas touché. Ce geste est le plus couramment associé à une proctectomie et à la mise en place d'une anastomose iléo-anale avec réservoir, une poche iléale (132). Une anastomose iléo-rectale sera éventuellement réalisée là où le rectum est faiblement inflammatoire mais où le risque de néoplasie est élevé, d'où la nécessité d'une surveillance régulière.

Dans la CU, l'anastomose iléo-anale en principe devrait permettre de guérir la pathologie et pourtant cette dernière est assez souvent le site de complications qui se traduit par une inflammation du réservoir iléal et l'apparition d'une pochite qui se manifeste par des douleurs rectales des rectorragies, de la diarrhée, de la fièvre. Cela peut conduire à une iléostomie permanente (156).

En cas de MC, une intervention chirurgicale est parfois nécessaire pour évacuer les abcès, pour effectuer des résections segmentaires. De plus, il est également possible de procéder à des anastomoses iléo-rectales ou iléo-coloniques, à des iléostomies ou colostomies temporaires en présence de fistules périanales graves (156,157).



Place du microbiote intestinal dans les MICI



III. Place du microbiote intestinal dans les MICI

Les MICI sont définies comme une réaction immunitaire trop exagérée, chez des patients génétiquement prédisposés, envers le microbiote intestinal.

Plusieurs preuves scientifiques ont tenté à expliquer l'implication de ce microbiote intestinal que ce soit dans l'induction de l'inflammation des MICI ou dans son entretien. On note à titre d'exemple la survenue des MICI lors d'une diarrhée post-antibiotique, ou d'une infection intestinale.

Cependant, la physiopathologie des MICI et la successivité des événements de celle-ci n'a pas encore été très bien expliqué et clarifié. Donc pour l'instant on ne peut qu'établir le lien entre les MICI et le microbiote, en exploitant les données actuelles.

1. La flore intestinale et le phénotype des MICI : un faisceau de présomptions

1.1 Les témoignages expérimentaux sur l'accusation du microbiote intestinal dans les MICI

L'étude sur les **gnotobiotiques** (sont **des modèles animaux de colite**), montre le rôle et l'implication de la flore intestinale dans la physiopathologie des MICI. En effet, chez ces modèles animaux, on produit quelques symptômes et mécanismes physiopathologiques qu'il faut étudier chez l'homme, soit par modifications génétiques de ces animaux ; généralement « knock-out » ((KO)) ou bien l'induction de la colite en utilisant des agents chimiques ou des cellules inflammatoires activées. L'induction d'une colite aigue ou chronique de nature transmurale avec les modèles KO pour « le gène codant IL-10 » aide généralement à expliquer le rôle des participants dans la physiopathologie de la colite. Pour les études étiologiques des MICI, on ne peut pas utiliser ces modèles génétiques de colite. L'ajout de DSS dans l'eau des rongeurs sur une période de 7 j permet d'obtenir une colite dont le phénotype est plus ressemblant à la RCH que la MC. Ce modèle est appelé « modèle DSS », il permet d'étudier une colite aigue. Lorsque on a recours à une alternance eau-DSS on induit une colite chronique. Pour ce modèle, les animaux cultivés en milieu stérile n'ont pas pu

développer une colite, d'où l'implication du microbiote intestinal dans la survenue de cette dernière. Pour l'étude du rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie des MICI et plus précisément en ce qui concerne la rupture de tolérance au microbiote, on utilise des modèles immunologiques avec une colite th1 transmurale dont le phénotype est proche de la MC. Ainsi ces modèles sont obtenus par transfert de cellule T à des souris SCID (sont des Souris immunodéficientes). Ces cellules permettent l'activation lymphocytaire (expriment fortement CD45)(179).

Les gnotobiotiques sont des animaux dits axéniques, qu'on obtient par un conditionnement dans un milieu stérile dans lequel on peut introduire des bactéries connues ou bien une flore complexe (issue d'un échantillon fécal). Ces modèles gnotobiotiques permettent d'étudier le microbiote intestinal à savoir :

- + étudier l'influence de toxiques, de quelques souches bactériennes, et le régime alimentaires sur le microbiote introduit lors de l'élevage de ces animaux notamment sur le microbiote humain.
- + révéler les liens entre l'hôte et le microbiote (surtout que la flore inoculée est préalablement connue).

Malgré que l'ensemble de ces modèles tentent à expliquer et à évaluer le rôle et l'implication du microbiote dans la physiopathologie des MICI, la différence de la physiologie intestinale entre ces modèles et celle de l'homme est un défi qui revient toujours(180).

Dans la majorité de ces modèles, le microbiote est indispensable pour induire une colite (KO pour IL10 et IL-2 / DSS). Ces études ont mené aussi à un constat très important, qui est l'existence d'un lien entre les espèces inoculées et le phénotype de l'entérocolite (cytokines sécrétées, l'endroit de l'inflammation). Citant à titre d'exemple ; chez les modèles KO pour le gène de l'IL-10, et selon la bactérie inoculée ils peuvent développer une colite distale (avec *Enterococcus faecalis*) ou bien une colite proximale (avec *Escherichia coli*).

Finalement, ces études ont également montré que le transfert d'une flore intestinale d'un animale souffrant d'une inflammation intestinale (colite) à un autre sain, permet aussi le

transmet de cette inflammation au receveur. Ce qui nous envoie vers le concept de **flore colitogène**.

+ Les souris KO pour le gène IL-22 sont caractérisées par une diminution de la sécrétion de mucus et de quelques peptides antimicrobiens, chose qui rend ces rongeurs encore plus sensibles au DSS. L'inoculation de la flore fécale de ce modèle à des souris saines, rend ces dernières très sensibles au DSS.

+ l'inflammation intestinale peut être transmise à partir des souris TURC (modèle avec colite de type RCH) à des souris sauvages(181,182).

1.2 Le microbiote dans la clinique des MICI

Les MICI se localisent essentiellement dans les zones les plus concentrées en matière de micro-organismes du corps, à savoir l'iléon distal et le colon. La sérologie des patients, constitue la preuve clinique de l'implication du microbiote dans les MICI. En effet, chez les patients MICI, on assiste à la présence des lymphocytes immuno-réactifs dirigés contre plusieurs espèces fongiques et bactériennes :

- 50 % des patients souffrants de MC possèdent une sérologie positive pour :

+ *Saccharomyces cerevisiae* ou *Candida albicans* (pASCA)

+ *Pseudomonas fluorescens* (I2)

+ *Escherichia coli* (OmpC)

+ *Thermotoga*, *Clostridium spp*,

+ *Butyrivibrio* (CBir1)

- Pour 80 % de ces patients la gravité de leur maladie était corrélée à la sérologie de ces micro-organismes.

- Des auto-anticorps développés par des patients RCH dirigés contre les protéases des monocytes et des polynucléaires neutrophiles (pANCA), ils réagissent aussi contre les bactéries entériques(183,184).

De même, l'absence de rechute lors de la résection de l'iléon terminal (avec iléostomie), défend l'implication du microbiote dans les MICI, car la création d'une anastomose (connexion entre les parties saines de l'intestin) nous envoie vers des rechutes post-opératoire(181).

1.3. MICI et dysbiose

L'analyse de la composition bactérienne des patients MICI dévoile la dysbiose. En effet, des changements au niveau de différents *phyla* sont observés aussi bien au niveau du microbiote fécal, qu'au niveau du microbiote associé au muqueuse des malades. La figure 22 montre le lien entre la dysbiose et les MICI.

D'abord, en comparant les patients sains à ceux MICI, ces derniers possèdent **une concentration bactérienne dans l'intestin beaucoup plus importante**. Cette augmentation est localisée et s'écarte d'un patients MC et un autre RCH. Cette concentration bactérienne est importante principalement dans l'iléon mais aussi dans le rectum et le caecum des patients MC(185).

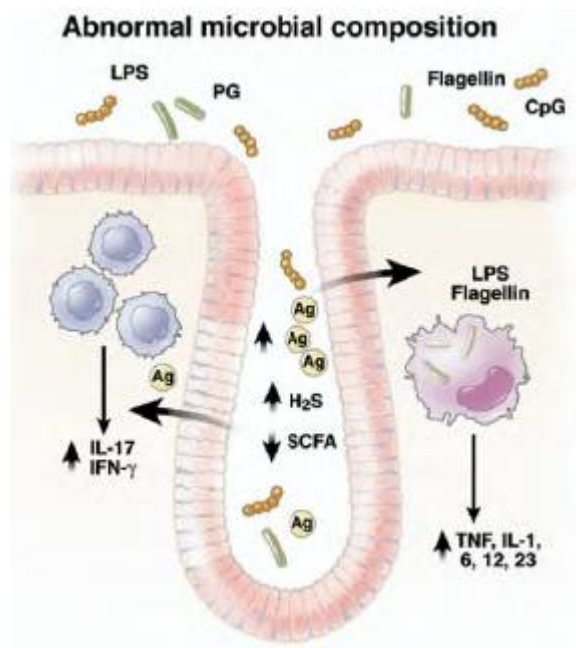


Figure 18: mécanisme de l'implication de la dysbiose dans la physiopathologie des MICI(184).

SCFA=AGCC

Les perturbations métaboliques à savoir la diminution de produits protecteurs et immun-régulateurs au niveau de la barrière intestinale (AGCC), constituent des conséquences de la dysbiose.

La stimulation exagérée de l'immunité intestinale peut être due à la présence d'un taux important d'antigènes à la barrière intestinale, ce taux est corrélé à celui de bactéries présentes.

En outre, on assiste chez les malades à **une redistribution du microbiote intestinal**, la chose qui est visible au niveau tissulaire (augmentation des bactéries au sein de la muqueuse, et les cryptes intestinales sont fortement colonisées). Au cours de la RCH, un appauvrissement de la présence des bifidobactéries et des lactobacilles a été observé au niveau du mucus(181,186).

D'autre part, le changement dans la composition du microbiote des patients MICI est accompagné **d'une réduction de la biodiversité** de plusieurs *phyla*. Les zones inflammatoires intestinales sont les plus concernées par cette baisse. Ainsi le microbiote fécal des patients MC présente les variations ci-dessous :

- Présence de 30 % de **bactéries inhabituelles**.
- Augmentation des *Enterobacter* ;
- Diminution des *Lactobacilli* et *Bifidobacteria* ;
- Diminution de la diversité des *Firmicutes* (dont *Faecalibacterium prausnitzii* appartenant au groupe de *Clostridium leptum*).

La dysbiose touche également le microbiote associé à la muqueuse des patients MC. Cependant, elle n'est pas localisée puisqu'elle touche les parties saines et les zones inflammatoires. Ainsi ce microbiote intestinal présente les caractéristiques suivantes :

- Augmentation de la colonisation de l'iléon par les entérobactéries (*Escherichia coli* entéro-adhérentes / 36,4% des patients MC).
- Augmentation de la colonisation du rectum et du colon par des souches *Escherichia coli* virulentes (des groupe B2+D).

- Diminution de la biodiversité du microbiote dans son globalité avec réduction du *phylum* des *Firmicutes* (53% des patients MC ont une réduction importante de *Faecalibacterium prausnitzii* et de du sous-groupe des *Lachnospiraceae*)(181).

De plus le microbiote intestinal des patients MC en rémission est distinct dans sa composition à celui des patients en rechute malgré la résection iléale. Pour les patients en rémission il est comparable à celui de patients contrôles, par contre chez les patients en rechute il est caractérisé par une élévation des *Protéobacteria* et des *Rhodobacteriaceae* / une diminution *Erysipelotrichaceae* et *Lachnospiraceae* / **une instabilité dans le temps de ce microbiote**. Donc en fonction de la gravité de cette dysbiose et de son instabilité on peut établir le pronostic post-chirurgical de l'évolution de la maladie(187).

La dysbiose concerne également les patients RCH il caractérise le microbiote associé à la muqueuse et le microbiote fécal. Le microbiote fécal des patients RCH est colonisé par des bactéries inhabituelles (comme nous l'avons vu aussi pour le microbiote fécal des patients MC). Lors de cette dysbiose on a :

- Une augmentation des entérobactéries (*Escherichia coli* entéroadhérantes)
- Une diminution des *Firmicutes* (groupe *Clostridium coccoides* et *Lactobacilli*)

Pour le microbiote associé à la muqueuse, la dysbiose touche que les zones inflammatoires de l'intestin ; donc **une dysbiose localisée**. Lors de cette dysbiose on a :

- Une augmentation des entérobactéries (*Escherichia coli* B2+D pathogènes)
- Une réduction des *Firmicutes* (groupe de *Clostridium coccoides*)
- Une diminution des *Bifidobacteria* (181).

Les patients RCH en rechute présentent un microbiote distinct de celui des patients en rémission. En effet, il y a une diminution très importante de *Faecalobacterium prausnitzii* et l'absence de quelques souches de *Lactobacilli* (*Lactobacillus pediococcus acidilactici*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus manihotivorans*) dans leur microbiote fécal(186,188,189).

Le microbiote intestinal exerce **des fonctions métaboliques**, la mesure de celles-ci permet d'apprécier la dysbiose. Ainsi ces fonctions sont altérées chez les patients RCH en rechute, avec effondrement intestinale en AGCC (Acétate, butyrate). En revanche les patients RCH en rémission possèdent un métabolisme similaire à celui des patients sains.

En effet, le butyrate est produit par un certain nombre de bactéries qui sont diminuées au cours de la RCH, et surtout chez les patients en rechute (groupe des *Clostridium leptum*, *Faecalobacterium prausnitzii*, *Roseburia spp*). Le métabolisme de la phénylalanine ou encore des acides biliaires sont également altérés chez ces patients RCH en rechute. L'acide desoxycholique est un acide biliaire secondaire dont la concentration colique, chez ces patients, est augmentée (toxicité colique), ce qui est peut-être due à une augmentation de *Clostridiaceae* et *Eubacterium* au niveau luminal. Lors de la RCH la production de phénol (produit de métabolisme des acides aminés aromatiques) exige l'implication de bactéries de genres *Bacteroides* et *Clostridium* dont l'augmentation intestinale chez les patients RCH peut conduire à une toxicité intestinale des phénols(186,190).

En outre la sévérité des MICI est probablement liée au changement de la quantité de quelques souches bactériennes, ainsi la sévérité de la maladie est inversement corrélée à la diminution de *Faecalobacterium prausnitzii* et *Roseburia hominis*(190).

Pour finir, les changements métaboliques peuvent influencer le microbiote intestinal (pH, substrat...). Chez les patients RCH en rechute, le nombre de *Clostridium coccooides* (une bactérie productrice de butyrate) est effondré au niveau de leur mucus. Pour générer le butyrate *Clostridium coccooides* utilise le lactate produit par les *Lactobacilli*. La baisse de *Clostridium coccooides* implique une baisse de *Lactobacilli* et une augmentation de *Roseburia* par un équilibrage de l'homéostasie (*Roseburia* normalement moins présente en présence de lactate). C'est un lien métabolique entre *Clostridium coccooides* et *Lactobacilli*(186).

Actuellement, n'existe aucun lien clair de cause ou de conséquence entre la dysbiose et l'inflammation observée dans les MICI.

1.4 Microorganismes candidats

L'envahissement de notre microbiote par des bactéries dites délétères à l'homéostasie ou l'impact de ces pathogènes est une hypothèse possible du commencement et de l'entretien de l'inflammation lors des MICI, car :

- 1- Certaines infections intestinales se compare aux MICI en termes de physiopathologie ($\uparrow$ cytokines, immunité innée, $\uparrow$ de bactéries dans la muqueuse) (**Figure 23**).
- 2- Les MICI sont souvent précédé d'une diarrhée post-antibiotique ou des circonstances de gastroentérite (exemple : in vitro *Clostridium difficile* permet une réactivation de MC quiescente)(184).

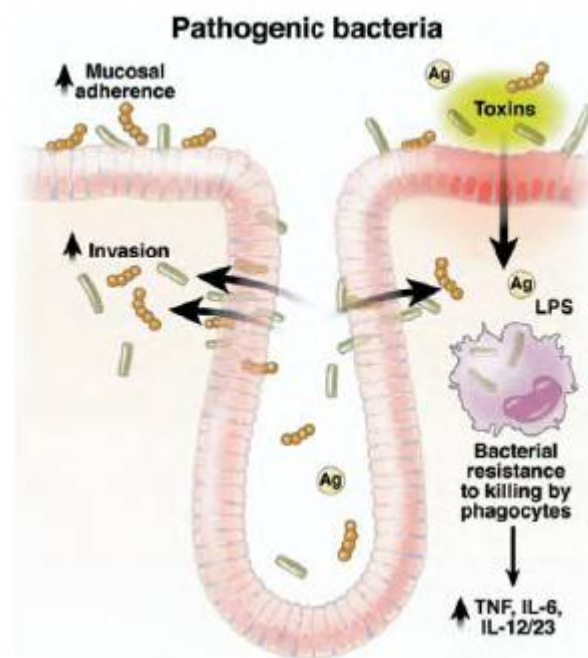


Figure 19: Mécanisme de l'accusation des agents pathogènes dans la physiopathologie des MICI(184).

Pour permettre leur survie et leur invasion au niveau de la muqueuse intestinale, les micro-organismes instaurent des dispositifs (toxines et facteurs de virulence) qui contribuent à une réponse inflammatoire, éventuellement à l'origine de l'inflammation des MICI (Phagocytose, immunité acquise, cytokines).

-*Mycobacterium paratuberculosis* (MAP) : est un micro-organisme résistant à des conditions extrême comme la pasteurisation, de ce fait il est retrouvé dans les produits laitiers et la viande (notre alimentation). Le MAP est l'un des micro-organismes suspectés dans les MICI et retrouvé également dans la maladie de johne (maladie touchant le bétail). L'infection de par MAP (pour le bétail) débute par une phase de latence permettant l'installation d'une immunité protectrice dont la rupture a une répercussion clinique pour ces animaux. Vers les années 1980, une hypothèse du lien entre la MC et le MAP a été proposée suite à l'isolement de ce pathogène chez les patients MC ainsi que la ressemblance histologique et clinique. Par la technique de PCR, la séquence d'insertion IS900 de MAP a été détectée chez : - 5% de patients contrôles.

- 2% de patients RCH.

- 52% de patients MC(191,192).

Les arguments pour et contre cette hypothèse sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau IX: résumé des arguments pour et contre l'hypothèse de l'accusation de MAP dans la MC(9).

Contre	Pour
-La maladie de johne et la MC n'ont pas même évolution et réponse thérapeutique. -La transmission de MAP entre les bétails infectés et l'homme n'a pas été prouvée. -Au cours d'un traitement immunosuppresseur, ou d'une infection par le VIH pas de complication de MC. -L'immunité cellulaire contre MAP est absente chez les patients MC. -Le marquage immunohistochimique ne dévoile pas le MAP. -La détection de MAP est très variable chez les patients MC.	-MAP est détectable dans le lait maternel (par technique de PCR ou la culture). -Au cours de la MC, la réponse sérologique aux MAP est élevée. -les prélèvements sanguins des patients MC permet une culture positive de MAP. - MAP est détectable par PCR, et par la culture dans les biopsies des patients MC. -Notre alimentation contient de MAP (Eau, viande, et lait). -La maladie de johne et la MC possèdent les mêmes caractères pathologiques et clinique.

En plus, l'autophagie (défectueuse chez les patients MC) est indispensable pour inhiber le MAP au sein des macrophages. L'IL-23 a un rôle primordial dans la physiopathologie de MC et l'infection à MAP également. Tous ces constats renforcent l'idée du lien entre MAP et MC(193,194).

En revanche, les anti-TNF α qui sont contre indiqués en cas de tuberculose latente ont montré une très bonne efficacité dans la MC, chose qui confronte cette relation de causalité(194).

Le lien de causalité entre MAP et MC n'est pas éliminé même s'il n'est pas établi. Ainsi chez certains patients ce lien est confirmé. L'impact de MAP que ce soit dans l'entretien de l'inflammation ou de son amplification n'est pas exclu.

***Escherichia coli* adhérent-invasif (AIEC)** : son identification est le résultat des observations sur le microbiote isolé au niveau iliaque chez les patients MC. Ainsi ce microbiote se distingue par rapport à celui des contrôles par une adhérence cellulaire importante. LF82 est une souche d'AIEC présente dans l'iléon de patients MC. Un lien possible entre AIEC et MC est donc souligné.

En effet, certaines propriétés inflammatoires intestinales de la MC sont similaires à quelques bases physiopathologiques d'AIEC (**Figure 24**). CEACAM6 est une protéine extracellulaire surexprimée dans l'épithélium intestinal des patients MC (33%), permettant à l'AIEC d'y adhérer grâce à des pili, il s'est avéré selon des données in vitro qu'elle est up-régulée par IFN γ , TNF α (cytokines pro inflammatoires). Lorsqu'elle est phagocytée, AIEC stimule la libération de TNF α suite à sa réplication au niveau des vacuoles macrophagiques. La liaison de la protéine GP2 des cellules M à LPF d'AIEC permet à cette bactérie l'accès à la lamina propria. Ainsi l'activation de la réponse immunitaire et apparition d'ulcérations de l'épithélium(195).

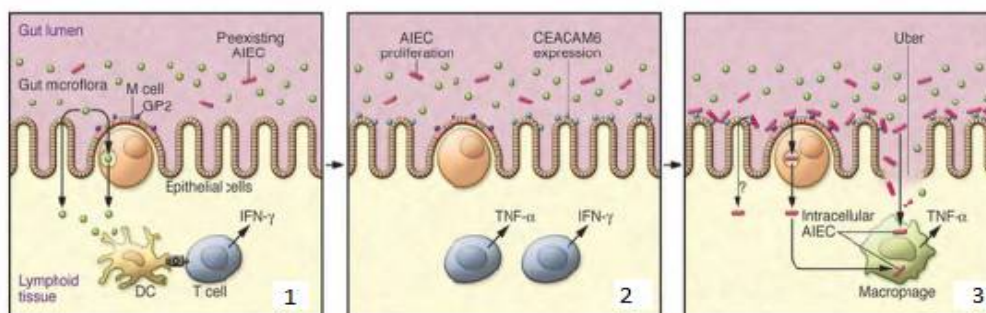


Figure 20: Accusation d'AIEC dans la physiopathologie de MC(195).

1- La flore intestinale des patients MC contient AIEC.

2-Multiplication des AIEC et expression de CEACAM6

3-Présence d'AIEC dans la muqueuse →phagocytose →libération de $TNF\alpha$.

La présence d'AIEC n'est pas corrélée au degré de l'inflammation intestinale de certains patients. Cependant le lien de causalité n'est pas éliminé. Chez les patients MC, **l'émergence de tels pathogènes** (due à l'altération de la fonction antibactérienne) et **l'up-régulation de CEACAM6**, renforce l'hypothèse de l'accusation d'AIEC dans les MICI en tant qu'agent amplificateur de l'inflammation(195–197).

2 Le microbiote intestinal et la physiopathologie des MICI

2.1 La détérioration de la barrière épithéliale

La barrière intestinale est protégée par des peptides antimicrobiens et le mucus, leur production est régulée par le système immunitaire et le microbiote intestinal. La perturbation de la perméabilité de cette barrière par l'atteinte d'un ou des deux systèmes aide les microorganismes d'accéder à la muqueuse (**Figure 25**).

La perméabilité de la barrière intestinale est perturbée par la mise en œuvre de structures par plusieurs microorganismes (commensaux et / ou pathogènes). Ces microorganismes utilisent leur flagelle pour adhérer aux cellules épithéliales, traverser la couche de mucus, et ainsi l'activation immunitaire(198).

Au cours des MICI, la couche de mucus se trouve très fine et envahie par de nombreuses bactéries ce qui favorise sa dégradation et donc l'altération de la perméabilité épithéliale. La maturation de mucus nécessite l'intervention des protéases bactériennes. Les selles et les résections dérivées des patients MICI présentent une élévation de l'activité protéasique ; (probablement due aux protéases de la flore intestinale et de l'hôte)(199).

Lors des MICI, grâce à leur activité mucolytique, les protéases d'un grand nombre de *Ruminococcus spp* dégradent le mucus. La dysbiose favorise l'émergence de ces pathogènes(200).

En outre, la production de mucus est influencée par certains microorganismes :

- 1- *Lactobacillus plantarum* : ↑ de l'expression de l'ARNm de MUC2 (suite à L'adhérence d'AIEC).
- 2- *Helicobacter pylori* : inhibition des enzymes de la synthèse de mucus
↓ de l'exocytose de mucines(201).

Helicobacter pylori perturbe également la structure de mucus en modifiant le pH, l'élasticité du gel diminue. Donc exposition de l'épithélium à certains microorganismes. De plus, certains pathogènes (exemple : *Salmonella typhimurium* et rotavirus) évitent cette couche de mucus et pénètrent dans la muqueuse à travers les cellules M(198).

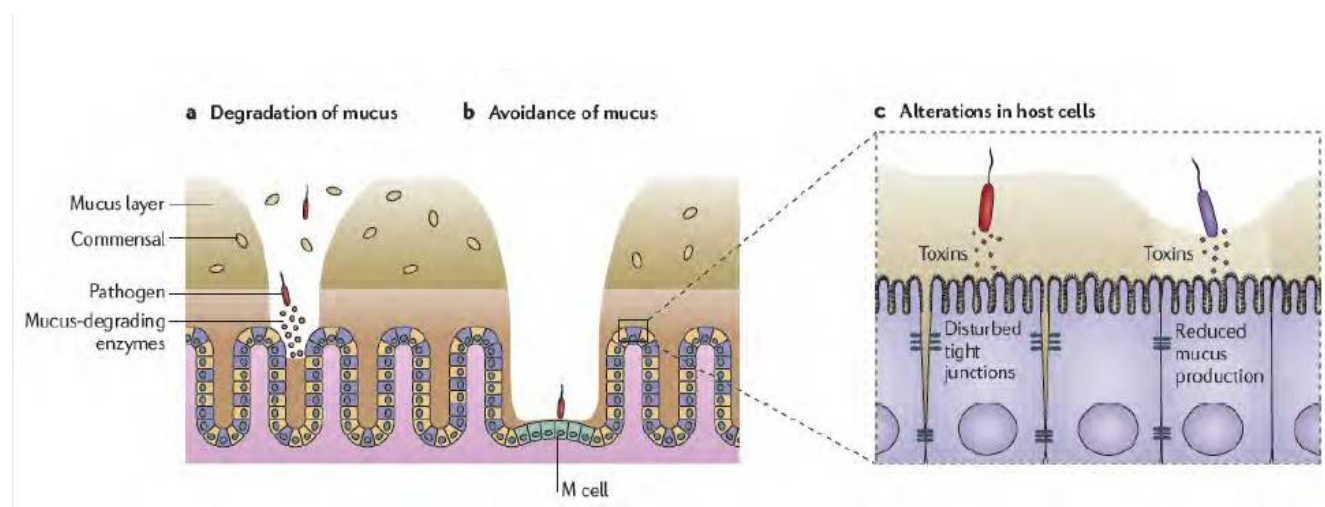


Figure 21: détérioration de la barrière épithéliale(198).

- a- Les protéases mucolytiques dégradent le mucus.
- b- Les microorganismes pénètrent à travers les cellules M.
- c- Les toxines bactériennes diminuent la production de mucus et perturbent la jonction et la perméabilité cellulaire.

L'*Enterococcus faecalis* sécrète la gelatinase (GelE) qui dégrade l'E-cadherine (Protéine des jonctions adhérentes), par ailleurs *Bacteroides fragilis* libère une toxine (la fragilysine) qui dégrade ZO-1. Ces protéases bactériennes, en dégradant les jonctions intraépithéliales, elles induisent une altération de la perméabilité paracellulaire(200,202).

D'autre part, la sécrétion d'IgA induit l'agglutination des bactéries, diminue la fixation des bactéries au mucus, et inhibe l'attachement de ces bactéries à la muqueuse. L'interaction entre l'épithélium intestinal et les microorganismes est donc limitée. La production d'IgA est conditionnée par le microorganisme qu'il a induit. En effet, elle est plus forte pour les bactéries gram- (les *Bacteroides* par exemple) par rapport à celle gram+ (exemple : *Lactobacilli*). Les IgA diminuent l'inflammation locale et modifie la flore. La diminution des IgA contribue à l'induction d'une inflammation observée dans les MICI, et à une modification quantitative et qualitative de la flore intestinale(203,204).

La perméabilité de la barrière épithéliale augmente avec l'apoptose des cellules épithéliales, celle-ci est favorisée par la libération des toxines par certains microorganismes (exemple : *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*...)(205).

2.2 Sensibilisation de la barrière épithéliale intestinale aux antigènes

Au cours des MICI, l'autophagie défectueuse (réduction de la clairance intracellulaire des bactéries) et le manque des peptides antimicrobiens contribuent à une diminution de la clairance des microorganismes à la surface de l'épithélium. Par contre, la translocation bactérienne est augmentée (**Figure 26**).

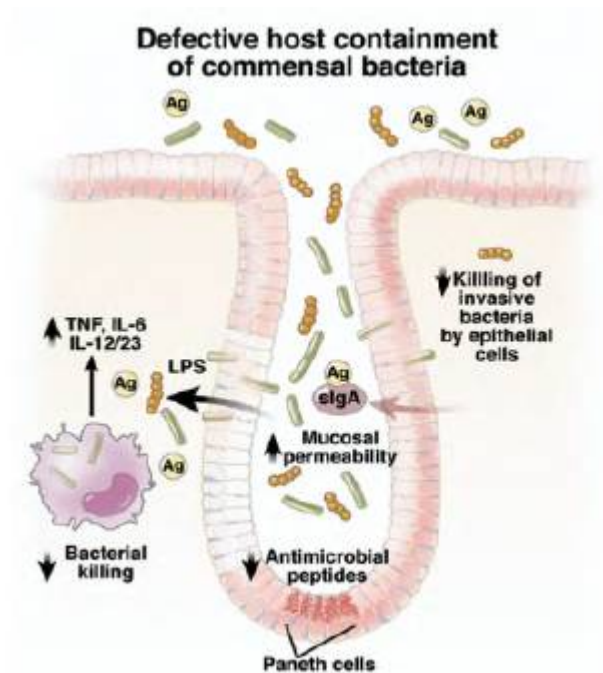


Figure 22: détérioration de la clairance bactérienne(184).

- +Réduction de la capacité d'autophagie
 - +Élévation de la perméabilité mucosale
 - +Réduction des peptides antimicrobiens
- } une altération de la clairance du microbiote

Les deux mutations protéiques ATG16L(MICI) et NOD2/CARD15(MC) sont corrélées au manque en peptides antimicrobiens. Ainsi la diminution de la synthèse en α -defensine et β -defensine altère l'élimination de certaines bactéries (exemple : d'*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*...). Le manque en peptides antimicrobiens modifie qualitativement et quantitativement la flore intestinale, et contribue à une dysbiose (**Figure 27**)(184,206).

L'immunité dirigée contre *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, ou autre germe intracellulaire exige l'implication des enzymes d'autophagie avec NOD2. La présentation antigénique est favorisée par l'autophagosome et NOD2.

Par apport aux patients RCH, les patients MC possède une capacité d'élimination de pathogènes plus basse, qui est due au nombre élevé de mutation en rapport avec la clairance de ces microorganismes(207).

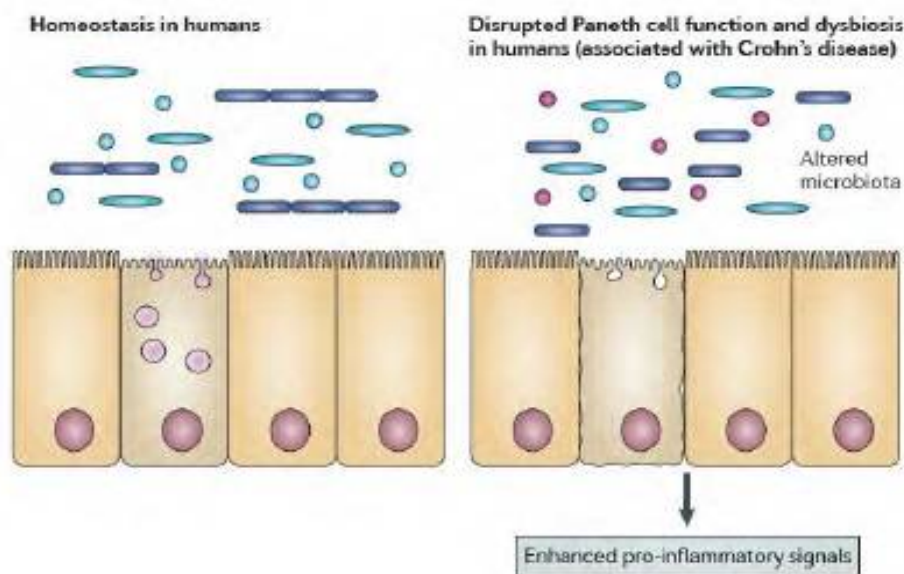


Figure 23: la relation entre peptides antimicrobiens et la flore intestinale dans les MC (206)

La mutation ATG16L altère la libération des peptides antimicrobiens par exocytose, et la mutation NOD2 altère la libération des molécules antimicrobiens telles que β -défensine et α -défensine. Les deux mutations sont probablement à l'origine de l'inflammation exagérée via la dysbiose.

D'un autre côté, les PRR des cellules épithéliales, stimulés par la flore intestinale et les antigènes, libèrent des cytokines pro inflammatoires. Ces dernières induisent le recrutement des cellules immunitaires et des lésions inflammatoires intestinales. **Le tableau** ci-dessous montre certains composants immunogènes retrouvés chez certaines bactéries. L'inflammation est aggravée avec la surexpression de PRR par les cellules épithéliales(208).

Les PRR ne distingues pas les antigènes commensaux de ceux pathogènes lorsque ces antigènes existent en nombre très élevé (situation de la dysbiose), de ce fait il existe une réponse envers les antigènes de microorganismes commensaux.

Tableau X: les effets des antigènes de la flore commensale(209–212).

ANTIGENE	SOURCE	EFFETS	REFERENCE
LPS	Bactéries Gram -	▪ Liaison à <i>lipopolysaccharide binding protein</i> (LBP) et CD14 des macrophages → production de TNFα ▪ Liaison à TLR4 des cellules de l'immunité intestinale → production de cytokines pro-inflammatoires, de ROS et peptides antimicrobiens → Choc septique	(Klapproth and Sasaki, 2010; Tlaskalova-Hogenova et al., 2004)
Peptidoglycane (PGN)	Bactéries Gram - et Gram +	▪ Liaison à CD14 des macrophages → sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ▪ Liaison à TLR2 (LB, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales intestinales, PNN) → sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires (IL-8, TNFα) et peptides antimicrobiens ▪ Liaison à <i>Peptidoglycan Recognition Protein</i> (PGRP) des cellules de Paneth → production de peptides antimicrobiens	(Abreu et al., 2005; Dziarski, 2003)
Muramyl dipeptides (MDP) ¹⁷	Bactéries Gram - et Gram +	▪ Liaison à NOD2 et NOD1 des cellules épithéliales intestinales, cellules de Paneth et cellules de l'immunité → Production de cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IFNγ) et peptides antimicrobiens	(Abreu et al., 2005; Girardin et al., 2003)
ADN bactérien (motif CpG)	Bactéries Gram - et Gram +	▪ Liaison à TLR9 des cellules épithéliales intestinales, cellules de Paneth et cellules immunitaires particulièrement macrophages et cellules dendritiques : → production de cytokines (IFNα, IL-6, IL-12, TNFα) → production de peptides antimicrobiens → maturation des effecteurs de l'immunité (expression de molécules de co-stimulation) → Augmentation de la réponse Th1 et T régulateurs (immuno-modulation)	(Tlaskalova-Hogenova et al., 2004; Watson and McKay, 2006)
Acide lipotechoïque (LTA)	Bactéries Gram +	▪ Liaison à CD 14 des ▪ Liaison à TLR2, TLR6 et TLR4 → Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, choc septique, dommages tissulaires (Relargage de NO par les PNN et macrophages activés)	(Ginsburg, 2002)

De plus, dans les conditions physiologiques les cellules dendritiques ont un rôle dans la réponse toléro-gène envers le microbiote commensal. Ainsi elles peuvent induire la sécrétion des IgA et l'activation des populations B et T régulatrices. Les mécanismes par lesquels la flore intestinale intervient dans les tâches de cellules dendritiques ne sont pas clairs. Cependant le rôle de cette flore dans telles tâches est souligné chez les souris axéniques qui présentent de faible nombre de cellules dendritiques et qui sont moins douées pour induire une réponse T. En outre, l'inflammation MyD88-dépendante de TLR2 est réduite lors du transfert de cellules dendritiques préalablement incubées avec *Lactobacillus*. Ce qui indique que les constituants bactériens sont en mesure d'induire par les cellules dendritiques une réaction toléro-gène à leur égard. En conséquence toute dysbiose est susceptible de perturber la capacité fonctionnelle des cellules dendritiques(213).

2.3 L'immunité acquise T

Les **superantigènes** est un terme qui désigne un groupe de molécules qui ont en commun une activité stimulatrice puissante et directe (sans faire usage de cellules présentatrice d'antigènes (CPA)) pour les lymphocytes T de plusieurs espèces. L'intestin est l'habitat de plusieurs microorganismes qui constituent une source importante de ces antigènes (bactéries gram⁺ surtout, exemple : *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*). Ces antigènes sont reconnus par de nombreuses clones T (une reconnaissance Oligoclonale) et peuvent participer au déclenchement et au soutien de la réponse inflammatoire associée à une maladie chronique(208).

D'autre part, **les réponse T** au niveau de la muqueuse intestinale sont **dirigées** par la flore intestinale. (**Figure 28**).

En effets, l'ATP provenant des bactéries et l'attachement de *Clostridium coccoïdes* à la surface de plaques de payer peuvent induire une réponse Th17. Celle-ci est faible en cas d'absence du microbiote intestinal. *Candida albicans* par sa liaison au récepteur Dectin-1(un PRR de la famille des lectines de type C), il contribue à la différenciation Th17. La liaison du muramyl dipeptide (MDP) à NOD2 intervient aussi dans cette différenciation. L'activation de NOD2 induit le relargage de d'IL-1 et IL-23 par les cellules dendritiques. L'IL-23 est indispensable pour soutenir l'inflammation chronique de l'intestin ainsi qu'à

l'induction du profil th-17. La dérégulation de ce profil dans les MICI est due à une mutation du récepteur à l'IL-23. En outre, le risque d'attraper une colite à *Citrobacter rodentium* est important lors de l'absence d'IL-23(alteration de la réponse th17).

D'autre part, chez les patients MC, la libération de $TNF\alpha$ est élevée avec l'existence d'AIEC ; ce qui est en faveur du profil Th1.

Les parasites (des macrofaune) dirigent généralement la réponseTh2. Elle est induite par les PNB. *Trichuris muris* (un parasite nématode des souris) conduit à l'installation d'une immunité protectrice qui repose sur une réponse th2. Les Th2 vont diminuées les Th1 par la production de la lymphopoiétine stromale thymique. Ainsi dans ces circonstances le macrofaune peut participer à l'homéostasie intestinale. Cette observation est mise en évidence chez des patients MICI inoculés par des œufs de *Trichuris suis*(214).

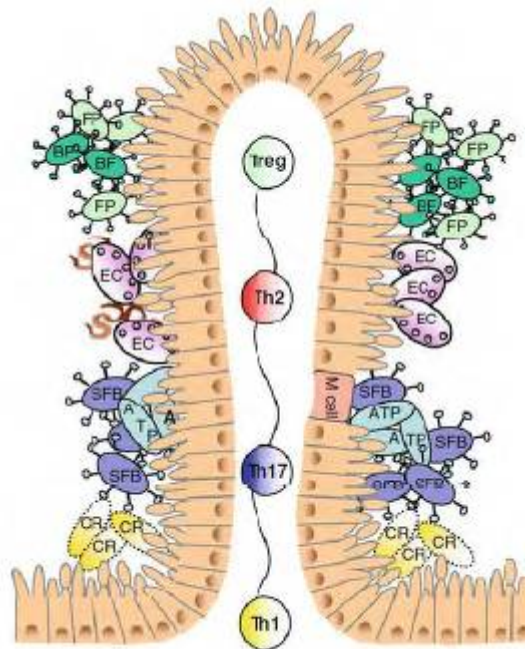


Figure 24: La réponse immunitaire T guidée par la flore intestinale(214).

ATP : ATP d'origine bactérienne - BF : Bifidobacteria - SFB : Filaments bactériens de Clostridium coccoides -

T : trichuris muris - FP : Faecalibacterium prausnitzii - EC : parasite

Encephalitozoon cuniculi. CR dirige la réponse Th1. La réponse Th17 est induite par ATP et SFB. La réponse

Th2 est antiparasitaire. Le profil immunorégulateur est mis en œuvre grâce à l'existence de FP, EC et BF.

Finalement, le polysaccharide A (PSA) produit par *Bacteroides fragilis* (bactérie commensale omniprésente chez l'homme) est capable d'augmenter la production d'IL-10 et d'inhiber Th17. Ainsi de favoriser l'émergence des Treg(214). La colonisation de souris précédemment exempte de germes avec *Bacteroides fragilis* seul suffit à corriger le déséquilibre Th1/Th2 splénique trouvé chez les souris exemptes de germes. En outre, l'APS peut offrir une protection dans des modèles animaux de colite par la répression des cytokines pro-inflammatoires associées à la lignée Th17(215). *Faecalibacterium prausnitzii* augmente la production d'IL-10 et protège les patients MICI contre les rechutes. C'est une bactérie antiinflammatoire très importante(214).

Durant les MICI, la régulation immunitaire établie entre le système immunitaire intestinal et certains microorganismes est dérégulée pour faire place à une immunostimulation. En effets, une invasion progressive de l'épithélium et puis de la muqueuse est effectuée par les bactéries, ce qui entretient cette stimulation immunitaire. Par ailleurs, les sécrétions de cytokines et des substances caustiques envers l'épithélium renforcent et prolongent la réponse immunitaire.

2.4 Les complications bactériennes

Les espèces de la flore intestinale sont un facteur essentiel des complications systémiques et localisées associées aux MICI. Lorsqu'un patient est sous thérapie immunosuppressive, la présence de germes pathogènes et de communautés commensales opportunistes est augmentée et leur propagation est élevée. Au cours des MICI actives, les bactéries gagnent les granulomes, les ulcères et les fistules, produisant ainsi des abcès, et se propagent dans le système sanguin via la veine porte.

Les infections bactériennes, parasitaires et virales accentuent le caractère inflammatoire des MICI. Les plus courantes concernent les infections à *Clostridium difficile* et au cytomégalovirus (CMV). Le *Clostridium difficile* amène à une colectomie pour 20% des malades infectés et le CMV est en corrélation avec des cas réfractaires de MICI. Le traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs favorise la réactivation de ce virus chez 52 % des malades RCH.

Par ailleurs, un envahissement de la muqueuse ulcérée par des micro-organismes permet d'entretenir l'état inflammatoire, voire la septicémie, et provoque souvent de nombreuses complications sur le plan local ou systémique. Ces complications sont le plus souvent dues à des micro-organismes comme : *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Bacteroides fragilis* et *Enterococcus* spp. La contamination de ces bactéries transloquées dans les ganglions lymphatiques mésentériques est en corrélation avec la survenue d'infections postopératoires. Parmi les principaux facteurs de risque de complications postopératoires citons la prise de corticostéroïdes, la dénutrition et la présence éventuelle d'abcès ou de fistules en période périopératoire. Étonnamment, l'infliximab ne fait pas croître le risque de ces types de complications(184)

3 Rôle et perspectives du microbiote intestinal pour la prise en charge des MICI

3.1 Apport diagnostique du microbiote intestinal

Le dépistage sérologique est pratiqué au moment de poser le diagnostic d'une MICI. Il a pour objet de mettre en évidence 2 catégories des anticorps à savoir les auto-anticorps et ceux qui sont contre la flore intestinale.

Parmi ces anticorps figurent ceux dirigés contre la flore microbienne : anti-glycane, anti-"porine C de la membrane externe" (anti-OmpC), anti-I2 et anti-flagelline (anti-CBir1).

Le plus fréquent des anti-glycanes est l'anti-ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae). En effet, il comprend des IgG et des IgA qui ciblent *Saccharomyces cerevisiae*. En outre, plusieurs autres anti-glycanes ont été mis en évidence dernièrement, notamment les IgA anti-chitobioside (anti-ACCA), les IgG anti-mannobioside (anti-AMCA) et les IgG anti-laminaribioside (anti-ALCA). Il s'agit de constituants carbohydrates qui font partie de la paroi cellulaire des micro-organismes (levures et champignons et bactéries), et qui stimulent considérablement le système immunitaire inné. Il a également trouvé chez des patients MICI un taux élevé d'IgA anti-glycanes, notamment des IgA anti-laminarine (Anti-L) et des IgA anti-chitine (Anti-C). De façon générale, les anticorps anti-glycanes sont spécifiques de la MC, mais leur détection n'est pas très sensible.

Les anti-Ompc se dirigent contre la protéine de la membrane externe d'*Escherichia coli*. Ils sont recherchés en cas de MC. Similairement, I2 représente une séquence bactérienne dont l'expression est assurée par *Pseudomonas fluorescens* et qui est propre à la MC. La réalisation des analyses sérologiques chez les malades MC révèle pour ces derniers à la fois la présence d'IgG anti-Ompc et d'IgA anti-I2.

La CBir1(une flagelline), constitue un antigène partagé par plusieurs bactéries (à savoir *Clostridia*, *Roseburia*, *Thermotoga* et *Butyvirio*). Une forte réactivité à cet antigène est constatée chez les patients MC, ce qui se traduit par un taux élevé d'IgG anti-CBir1.

En revanche, ces mêmes anticorps servent à différencier un patient MC d'un patient RCH étant donné qu'ils sont significativement élevés chez les patients MC. La sérologie des patients RCH est essentiellement caractérisée par des auto-anticorps : anti-caliciformes, anti-ANCA, et anti-pancréas exocrine.

Les analyses de la sérologie des anticorps visant le microbiote intestinal ont un lien avec la MC (**tableau X**)(183).

Tableau XI: Lien entre les marqueurs sérologiques et les caractéristiques de la MC(183).

ANTICORPS	CARACTERISTIQUE DU PHENOTYPE DE LA MC
ASCA (ASCA+/pANCA-)	Localisée dans l'intestin grêle ou iléocôlon Forme sténosée et/ou pénétrante Risque élevé d'intervention chirurgicale Déclaration de la MC précoce
pANCA (ASCA-/pANCA+)	Bénigne localisée dans le côlon Forme non sténosée et non pénétrante
Anti-CBir1	Localisée dans l'intestin grêle Forme sténosée et pénétrante Déclaration de la MC précoce
Anti-OmpC	Localisée dans l'intestin grêle Forme sténosée et pénétrante Risque élevé d'intervention chirurgicale
Anti-I2	Risque élevé de phénotype sténosé Risque élevé d'intervention chirurgicale
AMCA	Forme sténosée et/ou pénétrante Risque élevé d'intervention chirurgicale Déclaration de la MC précoce
ACCA	Forme sténosée et/ou pénétrante Risque élevé d'intervention chirurgicale
ALCA	Forme sténosée et/ou pénétrante Risque élevé d'intervention chirurgicale
Anti-L	Forme sténosée et/ou pénétrante Forte association avec les MICI relevant d'une chirurgie
Anti-C	Forte association avec les MICI relevant d'une chirurgie

La forte incidence de MC soumises à une opération chirurgicale abdominale paraît liée aux anti-glycanes. Cette relation est renforcée par la diversification des anti-glycanes et l'augmentation de leur quantité.

Le test sérologique anti-glycane et les variants du gène nod2/card15 sont tous deux associés. Le type de MC va être relié, sur la base du degré de positivité et du glycan envisagé, à 0 ou 2 variants du gène nod2/card15(216).

En plus, en fonction des différents pays, il existe des sérologies différentes. Ainsi, les Japonais, les Coréens, et la population chinoise souffrant de MC ont une sensibilité plus faible à l'ASCA que celle des patients caucasiens MC. De façon parallèle, les taux d'anticorps anti-ANCA sont moindres chez les malades de la RCH d'origine asiatique ou romaine et sont plus élevés chez les malades RCH d'origine américano-mexicaine par comparaison à des sérologies obtenues chez les malades RCH de type caucasien(183).

3.2 Traitements et flore intestinale

3.2.1 Le probiotique, le prébiotique, et le symbiotique

3.2.1.1 définitions

Le terme "**probiotiques**" désigne les micro-organismes qui confèrent des avantages pour la santé des hôtes lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates ; toutefois, les bactéries mortes et leurs composants peuvent également présenter des propriétés probiotiques. Le Bifidobacterium et les souches de bactéries lactiques sont les bactéries les plus largement utilisées qui présentent des propriétés probiotiques et sont incluses dans de nombreux aliments fonctionnels et compléments alimentaires. Il a été démontré que les probiotiques peuvent prévenir et améliorer l'évolution de troubles digestifs tels que les diarrhées aiguës, nosocomiales et associées aux antibiotiques, les troubles allergiques tels que la dermatite atopique (eczéma) et la rhinite allergique chez les nourrissons, ainsi que les diarrhées associées à Clostridium difficile et certains troubles intestinaux inflammatoires chez les adultes. En outre, les probiotiques peuvent être intéressants en tant que coadjuvants dans le traitement des troubles métaboliques, notamment l'obésité, le syndrome métabolique, la stéatose hépatique non alcoolique et le diabète de type 2. Un véritable probiotique doit de

préférence être d'origine humaine, sûr et exempt de vecteurs capables de transférer la résistance aux antibiotiques et de facteurs de pathogénicité ou de toxicité. En outre, un probiotique doit avoir une grande capacité de survie dans les conditions intestinales (pH acide, enzymes, sels biliaires, etc.). De plus, un probiotique doit présenter un antagonisme contre les pathogènes et une stimulation du système immunitaire et, finalement, doit avoir des effets bénéfiques démontrables sur l'hôte. Enfin, le maintien de l'activité, de la viabilité et de l'efficacité de la croissance du probiotique après un traitement technologique doit être démontré(217).

L'Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP) définit **un prébiotique** comme " un substrat qui est utilisé de manière sélective par les micro-organismes de l'hôte, conférant un avantage pour la santé ". Cette définition élargit le concept de prébiotique pour inclure des substances non glucidiques, des applications à des sites corporels autres que le tractus gastro-intestinal, et diverses catégories autres que les aliments (218). Les prébiotiques sont des constituants alimentaires non actifs qui se déplacent vers le côlon et sont fermentés de manière sélective. Ce sont des aliments coliques qui pénètrent dans le gros intestin (côlon) et servent de substrats aux bactéries coliques endogènes ; principalement des bactéries bifidogènes et lactiques dans le tractus gastro-intestinal (GI) pour fournir à l'hôte des nutriments essentiels et de l'énergie(219,220). Les prébiotiques sont souvent des glucides de faible poids moléculaire, à chaîne relativement courte, qui ne sont pas digestibles par les enzymes digestives chez l'homme ; et qui sont manipulés de manière bénéfique dans la composition et/ou l'activité de la microflore colique. Ils améliorent la santé de l'hôte et sont antagonistes des organismes pathogènes limitant leur prolifération. Ainsi, l'approche prébiotique utilise l'administration d'entités non viables. Les prébiotiques ont la capacité d'améliorer la survie, la croissance, le métabolisme et les activités bénéfiques pour la santé des probiotiques dans le système digestif(221).

La combinaison synergique de prébiotiques et de probiotiques que l'on trouve dans des produits tels que les aliments, les médicaments et les suppléments est connue sous le nom de "**synbiotiques** " (cellules vivantes des microbes utiles/probiotiques et un substrat sélectif/prébiotique). En d'autres termes, les synbiotiques sont définis comme "une

combinaison de probiotiques et de prébiotiques qui a un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant la survie et la mise en œuvre des compléments alimentaires microbiens vivants dans le tube digestif". Les synbiotiques sont plus efficaces que les probiotiques ou les prébiotiques utilisés isolément. Les fromages et crèmes glacées fonctionnels petit-suisse supplémentés en *L. casei* et en inuline à 2,5 % sont des produits synbiotiques efficaces(222). Diverses combinaisons de synbiotiques montrent des effets thérapeutiques contre des maladies, comme les maladies gastro-intestinales, les infections respiratoires, l'hypercholestérolémie, la dermatite atopique, l'allergie, le diabète, les maladies du foie et le cancer(223).

3.2.1.2 Mécanisme d'action

a/Prébiotiques

Les mécanismes putatifs des prébiotiques peuvent suivre différents modes ; tels que les modes directs et indirects (Figure 1). Dans le mode indirect, les prébiotiques fournissent des nutriments et des aliments à la flore intestinale pour sa croissance naturelle, conférant ainsi des avantages pour la santé. D'autre part, les prébiotiques peuvent être directement responsables de l'inhibition de plusieurs bactéries pathogènes, de l'inhibition du cancer, de l'élimination du cholestérol, de la réduction des maladies cardiovasculaires, de la prévention de l'obésité et de la constipation. Plusieurs prébiotiques et leurs effets favorables à la santé sont résumés dans le tableau 5(223).

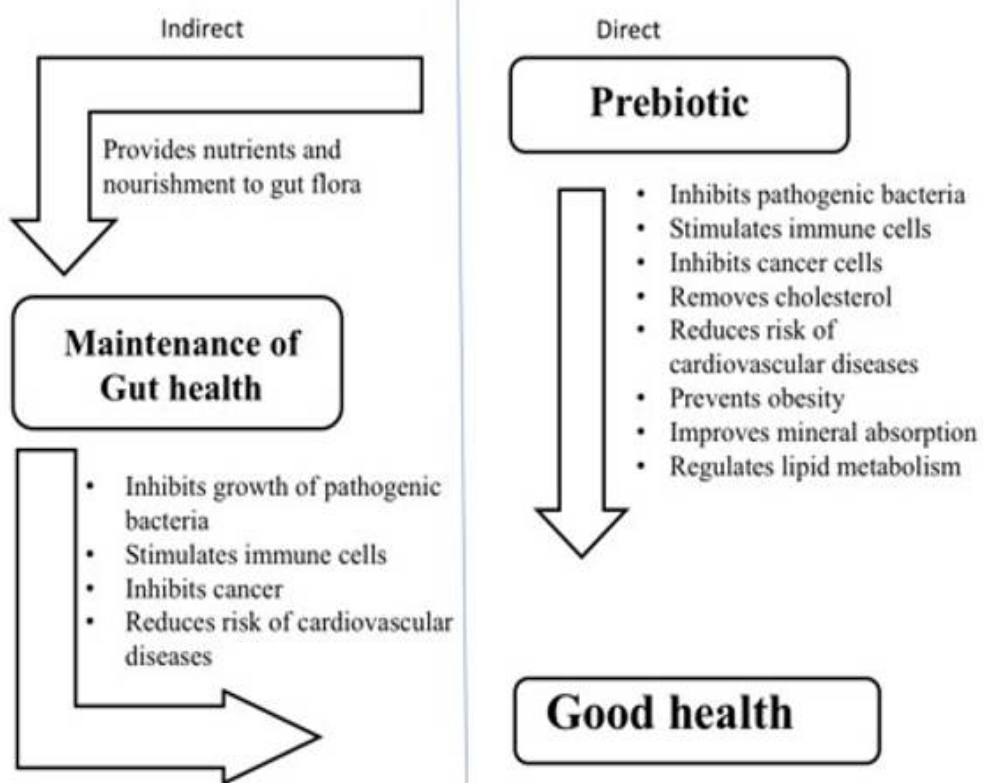


Figure 25: : Représentation schématique du mécanisme d'action direct et indirect des prébiotiques sur la santé de l'hôte(223).

Tableau XII: Mécanismes d'action des prébiotiques(223).

Prébiotique	Avantages pour la santé	Mécanisme d'action
1. Fructo-oligosaccharides (FOS)	1. Antipathogenic effect	A. Inhibe les agents pathogènes humains et animaux en suivant une exclusion compétitive B. Augmente les AGCS tels que l'acétate, le propionate et le butyrate dans le gros intestin. C. Réduit les dommages de la colite ulcéreuse
	1. Amélioration de la santé intestinale	A. Simule les lactobacilles et les bifidobactéries.
	2. Effet modulateur immunitaire	A. Module les réponses immunitaires dans le (GALT). B. Augmente la production de cytokines anti-inflammatoires. C. Augmente l'activité des cellules tueuses naturelles et la production d'anticorps dans le sang périphérique.
	4.Réduction des maladies cardiovasculaires	A. Augmente la concentration d'acide férulique dans le plasma, ce qui réduit les taux de glucose et de lipides. B. Induit la satiété, réduit les lipoprotéines de basse densité et augmente le cholestérol des lipoprotéines de haute densité.
	5. Absorption des minéraux	A. Stimule l'absorption intestinale du calcium et de magnésium
2.Galacto- oligosaccharides (GOS)	1. Effet antipathogène	A. Il diminue la diarrhée A. Principale source

	2.Amélioration de la santé intestinale 3.Réduction des maladies cardiovasculaires 4.Effet anticancéreux 5.L'absorption des minéraux	d'énergie pour les colonocytes et aide à maintenir un épithélium sain. A.Réduit le taux de cholestérol LDL A. Induit l'apoptose B.Augmente l'immunogénicité des cellules cancéreuses En raison d'une augmentation de l'expression des protéines de surface des cellules. A. Stimule l'absorption intestinale du Calcium et de magnésium
3.Manno- oligosaccharides	1. Amélioration de la santé intestinale	A. Simule la flore intestinale bénéfique
4. Xylo-oligosaccharides (XOS)	1. Effet antipathogène 2. Amélioration de la santé intestinale	A. Augmente l'AGCS A. Simule la croissance des bifidobactéries
5.Saccharides trans-galactooligo (TGOS)	1.Prévient et réduit la gastro-entérite 2.Amélioration de la santé intestinale	A. Soulage les maladies inflammatoires de l'intestin A. Simule la composition positive de la microflore et la réponse immunitaire chez les personnes âgées
6.Arabinoxyloligosaccharides	1.Amélioration de la santé intestinale 2.Effet anticancéreux	A. Simule les lactobacilles et les bifidobactéries ainsi que d'autres compositions positives de la microflore. A. Effet sur les lésions du cancer du côlon
7.Inuline	1. réduit la gastro-entérite 2.Amélioration de la santé intestinale 3.Absorption des minéraux	A.Soulage les colites B.Simule les lactobacilles et les bifidobactéries C. Stimule l'absorption intestinale du calcium et de magnésium

b/probiotiques

b-1 Statut du probiotique au sein de l'organisme

Un probiotiques doit, malgré les particularités parfois extrêmes de l'appareil digestif, demeurer toujours aussi viable et fonctionnel. **Il ne doit pas nécessairement se fixer dans l'organisme.**

En fait, notre tube digestif se dote d'un multiple mécanisme qui se mets face à sa colonisation par les microorganismes dont les probiotiques. L'HCl gastrique pour eux la 1ere entrave de sélection. Au cours de développement de ces probiotiques, on privilège ceux qui sont acidorésistants. Les acides biliaires, IgA, les peptides antimicrobiens et les protéases ne permettent pas non plus leur survie. Finalement la flore naturelle exerce une pression qui prévient et freine les chances de survie ainsi que leur implantation intestinale(224,225).

Streptococcus thermophilus et *Lactobacillus bulgaricus*, sont des bactéries qui composent le yaourt, ne supportent pas l'acidité gastrique. En fait, elles sont très peu présentes dans le duodénum (1%). Quant à *Lactobacillus bulgaricus*, elle est présente dans l'iléon uniquement chez ¼ des sujets et pour des concentrations assez faibles qui sont de l'ordre de 10^5 - 10^6 ufc/mL.

Le taux de survie associé à la souche DN 173010 de *Bifidobacterium animalis* est beaucoup plus élevé que celui des bactéries précédentes : 37,5 % de *Bifidobacterium animalis* est retrouvé dans l'iléon. Une consommation journalière de 10^{11} ufc de *Bifidobacterium animalis* durant 8 jours suffit à obtenir des teneurs fécales élevées, environ 10^8 – 10^9 ufc/g. Ces valeurs ont chuté suite à l'arrêt d'Ofilus® (un lait fermenté), illustrant le caractère **temporaire** des probiotiques.

De même, la bactérie *Lactobacillus rhamnosus* GG a fait preuve de très bons scores de survie au sein du tube digestif des malades. La prise quotidienne du lait fermenté (contenant environ 10^{11} ufc de bactéries) donne chez ces sujets une concentration fécale d'environ 10^6 ufc/g. par ailleurs, Il a été prouvé que la présence de cette souche, dans le système muqueux des personnes concernées, pouvait aller jusqu'à 21 jours plus tard, même si elles avaient cessé d'en consommer.

Pour finir, **en fonction de la dose de microorganismes administrés, de la souche, de l'hôte et de la nature de l'aliment vecteur utilisé, la concentration de probiotiques dans le tractus digestif peut varier.** Il est accepté de manière idéale pour attendre un résultat favorable pour la santé du patient que la teneur en probiotiques dépasse 10^6 ufc/mL dans l'intestin et 10^8 ufc/mL au niveau du côlon (225).

Il existe une multitude de modes d'action des probiotiques (figure 29).

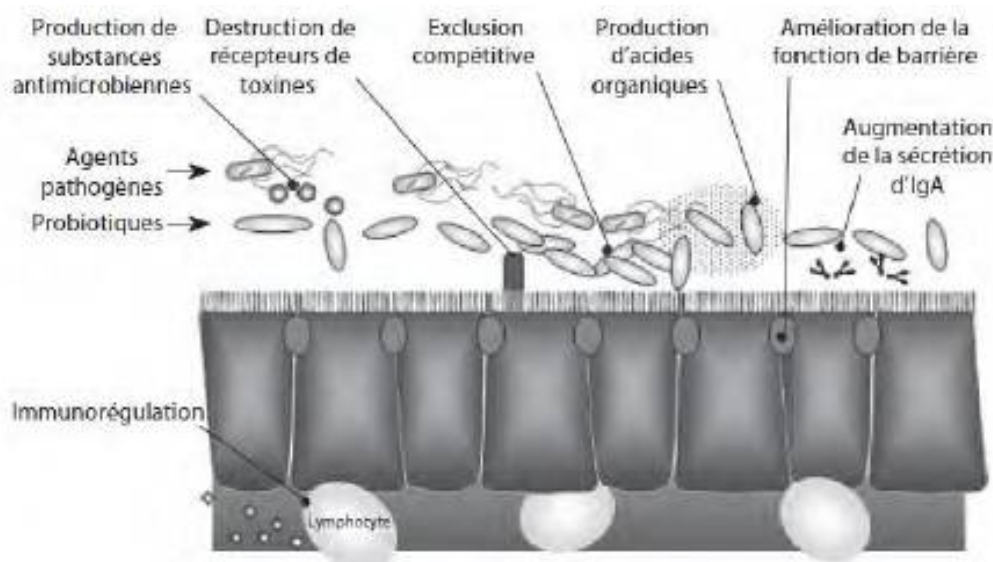


Figure 26 : schéma du mode d'action des probiotiques (207).

Les probiotiques interviennent pour modifier les paramètres écologiques de la lumière intestinale, pour la rendre défavorable à la colonisation par les microorganismes pathogènes. Ainsi, la fabrication d'acide lactique par les lactobacilles, se traduit par une baisse de pH de la lumière intestinale et empêche donc la prolifération des bactéries gram- (207). Par ailleurs, leur synthèse de protéases et/ou de peptides antimicrobiens permet d'effectuer une sélection :

Exemple : la toxine A de *Clostridium difficile* ainsi que son récepteur sont détruits par les protéases de *Saccharmyces boulardii* (214).

En plus, les probiotiques permettent de stimuler le système immunitaire en provoquant notamment les sécrétions d'IgA et de peptides antimicrobiens et de préserver ainsi l'intégrité de la paroi intestinale. A titre d'exemple, citons le *Lactobacillus plantarum* qui contrecarre la fixation des germes au niveau de l'épithélium intestinal en stimulant la libération des cellules caliciformes de mucines. Quant à la souche d'*Escherichia coli* Nissle 1917, elle bloque la capacité des AIEC à se coller et à coloniser les parois de l'intestin. En fait, il a été constaté dans le cadre d'études *in vitro* le fait que cette souche provoque la libération de β -défensines 2 de la part des cellules de la paroi intestinale. Généralement, la prise de probiotiques assure la préservation de la barrière épithéliale intestinale en freinant les perturbations de la perméabilité de celle-ci après une agression causée par un agent entéropathogène(214,226).

Chez les patients MICI, l'administration des probiotiques permet de produire une activité antiinflammatoire sur deux plans : 1-la sécrétion des cytokines /2-la direction de la réaction immunitaire.

En effet, La bactérie *Bifidobacterium infantis*, en inhibant la translocation du NF- κ B chez un groupe de souris KO au gène IL-10, il permet par exemple de diminuer la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , IL-12 et TNF α). Similairement, *Saccharomyces boulardii* bloque la libération de ces cytokines pro-inflammatoires par son action sur le NF- κ B (181,184,214).

Il y a des souches de bactéries telles que *Lactobacillus rhamnosus* GG qui bloquent la production de TNF α des macrophages induits par LPS. Cette action est aussi renforcée par des souches probiotiques comme celles de *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus*.

Enfin, les probiotiques exercent à travers leurs métabolites (AGCC) et leurs PAMPs des fonctions immunomodulatrices(226).

b-2 Efficacité des probiotiques au cours des MICI

Bien que des études aient montré que les probiotiques sont capables de modifier le système immunitaire de la muqueuse par le biais des récepteurs Toll-like afin de promouvoir la différenciation des cellules TH1, d'améliorer la fonction de la barrière intestinale,

d'augmenter la diversité bactérienne et d'inhiber la croissance des bactéries potentiellement pathogènes, les résultats obtenus jusqu'à présent n'ont pas été cohérents ou impressionnants chez les patients atteints de MICI. Bien que certains résultats positifs aient été documentés chez des patients atteints de RCH, l'application de ces résultats à la pratique quotidienne a été entravée par les limites de la conception des études, la disponibilité des souches efficaces et les problèmes liés au contrôle de la qualité des préparations probiotiques disponibles. D'autre part, il existe des preuves à l'appui de l'utilisation de probiotiques dans la prévention primaire et secondaire (c'est-à-dire après l'induction d'une rémission avec des antibiotiques) de la pouchite. La préparation probiotique qui s'est avérée efficace dans la pouchite, VSL#3, un mélange de 4 souches d'espèces de *Lactobacillus*, de 3 souches d'espèces de *Bifidobacterium* et de *Streptococcus salivarius*, s'est avérée augmenter le nombre de lymphocytes T régulateurs muqueux et diminuer l'expression muqueuse de l'ARNm de la cytokine pro-inflammatoire IL-1b, des effets qui favoriseraient la tolérance plutôt qu'une réponse inflammatoire. Il pourrait également y avoir un certain bénéfice des probiotiques dans le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH légère à modérée, bien que les résultats soient variables. Chez les patients atteints de MC, les probiotiques n'ont pas été efficaces.

Malheureusement, les études sur les probiotiques chez les patients atteints de MICI sont assez hétérogènes en termes de composition des préparations probiotiques spécifiques utilisées. Le manque d'efficacité des probiotiques pourrait refléter notre incapacité à identifier la combinaison idéale, à administrer le traitement pendant une durée insuffisante ou à intervenir trop tard dans l'évolution de la maladie, lorsque le microbiote " pathogène " est déjà établi. À l'avenir, les probiotiques conçus pour cibler les modifications microbiennes spécifiques associées à un phénotype particulier de MICI pourraient ouvrir la voie à une approche plus individualisée et personnalisée du traitement(227).

3.2.3 Les antibiotiques

Les antibiotiques jouent un rôle dans le traitement des MII dans des scénarios spécifiques, notamment la MC périanale, la prévention de la MC post-opératoire et la pouchite. Bien que **la ciprofloxacine** et **le métronidazole** soient fréquemment utilisés en pratique clinique pour favoriser la guérison des fistules simples chez les patients atteints de

MC périanale, les preuves à l'appui de cette pratique sont limitées(227). Seules quelques petites études ont été réalisées, dont une étude pilote randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur 25 patients atteints de la MC et présentant des fistules périanales à drainage actif, traités par ciprofloxacine, métronidazole ou placebo pendant 10 semaines(228). La ciprofloxacine a entraîné une rémission et une réponse plus fréquentes, mais les différences n'étaient pas significatives. Plusieurs essais ont évalué l'utilisation du métronidazole dans la prévention de la récurrence postopératoire de la MC après une résection de l'intestin grêle, bien qu'il ne soit pas aussi efficace que la thérapie biologique et que le bénéfice soit perdu lorsque l'antibiotique est arrêté(227,229). Rutgeerts et al(229) ont démontré que chez 60 patients atteints de la MC qui avaient subi une résection iléale, un traitement de 3 mois par métronidazole diminuait le taux de lésions récurrentes dans l'iléon néoterminal à 12 semaines et la récurrence clinique à 1 an par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo.

Plus récemment, une étude portant sur une cohorte rétrospective de 70 patients atteints de la MC qui avaient subi une résection iléale a révélé que le métronidazole à faible dose pendant 3 mois réduisait la récurrence endoscopique de la MC dans les 12 premiers mois de l'opération par rapport aux patients qui n'avaient pas reçu de métronidazole(230).

Le microbiome joue un rôle central dans l'inflammation de la poche iléale après une colectomie avec anastomose de la poche iléale et de l'anus. La pouchite ne survient qu'après le rétablissement du flux fécal à travers la poche. Par conséquent, les antibiotiques ciprofloxacine et métronidazole sont utilisés comme traitement de première intention de la pouchite, bien que les données à l'appui soient assez limitées. Un petit essai randomisé mené auprès de 16 patients traités par la ciprofloxacine ou le métronidazole pendant 2 semaines a révélé que tous les patients traités par la ciprofloxacine et 67 % de ceux traités par le métronidazole présentaient une résolution de la pouchite d'après les scores d'activité de la maladie(227). En résumé, les antibiotiques sont souvent utilisés dans la pratique clinique pour la prise en charge des MII ; cependant, la littérature scientifique contient étonnamment peu de preuves à l'appui.

3.2.4 La transplantation fécale

Compte tenu de ces changements bien décrits du microbiote intestinal chez les patients atteints de MICI, il n'est pas surprenant que plusieurs stratégies thérapeutiques se soient concentrées sur la manipulation du microbiote intestinal(231).

Définition

Contrairement aux antibiotiques et aux probiotiques, la transplantation de microbiote fécal (TMF) pourrait représenter une méthode plus robuste pour manipuler le microbiote intestinal en tant que thérapie pour les patients atteints de MICI. Cette procédure implique le transfert de matières fécales traitées d'un donneur dans le tube digestif d'un receveur, et est utilisée avec succès pour traiter l'infection par *C. difficile* depuis près de 60 ans.

La technique repose sur (1) la dissolution des selles recueillies à partir d'un donneur dans une solution saline, (2) une homogénéisation du mélange pour aboutir à une pâte, (3) qui devra être filtrée pour retirer les impuretés qui gênent son administration. La très grande majorité des laboratoires ont recours à des selles fraîchement recueillies. Diverses techniques vont permettre la mise en place de la présentation au niveau du tube digestif du patient : sonde nasoduodénale, lavements ou coloscopie. La 1ère pose un problème psychologique fort sur le patient et entraîne un fort risque de vomissement accompagné de ses conséquences (dérèglement de l'équilibre digestif). La coloscopie offre pour sa part l'avantage de transmettre le prélèvement à la lumière intestinale directement(231).

a-Le microbiote intestinal dysbiotique comme cible thérapeutique

Le microbiote intestinal dans un état dysbiotique a été de plus en plus impliqué dans la pathogenèse et la progression de nombreuses maladies. Cependant, on ne sait pas toujours si la dysbiose reflète les changements causés par la maladie elle-même ou si elle doit être considérée comme une étape déterminante de la pathogenèse. La dysbiose entraîne la perturbation de plusieurs voies métaboliques qui influencent les processus immunologiques et mécaniques à l'intérieur et à l'extérieur de l'intestin, et elle compromet la résistance à la colonisation. Ces processus peuvent être inversés par la TMF, comme le montre la figure 1(232).

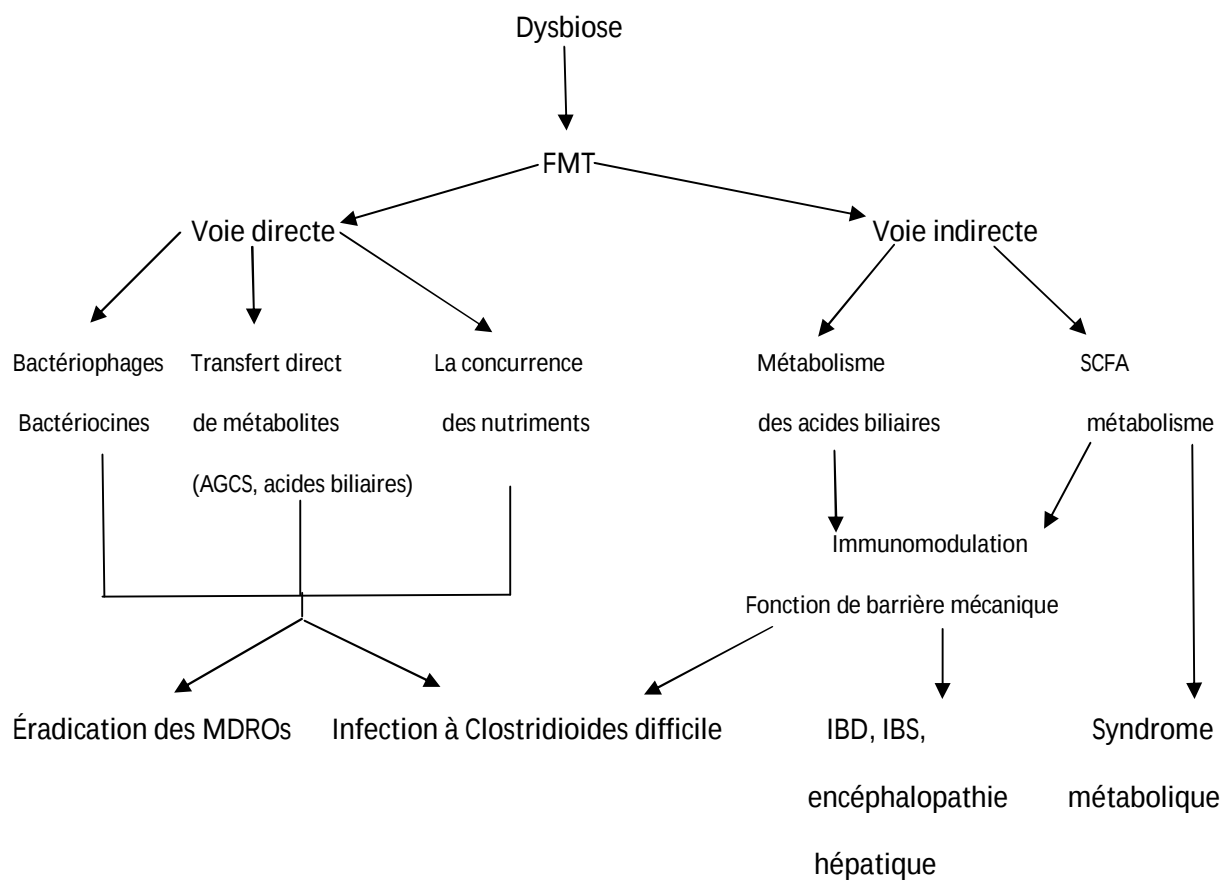


Figure 27: schéma de la façon dont la TMF exerce son effet en restaurant la composition normale du microbiote(232).

Mécanismes de la TMF dans un schéma proposé de la façon dont la TMF exerce son effet en restaurant la composition normale du microbiote. La voie directe n'est pas liée à l'hôte et se transmet directement avec la TMF. Les facteurs liés à l'hôte sont impliqués dans la voie indirecte. Les effets cliniques observés de la TMF ont été liés à une perturbation de l'une ou des deux voies. Un effet du TMF a été trouvé pour les conditions listées dans les essais cliniques. Abréviations : FMT, transplantation de microbiote fécal ; IBD, maladie intestinale inflammatoire ; IBS, syndrome du côlon irritable ; MDRO, organisme multirésistant ; SCFA, acides gras à chaîne courte.

a-1/Résistance à la colonisation

La résistance à la colonisation est la protection fournie par le microbiote sain contre les bactéries pathogènes envahissantes et la prolifération des bactéries commensales. Ce processus est mal compris mais semble se produire par des voies directes (non liées à l'hôte) et indirectes (liées à l'hôte). Les voies directes comprennent la compétition pour les nutriments, la production de bactériocines (peptides aux propriétés antimicrobiennes souvent à spectre étroit produits par les bactéries), la présence de bactériophages (virus capables de lyser les cellules bactériennes) et les systèmes de sécrétion de type VI. Les voies indirectes comprennent le maintien de la barrière épithéliale médiée par les récepteurs immunitaires innés et le métabolisme des acides gras à chaîne courte (AGCC), ainsi que le métabolisme des acides biliaires, qui peuvent influencer la germination, la croissance et la sporulation des bactéries. En outre, les cellules épithéliales de Paneth et de l'intestin produisent également des peptides antimicrobiens, un processus qui semble être dirigé par le microbiote(232).

a-2/Acides gras à chaîne courte

Les AGCC sont produits par le microbiote intestinal lors de la fermentation d'amidons non digestibles et de sucres complexes. Les AGCC les plus courants dans l'intestin sont le propionate, l'acétate et le butyrate. Les Bacteroidetes produisent principalement du propionate et de l'acétate, tandis que les Firmicutes produisent surtout du butyrate. **Les effets immunomodulateurs associés aux AGCC comprennent une amélioration de la fonction de barrière et de la prolifération des cellules épithéliales de l'intestin, une diminution de l'induction des cytokines pro-inflammatoires et une stimulation de la présence de cellules T régulatrices.** L'augmentation de ces cellules favorise l'homéostasie de la muqueuse et la protection contre l'inflammation colique. La TMF peut affecter le métabolisme des AGCC en résolvant la dysbiose ou en transférant directement les AGCC, ce qui pourrait sous-tendre les effets observés de la TMF dans le syndrome métabolique, l'HE et les MII(232).

a-3/Métabolisme des acides biliaires

Les acides biliaires primaires, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, produits par les hépatocytes, sont sécrétés dans le duodénum, ce qui facilite l'absorption et la digestion des graisses et des vitamines liposolubles dans l'intestin grêle. Quatre-vingt-quinze pour cent

des acides biliaires primaires sont réabsorbés dans l'iléon distal pour être retraités (circulation entéro-hépatique). Les 5 % d'acides qui ne peuvent pas être réabsorbés par la circulation entérohépatique sont transformés en acides biliaires secondaires par 7 α -déhydroxylation, qui est médiée par certaines bactéries. **Les acides biliaires primaires et secondaires jouent un rôle important dans la protection contre la surcroissance bactérienne, l'immunomodulation et l'induction de l'intégrité de l'épithélium intestinal.** Les souris dépourvues du récepteur-1 des acides biliaires couplé à la protéine G présentent une susceptibilité accrue à la colite. En outre, **les acides biliaires suppriment la réponse inflammatoire des macrophages humains en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires.** Dans infection à clostridiiums difficiles (ICD), la dysbiose entraîne une diminution de la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Les acides biliaires primaires peuvent favoriser la germination de *C. difficile*, tandis que les acides biliaires secondaires empêchent la germination(233). La TMF peut restaurer le métabolisme des acides biliaires en corrigeant la dysbiose ou en transférant directement les acides biliaires primaires et secondaires.

b-Transplantation de microbiote fécal dans l'infection à clostridioides difficiles

L'ICD est le modèle incontesté d'une affection associée à une dysbiose du microbiote intestinal.

C. difficile est une bactérie anaérobie Gram-positive, sporulée. Deux événements majeurs se produisent au cours de la pathogenèse de l'ICD : (a) une dysbiose caractérisée par la perte de diversité et de richesse du microbiote, prédisposant l'individu à la germination des spores et à la colonisation par *C. difficile* ; et (b) la croissance et la production de toxines de *C. difficile*(234,235). Une infection causée par *C. difficile* peut présenter des symptômes allant d'une diarrhée légère à une colite pseudo-membraneuse grave(234). Après un traitement antibiotique à base de vancomycine, de métronidazole ou de fidaxomicine, une récurrence est constatée chez ~20 % des patients présentant leur premier épisode d'ICD, et les taux de récurrence augmentent avec les épisodes suivants. La récurrence semble liée à une récupération inadéquate du microbiote intestinal chez un sous-ensemble de patients, ce qui permet une nouvelle prolifération de spores de *C. difficile* résistantes aux antibiotiques(232). Plusieurs

essais contrôlés randomisés (ECR) ont montré que la TMF est supérieure aux antibiotiques pour guérir les patients atteints d'infection récurrente à clostridium difficile (ICDr). Une méta-analyse récente a conclu que la TMF entraîne une résolution clinique des symptômes de l'ICD chez jusqu'à 90 % des patients(236). L'utilisation de suspensions de selles congelées semble être aussi efficace que celle de suspensions fraîches, ce qui justifie le stockage des échantillons de selles et simplifie la logistique de la TMF(237). En général, la TMF est conseillée pour les patients atteints d'ICDr ; cependant, le moment optimal de la TMF est inconnu. Bien qu'elle soit généralement proposée comme traitement pour les patients présentant une troisième récurrence d'ICD, la TMF peut également être bénéfique pour les patients présentant une deuxième ou même une première récurrence, en fonction de l'évolution clinique et des comorbidités du patient. En général, la TMF peut être envisagée à un stade plus précoce si (a) les épisodes précédents étaient caractérisés par une maladie plus grave, (b) une hospitalisation prolongée est nécessaire ou le patient est résident d'un établissement de soins de longue durée, ou (c) les comorbidités justifient un traitement rapide.

On ne sait pas si les patients présentant un premier épisode d'ICD peuvent bénéficier d'une TMF. Cependant, chez les patients présentant un premier épisode d'ICD sévère ou réfractaire aux antibiotiques, la TMF est efficace et peut même sauver la vie. Une étude de cohorte rétrospective a décrit 111 patients atteints d'ICD sévère, dont 66 ont été traités par TMF et 45 sans TMF. Le taux de mortalité à trois mois après un diagnostic d'ICD sévère était de 12 % (8/66) chez les patients traités par TMF contre 42 % (19/45) avec le traitement standard, $p < 0,001$ (238).

c-Colite ulcéreuse

Les premiers rapports sur l'utilisation de la TMF dans la RCH suggéraient une inversion de la maladie chez certains patients. Le premier rapport sur l'utilisation de la TMF dans la RCH, en 1989, concernait un seul patient sans suivi endoscopique ou histopathologique(239). Les auteurs ont par la suite noté dans une revue que le premier patient traité était resté indemne de maladie sur le plan endoscopique et histologique pendant plus de vingt ans(240). Par la suite, une série de six patients ayant reçu une administration quotidienne par lavement de matières fécales d'un donneur pendant cinq jours ont cessé de prendre tous les

médicaments liés à la RCH et n'ont présenté aucun signe clinique, endoscopique ou histologique de RCH au cours des 1 à 13 années de suivi(241). Le suivi ultérieur de ce même centre a fait état d'un succès substantiel, plus de 90 % d'une cohorte de 62 patients ayant obtenu une rémission complète ou partielle(231). D'autres séries de cas chez des enfants atteints de RCH ont démontré que la TMF était sûre et potentiellement efficace pour améliorer l'état de la maladie.

Plusieurs séries de cas récentes chez les adultes ont montré des résultats mitigés pour la TMF comme traitement de la RCH. En général, quelques sujets se sont améliorés, bien qu'aucun n'ait atteint la rémission, et le bénéfice semble être à court terme(231). Il est intéressant de noter qu'une étude portant sur 12 patients a révélé que le bénéfice clinique de la TMF était associé à une proportion plus élevée de bactéries productrices de butyrate dans leurs selles après la transplantation, ce qui suggère un mécanisme possible derrière les procédures qui réussissent(242). Ces petites séries de cas posent deux problèmes essentiels : les perfusions uniques de TMF et le biais de sélection dans le recrutement ; les patients peuvent être très motivés pour un essai de TMF au point de compromettre les protocoles de recherche, comme l'a montré l'échec d'un essai de TMF dans la RCH(231).

Étant donné le succès mitigé de ces petites études, deux essais randomisés récents ont évalué l'efficacité clinique de la TMF dans la RCH. Un groupe de l'Université McMaster a utilisé des lavements de rétention hebdomadaires avec des matières fécales de donneurs ou un placebo pendant six semaines. Malheureusement, le Comité de surveillance des données et de la sécurité a interrompu l'essai en raison de l'impossibilité d'atteindre le critère d'évaluation principal lors d'une analyse intermédiaire prévue. À ce moment-là, 4 des 27 sujets (14,8 %) du groupe FMT et 2 des 26 (7,7 %) du groupe placebo étaient en rémission clinique. Les patients déjà inscrits à l'essai ont été autorisés à terminer l'étude et, en fin de compte, 9 des 38 (24 %) sujets du groupe FMT étaient en rémission contre 2 des 37 (5 %) sujets du groupe placebo (différence de risque : 17 % ; IC à 95 % : 2 - 33 %). Les autres critères d'évaluation, tels que l'amélioration des symptômes ou les changements dans la qualité de vie, étaient similaires entre les deux groupes. Il est intéressant de noter que dans cet essai, près de 40 % des patients en rémission après une TMF ont reçu du matériel provenant d'un seul donneur. De plus, les

personnes souffrant de RCH depuis moins d'un an étaient plus susceptibles d'atteindre la rémission. Après le TMF, tous les sujets ont montré une diversité et une similarité accrues avec les donneurs. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent une amélioration des taux de rémission chez les patients traités par TMF, qui pourrait dépendre de la composition fécale du donneur, de l'utilisation de plusieurs TMF et du traitement précoce de la RCH(231).

Une deuxième étude randomisée a également examiné l'utilisation de la TMF dans la RCH. Les investigateurs de l'Academic Medical Center d'Amsterdam ont effectué une TMF avec mise en place d'une sonde nasoduodénale après un lavage complet de l'intestin à deux reprises sur une période de trois semaines(243). Lors de la deuxième étape intermédiaire, l'analyse du DSMB (A Data Safety Monitoring Board) a recommandé l'arrêt de l'essai pour cause de futilité. Dans l'analyse en intention de traiter, à la semaine 12, 30 % des personnes ayant reçu une TMF d'un donneur étaient en rémission contre 20 % des personnes ayant reçu une TMF placebo (autogreffe de selles). Indépendamment du groupe de traitement, les répondeurs ont démontré une augmentation de la diversité du microbiote fécal à la semaine 12, alors que les non-répondeurs dans l'un ou l'autre groupe n'ont pas eu de changement de diversité(231).

Ces deux essais différaient par la dose, la fréquence et l'administration de la TMF, ainsi que par le type de placebo utilisé, ce qui rend les comparaisons directes difficiles. Cependant, à la lumière des résultats disponibles dans les séries de cas, ces résultats suggèrent que la sélection du donneur, la durée de la maladie et la réussite de la greffe de microbiote peuvent tous être des facteurs importants affectant le résultat clinique après une TMF(231). Un résumé récemment publié décrivant une troisième étude en aveugle de 81 patients traités par un régime de TMF intense et multiple (lavements fécaux 5 jours par semaine pendant 8 semaines) a également noté une rémission significativement améliorée chez les patients traités avec du matériel fécal de donneur (27 % contre 8 % des témoins traités par placebo, $p = 0,02$), ce qui suggère que le nombre de greffes peut également jouer un rôle dans le succès de cette thérapie(244). Il est clair que des travaux supplémentaires sont nécessaires pour comprendre comment le microbiote influence l'inflammation de la muqueuse dans la colite ulcéreuse.

d-La maladie de Crohn

Les données sur la FMT pour la maladie de Crohn sont un peu plus limitées que pour la RCH. Les rapports de cas ont démontré des résultats mitigés, certains suggérant une rémission clinique et endoscopique tandis que d'autres n'ont démontré aucun effet. Le rapport le plus ancien sur la TMF pour la maladie de Crohn a noté une amélioration symptomatique chez un patient sur une période de quatre mois. Un autre rapport de cas d'un patient atteint d'une MC sévère et compliquée a également noté un traitement réussi avec la TMF(231). Une cohorte de 30 patients atteints de la MC réfractaire de l'intestin moyen (définie par un indice de Harvey Bradshaw [HBI] > 7) a démontré une rémission clinique de 77 % à un mois après une seule TMF par voie nasoduodénale(245). Un avantage faible mais significatif a été noté dans l'hémoglobine et l'albumine trois mois après la TMF dans cette étude. La TMF peut également être un traitement potentiel pour la MC pédiatrique, car une série de cas récents a noté une rémission chez 5 des 9 patients (56 %) après une TMF, avec 7 des 9 patients (78 %) démontrant une prise de greffe du microbiote du donneur(246). Fait intéressant, bien qu'une étude n'ait pas trouvé de diminution significative de la gravité de la maladie de Crohn après une TMF, les patients ont rapporté des scores de qualité de vie significativement plus élevés après la procédure(247).

Les travaux antérieurs sur la TMF dans la maladie de Crohn active (définie par un HBI > 5) ont donné des résultats mitigés. Sur les 20 sujets recrutés pour la TMF, 19 avaient des données de suivi complètes. Bien que l'état de la plupart des sujets se soit amélioré après la TMF, l'évolution clinique était variable, un sujet présentant une maladie grave avant la TMF ayant subi une colectomie après la TMF. Comme dans les essais randomisés sur la RCH, la diversité du microbiote a augmenté chez les répondeurs cliniques. De plus, les répondeurs cliniques ont adopté davantage le profil de leur donneur, comme le montre l'indice de similarité de Bray Curtis à la semaine 4. Cependant, le petit nombre de participants et l'absence de groupe témoin limitent la capacité de tirer des conclusions sur l'efficacité de cette étude. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la TMF pourrait également être un traitement potentiel de la MC. Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer à la fois l'efficacité clinique et les modifications du microbiote intestinal de ces patients(231).

Il y a un lien indéniable entre le microbiote intestinal et les MICI. De ce fait et grâce à ce constat, de nombreuses voies impliquant le microbiote sont apparues, que ce soit la dysbiose qui accompagne les MICI ou la présence de quelques agents pathogènes. Nos savoirs en ce qui concerne la physiopathologie des MICI se rejoignent quant à la participation du microbiote à leur inflammation muqueuse. En effet, même s'il ne peut être envisagé de le considérer comme étant la cause de ces maladies, son intervention dans les différentes phases du processus inflammatoire le place en position de la responsabilité du maintien et du soutien de l'inflammation. Cependant, les informations disponibles actuellement relatives au microbiote ne sont pas encore en mesure de fournir des explications sur la chronologie des événements pathologiques. La science a donc encore énormément de chemin à parcourir pour comprendre les MICI. En outre, la mise au point de nouvelles thérapeutiques destinées à la prise en charge des MICI demeure la preuve de la réelle évolution de nos savoirs sur ce lien.



Conclusion



Les MII représentent un vrai problème de santé publique au niveau mondial. Elles constituent des affections incurables et affectant les populations adultes jeunes et retentissent sur leur qualité de vie. Une poussée de colite est accompagnée en général de douleurs digestives, d'une détérioration de l'état général, de signes articulaires, oculaires ou dermatologiques. La récurrence, ainsi que l'intensité des crises et leurs complications (fistule, sténose, cancer) entraînent très fréquemment une interruption de travail, voir même une hospitalisation.

Quant aux traitements pharmacologiques, ils restent limités en raison des divers effets indésirables qu'ils génèrent, de leur manque d'efficacité auprès des malades ou encore de la perte de leur efficacité à long terme. Le recours à la chirurgie est alors le traitement de dernier recours. Celle-ci consiste en la suppression d'une zone de l'intestin et peut engendrer de multiples répercussions sur la qualité de vie du patient.

Ce faisceau de difficultés a un retentissement sur le plan psychologique pour les patients et sur le plan économique pour notre système de santé.

Le manque au niveau de la compréhension de la physiopathologie des MICI est une des principales limites de la prise en charge de ces maladies. Ainsi, si la description de quelques événements pathologiques des MICI est aujourd'hui maîtrisée (atteinte de la perméabilité de la barrière intestinale, dérégulation de la balance T régulateur/ T effecteur, forte production de cytokines inflammatoires), les bases fondamentales ne sont pas encore maîtrisées. En effet, les processus de survenue et de soutien de l'inflammation ne sont pas éclaircis.

Néanmoins, les évolutions de la recherche ont bien permis de montrer que les causes de ces maladies sont diverses et multifactorielles. En effet, de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux sont mis en cause dans leur apparition.

Par ailleurs, et grâce à la progression des savoirs concernant la relation de commensalité avec le microbiote intestinal, la contribution de celui-ci à la physiopathologie des MICI a été mise en évidence.

Ces multiples données ont ainsi permis de qualifier les MICI comme étant le résultat d'une réponse immunitaire amplifiée dirigée contre la flore intestinale chez des sujets ayant une prédisposition génétique.

Sur le plan physiologique, le microbiote intestinal est dans une relation de commensalité par rapport à son hôte et il exerce un rôle majeur dans la physiologie intestinale.

En effet, les micro-organismes du tube digestif y survivent en consommant des denrées alimentaires et des résidus provenant de la desquamation de nos tissus et nous assurent ainsi l'exercice des différents mécanismes physiologiques indispensables à notre bien-être : la digestion et l'absorption des éléments nutritifs, la défense de notre organisme.

Il est implanté depuis la naissance et dialogue de façon réelle avec le système immunitaire que l'on appelle la tolérance orale et plus étonnamment avec le cerveau.

Le microbiote intestinal est caractérisé par une composition constante qui caractérise chaque personne. Pourtant, des écarts tant quantitatifs que qualitatifs sont susceptibles de le toucher. Ceux-ci sont le plus généralement passagers et aboutissent quelquefois à la naissance d'une affection digestive ou extra-digestive.

Pour cette raison, plusieurs travaux ont rapporté un éventail de présomptions de nature clinique, génétique, mécanistique et phénotypique à propos du rapport entre le microbiote et les MICI.

Tout d'abord, la survenance d'une MICI dans un contexte de colite ou de gastro-entérite après la prise d'antibiotiques et la présentation d'une sérologie comportant des anticorps dirigés contre lui soulignent l'importance du rôle du microbiote intestinal sur le plan clinique.

Deuxièmement, les mutations des gènes liés à la reconnaissance et à la neutralisation des micro-organismes spécifiques des patients MICI viennent appuyer ces hypothèses.

Finalement, des hypothèses importantes mettant en cause le microbiote intestinal dans la pathologie des MICI étaient ainsi évoquées. Sur le plan clinique, l'analyse de la composition du microbiote intestinal des patients permet de qualifier une dysbiose et une véritable empreinte pathogène. Cependant, l'étude des 2 théories n'a pas pour autant permis de soulever le volet de la chronologie des étapes pathologiques spécifiques aux MICI.

Si les recherches effectuées pour mieux décrypter le lien entre le microbiote intestinal et les MICI n'ont pas élucidé les mécanismes de survenue de l'inflammation, elles ont néanmoins pu identifier les acteurs responsables de son maintien et encourager ainsi l'émergence de nouvelles perspectives thérapeutiques (probiotiques, transplantation fécale).

De sérieux efforts restent donc à faire pour pouvoir envisager la prise en charge des MICI. Actuellement, la multifactorialité de ces pathologies devra amener à une prise en charge différente du patient. Les données étiologiques collectées par le monde scientifique et médical montrent ainsi que certains facteurs ne sont pas communs à tous les patients et entraînent une prise en charge distincte. Ces particularités sont liées à la génétique, au microbiote intestinal et à l'environnement de chacun et paraissent pouvoir expliquer le manque d'efficacité de quelques traitements auprès de certains patients en comparaison avec d'autres.

Le microbiote intestinal à lui seul ne serait pas responsable de la survenue de cette inflammation pathologique typique des MICI. Il est donc nécessaire de pousser plus loin. Pour cela, il semble nécessaire d'approfondir nos savoirs sur la commensalité entre l'hôte et son microbiote pour pouvoir éclaircir la physiopathologie des MICI et sûrement celle d'autres pathologies.

Pour conclure, les travaux menés jusqu'à présent ont ouvert de multiples horizons de recherche et sont à l'origine de nouveaux moyens thérapeutiques. Même si elles n'ont pas permis de résoudre l'inflammation pathologique des MICI, elles demeurent néanmoins très encourageantes et pleines d'optimisme puisqu'elles sont le résultat d'une science vivante et dirigée au progrès.



Résumés



Résumé

Titre: Impact du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Auteur: AFLOUCH Ayoub

Rapporteur: Professeur saida TELLAL

Mots clés: Microbiote intestinal, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Dysbiose, Physiopathologie, Récocolite hémorragique.

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont des maladies inflammatoires chroniques récidivantes qui peuvent toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal. Elles sont associées à une morbidité importante dans les pays occidentaux et à une incidence croissante dans les pays en développement. Elles comprennent deux troubles principaux : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU). Elles ont souvent une présentation clinique similaire ; cependant, elles affectent des parties distinctes du tube digestif avec une étendue inflammatoire différente de la paroi intestinale. Les MICI représentent un vrai problème de santé publique au niveau mondial. Elles constituent des affections incurables et affectant les populations adultes jeunes et retentissent sur leur qualité de vie. Une poussée de colite est accompagnée en général de douleurs digestives, d'une détérioration de l'état général, de signes articulaires, oculaires ou dermatologiques. La récurrence, ainsi que l'intensité des crises et leurs complications (fistule, sténose, cancer) entraînent très fréquemment une interruption de travail, voir même une hospitalisation. En définitive, les MICI semblent émaner d'un processus inflammatoire continu et incontrôlable qui se développe contre le microbiome intestinal chez un individu génétiquement sensible. Il s'agit de maladies multifactorielles résultant de l'impact des composantes environnementales et génétiques sur le microbiome intestinal.

La mise en évidence de la contribution de la flore intestinale lors des MICI apportera-t-elle une lumière sur les processus de survenue et de soutien du syndrome inflammatoire qui accompagne ces maladies ? En vue de pouvoir y répondre, le présent travail reprend les grandes lignes de notre savoir scientifique et médical sur les MICI et met en évidence l'implication du microbiote intestinal dans ces maladies.

Abstract

Title : Impact of the intestinal microbiota in chronic inflammatory bowel disease

Author : AFLOUCH Ayoub

Reporter : Professor saida TELLAL

Key words : Gut microbiota, Inflammatory bowel diseases, Dysbiosis, Physiopathology, Ulcerative colitis.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic relapsing inflammatory disease that can affect any part of the gastrointestinal tract. They are associated with significant morbidity in Western countries and increasing incidence in developing countries. They include two main disorders: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). They often have a similar clinical presentation; however, they affect distinct parts of the gastrointestinal tract with a different inflammatory extent of the intestinal wall. IBD is a real public health problem worldwide. They are incurable diseases affecting young adult populations and impacting their quality of life. An attack of colitis is generally accompanied by digestive pain, deterioration of the general state of health, and articular, ocular or dermatological signs. Recurrence, as well as the intensity of the attacks and their complications (fistula, stenosis, cancer) very frequently lead to an interruption of work or even hospitalization. Ultimately, IBD seems to emanate from a continuous and uncontrollable inflammatory process that develops against the intestinal microbiome in a genetically susceptible individual. They are multifactorial diseases resulting from the impact of environmental and genetic components on the gut microbiome.

Will the identification of the contribution of the intestinal flora in IBD shed light on the processes of onset and support of the inflammatory syndrome that accompanies these diseases ? In order to answer this question, the present work reviews the main lines of our scientific and medical knowledge on IBD and highlights the involvement of the intestinal microbiota in these diseases.

ملخص

العنوان : تأثير الجراثيم المعوية في أمراض الأمعاء الالتهابية

المؤلف : أفلوش أيوب

المشرفة : الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الأساسية : الجراثيم المعوية ، أمراض الأمعاء الالتهابية ، ديسبيوز ، علم الأمراض الفيزيولوجي ، التهاب القولون التقرحي

مرض التهاب الأمعاء هو مرض التهابي مزمن يمكن أن يؤثر على أي جزء من الجهاز الهضمي. مرتبط بمرضاة كبيرة في الدول الغربية و تزايد حدوثه في البلدان النامية. يشمل نوعين من الاضطرابات الرئيسية : داء كرون والتهاب القولون التقرحي. غالبًا ما يكون لديهم نفس الأعراض السريرية ؛ إلا أنه يؤثر على أجزاء منفصلة من الجهاز الهضمي ذات مدى التهابي مختلف عن جدار الأمعاء. مرض التهاب الأمعاء هو مشكلة صحية عامة حقيقية في جميع أنحاء العالم. هو مرض غير قابل للشفاء و يؤثر على الشباب البالغين وله تأثير على نوعية حياتهم. عادة ما تكون بداية التهاب القولون مصحوبة بألم في الجهاز الهضمي وتدهور في الحالة العامة و تأثير على المفاصل ، العين و الجلد. تكرار الإصابات وشدتها ومضاعفاتها (الناسور والتضييق والسرطان) كثيرًا ما تؤدي بالمريض إلى الإنقطاع عن العمل أو حتى الدخول للمستشفى في النهاية، يبدو أن داء الأمعاء الالتهابي ينبثق من عملية التهابية مستمرة وغير قابلة للسيطرة تتطور ضد ميكروبيوم الأمعاء عند فرد حساس وراثيًا. هذه أمراض متعددة العوامل ناتجة عن تأثير المكونات البيئية والجينية على ميكروبيوم الأمعاء.

هل تسليط الضوء على مساهمة الجراثيم المعوية خلال مرض التهاب الأمعاء سيساعد في فهم عمليات حدوث ودعم المتلازمة الالتهابية التي تصاحب هذه الأمراض؟ لكي نتمكن من الإجابة عليها ، يتناول العمل الحالي الخطوط الرئيسية لمعرفتنا العلمية والطبية حول مرض التهاب الأمعاء ويسلط الضوء على مشاركة الجراثيم المعوية في هذه الأمراض.



Annexes



Annexe1 : Formulaire de collecte CDAI (147)

Date [_ / _ / _]

Initiales patient [_]-[_]/[_]-[_]

Recueil du CDAI (À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] x 2 = [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] [] x 5 = [] [] [] []
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] [] x 7 = [] [] [] []
(0=bon ; 1=moyen ; 2=modique ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] x 20 = [] [] [] []

Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- arthrite, arthralgie
- fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal
- iritis, uvéite
- autre fistule
- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,
- fièvre > 38°C dans la dernière semaine
- stomatite aphtheuse

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] x 30 = [] [] [] []
(0 = non ; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] x 10 = [] [] [] []
(0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [] [] [] x 6 = [] [] []
Femmes : 42 - Hte = [] [] []

8. Poids :
Poids théorique* [] [] [] [] - Poids actuel [] [] [] [] x 100 = [] [] [] x 1 = [] [] []
Poids théorique* [] [] [] []

TOTAL **CDAI =** [] [] [] []

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

Annexe 2 : Formulaire d'auto-évaluation pour la collecte des critères de score CADI (248).

RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI

NOM PRENOM : Date de la prochaine consultation :	7 Jours précédents la prochaine consultation DATES								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> </tr> </table>								
1. Nombre de selles liquides ou très molles	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> </tr> </table>								
2. Douleurs abdominales (0 aucune ; 1 légères ; 2 moyennes ; 3 fortes)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> </tr> </table>								
3. Bien-être général (0 bon ; 1 moyen ; 2 médiocre ; 3 mauvais ; 4 très mauvais)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> <td style="width: 12.5%; height: 20px;"></td> </tr> </table>								

Poids :

INSTRUCTIONS :

Remplir ce formulaire chaque jour avant le coucher, votre réponse doit se rapporter aux 24 heures précédentes.
Ne pas vous tromper de colonne.

Annexe 3 : Check-list des principales précautions à prendre avant de commencer un traitement anti-TNF (173)

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI





Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	☐
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron [Quantiféron ou Elispot] peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	☐
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	☐
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	☐
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	☐
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	☐
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	☐
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	☐

Annexe 4 : Check-list des différentes mesures à prendre avant de commencer un traitement anti-TNF (173)

LES MESURES RECOMMANDÉES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	☐
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	☐
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	☐
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	☐
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	☐
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	☐
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	☐
FIEVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	☐
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	☐
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	☐
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	☐

Annexe 5: Checklist of Important Actions to be Taken Before Initiating Treatment with Vedolizumab (175)

Pathologie/Événement	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant le Vedolizumab
Infection active	Fièvre, signe d'appel	NFS, CRP, ECBU, coproculture, imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la résolution de l'infection
Infection chronique latente	Signe d'appel, Contexte anamnestique	NFS, CRP, tests hépatiques, imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la guérison de l'infection
Abcès anal ou abdominal	Recherche de signe clinique	Imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la résolution de l'abcès
Tuberculose	Recherche d'antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage, et un séjour en zone d'endémie. Vérification de la vaccination BCG	Intra-dermo réaction à la tuberculine ou Quantiferon® (notamment si vaccin BCG) Rx thorax	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 2 semaines de traitement antituberculeux qui doit être poursuivi durant 3 à 6 mois ensuite - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.
Hépatite B	Signe d'appel, Contexte anamnestique	ASAT, ALAT, Sérologie HBV à compléter le cas échéant par l'ADN du VHB	Si Ag Hbs+ : traitement possible sous couverture d'un traitement anti-viral débuté 2 semaines avant le traitement par Vedolizumab, maintenu durant toute sa durée et poursuivi 6 mois après son arrêt
HIV	Signe d'appel Contexte anamnestique	Sérologies HIV, Avis de l'infectiologue	Contre-indication relative, à discuter avec l'infectiologue
Leucoencéphalite multifocale à virus JC (aucun cas sous vedolizumab décrit à ce jour)	Signe d'appel neurologique Recherche systématique du virus JC latent non recommandée	Examen neurologique, imagerie, ponction lombaire	Contre-indication définitive
Clostridium difficile	Anamnèse (souvent peu contributive)	Coproculture avec recherche de C. difficile et de sa toxine	Contre-indication temporaire jusqu'à la guérison de l'infection
Cancer	Vérifier l'absence de cancer, notamment digestif, les 5 dernières années	Avis de l'oncologue	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer in situ du col utérin traité.
Grossesse	Recherche de grossesse en cours, évaluer désir de grossesse à court/ moyen terme	βHCG	Contre-indication temporaire
Exposition préalable aux anti-TNFs	Anamnèse		Délai de 30 jours conseillé entre l'arrêt de l'anti-TNF et le traitement par vedolizumab

Annexe 6 : Liste de contrôle des mesures recommandées à prendre avant de lancer un traitement par vedolizumab (175)

Pathologie	cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer
Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite	Préciser si vaccination réalisée et si le patient est en ordre de rappel.		Réaliser les rappels (possible sous traitement). Le vaccin oral atténué contre la polio (OPV) est contre-indiqué 3 semaines avant le traitement par vedolizumab, durant ce traitement et 3 mois après arrêt de ce traitement.
Pneumocoque	Préciser si vaccination.		Vaccination, idéalement avant traitement, possible sous traitement : Prevenar 13 (1 injection) suivie 8 semaines plus tard d'une vaccination par Pneumo 23 (à renouveler tous les 5 ans).
Varicelle/Zona	Préciser si antécédent de varicelle ou de vaccination.	Sérologies	Pas de contre-indication sauf si infection évolutive. Vaccination minimum 3 semaines avant de débuter le vedolizumab. La vaccination est contre-indiquée durant ce traitement et durant les 3 mois après son arrêt.
Hépatite C	Recherche infection VHC ou facteur de risque	Sérologies HCV	Pas de contre-indication, surveillance conseillée.
Cytomégalovirus	Rechercher un antécédent d'infection CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire.
Virus d'Epstein-Barr	Rechercher un antécédent d'infection EBV.	Sérologies	Contre-indication temporaire si infection cliniquement évolutive.
Grippe saisonnière	Préciser si vaccination annuelle		Proposer une vaccination annuelle (possible sous traitement).
Papilloma Virus Humain (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme (possible sous traitement).
Fièvre jaune	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Vaccination minimum 3 semaines avant de débuter le vedolizumab. La vaccination est contre-indiquée durant ce traitement et durant les 3 semaines qui suivent
Pneumocystose	Préciser les immunosupresseurs		Traitement par co trimoxazole si utilisation de 3 immunosupresseurs incluant le vedolizumab



Références Bibliographiques



- [1] Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 3 avr 2018;53(4):379-89.
- [2] Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep*. 1 avr 2020;47(4):3053-63.
- [3] Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 1 janv 1998;42(1):2-7.
- [4] Essay on the Digestive System (For Students) | Human Physiology [Internet]. Biology Discussion. 2017 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.biologydiscussion.com/essay/human-physiology-essay/essay-on-the-digestive-system-for-students-human-physiology/76467>
- [5] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. janv 2016;164(3):337-40.
- [6] Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1 oct 1977;31(1):107-33.
- [7] Quigley EMM, Stanton C, Murphy EF. The gut microbiota and the liver. Pathophysiological and clinical implications. *J Hepatol*. mai 2013;58(5):1020-7.
- [8] Lagier J-C, Million M, Hugon P, Armougom F, Raoult D. Human Gut Microbiota: Repertoire and Variations. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2012 [cité 31 juill 2021];0. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2012.00136/full>
- [9] Louis E, Marteau P. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Doin; 2009. 358 p.
- [10] Lecerf J-M, DELZENNE N. *Microbiote intestinale et santé humaine*. Elsevier Health Sciences; 2021. 263 p.

- [11] Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* sept 2014;38(5):996-1047.
- [12] Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 août 2007;104(34):13780-5.
- [13] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 10 juin 2005;308(5728):1635-8.
- [14] Forster SC, Kumar N, Anonye BO, Almeida A, Viciani E, Stares MD, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol.* févr 2019;37(2):186-92.
- [15] Lagier J-C, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol.* 7 nov 2016;1:16203.
- [16] Moore WE, Holdeman LV. Human fecal flora: the normal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol.* mai 1974;27(5):961-79.
- [17] Poretsky R, Rodriguez-R LM, Luo C, Tsementzi D, Konstantinidis KT. Strengths and Limitations of 16S rRNA Gene Amplicon Sequencing in Revealing Temporal Microbial Community Dynamics. *PLOS ONE.* 8 avr 2014;9(4):e93827.
- [18] Mizrahi-Man O, Davenport ER, Gilad Y. Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: evaluation of effective study designs. *PloS One.* 2013;8(1):e53608.
- [19] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 1 juin 2017;474(11):1823-36.

- [20] Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol.* nov 1999;65(11):4799-807.
- [21] Hugon P, Dufour J-C, Colson P, Fournier P-E, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis.* 1 oct 2015;15(10):1211-9.
- [22] Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* août 2014;32(8):834-41.
- [23] Tannock GW. *Understanding the Gut Microbiota.* John Wiley & Sons; 2017. 194 p.
- [24] Masson E. Microbiote intestinale [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/791361/microbiote-intestinale>
- [25] Stratification and compartmentalisation of immunoglobulin responses to commensal intestinal microbes - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S104453231300078X>
- [26] Gut biogeography of the bacterial microbiota | Nature Reviews Microbiology [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3552>
- [27] Bacterial Community Mapping of the Mouse Gastrointestinal Tract [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074957>
- [28] Spatial variation of the colonic microbiota in patients with ulcerative colitis and control volunteers | Gut [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/64/10/1553.short>

- [29] Van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, Kleerebezem M, De Vos WM, Thas O, et al. Butyrate-producing Clostridium cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J.* mai 2013;7(5):949-61.
- [30] The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche | *Nature Communications* [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ncomms9292>
- [31] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* janv 2009;457(7228):480-4.
- [32] Dynamics and associations of microbial community types across the human body | *Nature* [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature13178>
- [33] MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 12 mai 2011;473(7346):174-80.
- [34] Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? | *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2859>
- [35] Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* nov 2019;64(11):747-60.
- [36] The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer | *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3344>

- [37] Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 1 oct 2010;33(10):2277-84.
- [38] Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids - Corrêa-Oliveira - 2016 - *Clinical & Translational Immunology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/cti.2016.17>
- [39] Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota - Louis - 2017 - *Environmental Microbiology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1462-2920.13589>
- [40] LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 1 avr 2013;24(2):160-8.
- [41] Microbial production of vitamin B 12 | SpringerLink [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-001-0902-7>
- [42] A heat labile soluble factor from *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 specifically increases the galactosylation pattern of HT29-MTX cells - Freitas - 2001 - *Cellular Microbiology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1462-5822.2001.00113.x>
- [43] Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
- [44] Zhao S, Liu W, Wang J, Shi J, Sun Y, Wang W, et al. *Akkermansia muciniphila* improves metabolic profiles by reducing inflammation in chow diet-fed mice. *J Mol Endocrinol*. janv 2017;58(1):1-14.

- [45] Candela M, Biagi E, Maccaferri S, Turrone S, Brigidi P. Intestinal microbiota is a plastic factor responding to environmental changes. *Trends Microbiol.* 1 août 2012;20(8):385-91.
- [46] Characterization of the gut microbiota in leptin deficient obese mice – Correlation to inflammatory and diabetic parameters - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528814000319>
- [47] Hansen CHF, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sørensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse. *Diabetologia.* 1 août 2012;55(8):2285-94.
- [48] MetaHIT consortium, Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 29 août 2013;500(7464):541-6.
- [49] Low Relative Abundances of the Mucolytic Bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in Feces of Children with Autism | Applied and Environmental Microbiology [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AEM.05212-11>
- [50] Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham H-P, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 1 juin 2017;66(6):1039-48.
- [51] Full article: Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/19490976.2014.983763>
- [52] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* sept 2012;489(7415):220-30.

- [53] Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. juin 2012;486(7402):222-7.
- [54] Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome | PNAS [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://www.pnas.org/content/108/Supplement_1/4578.short
- [55] Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLOS Biol*. 26 juin 2007;5(7):e177.
- [56] Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, Järnerot G, Tysk C, Apajalahti J, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J*. juill 2008;2(7):716-27.
- [57] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier DL, Yamada T, Mende DR, et al. Erratum: Enterotypes of the human gut microbiome (*Nature* (2011) 473 (174-180)). *Nature* [Internet]. 30 juin 2011 [cité 1 août 2021];474(7353). Disponible sur: <https://kyushu-u.pure.elsevier.com/en/publications/erratum-enterotypes-of-the-human-gut-microbiome-nature-2011-473-1>
- [58] Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes | Science [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/334/6052/105.abstract>
- [59] Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. déc 2019;17(1):142.
- [60] Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. | Gut [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/28/8/995.abstract>

- [61] Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. oct 2006;101(10):2333-40.
- [62] Infectious associations of Celiac disease - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997208002012>
- [63] Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study | *Gut* [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/69/8/1416.abstract>
- [64] Fulci V, Stronati L, Cucchiara S, Laudadio I, Carissimi C. Emerging Roles of Gut Virome in Pediatric Diseases. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(8):4127.
- [65] A viral trigger for celiac disease [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007181>
- [66] Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018;9:2597.
- [67] Presence of Bacteria and Innate Immunity of Intestinal Epith... : Official journal of the American College of Gastroenterology | *ACG* [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2004/05000/Presence_of_Bacteria_and_Innate_Immunity_of.24.aspx
- [68] Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients*. oct 2019;11(10):2375.
- [69] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 1 févr 2018;64(2):20-57.

- [70] Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*. sept 2019;8(3):126.
- [71] Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Dis Mon*. 1 déc 2019;65(12):100851.
- [72] Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 1 nov 2006;81(11):1462-71.
- [73] Cosnes J, Nion-larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre J. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 janv 2004;2(1):41-8.
- [74] Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre J. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1 févr 1996;110(2):424-31.
- [75] Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol WJG*. 14 déc 2007;13(46):6134-9.
- [76] Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory Bowel Disease and Smoking: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Inflamm Bowel Dis*. 1 nov 2004;10(6):848-59.
- [77] PERSSON P-G, HELLERS G, AHLBOM A. Use of Oral Moist Snuff and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Epidemiol*. 1 déc 1993;22(6):1101-3.
- [78] Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The Intestinal Microvasculature as a Therapeutic Target in Inflammatory Bowel Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1072(1):78-97.

- [79] McGilligan VE, Wallace JMW, Heavey PM, Ridley DL, Rowland IR. Hypothesis about mechanisms through which nicotine might exert its effect on the interdependence of inflammation and gut barrier function in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 1 janv 2007;13(1):108-15.
- [80] Biedermann L, Brülisauer K, Zeitz J, Frei P, Scharl M, Vavricka SR, et al. Smoking Cessation Alters Intestinal Microbiota: Insights from Quantitative Investigations on Human Fecal Samples Using FISH. *Inflamm Bowel Dis.* 1 sept 2014;20(9):1496-501.
- [81] Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A Prospective Study of Long-term Intake of Dietary Fiber and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1 nov 2013;145(5):970-7.
- [82] Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease - Galvez - 2005 - *Molecular Nutrition & Food Research* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mnfr.200500013>
- [83] Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers | *Gut* [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/59/10/1331.short>
- [84] Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice. *Nature.* juill 2012;487(7405):104-8.
- [85] Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 janv 2010;16(1):137-51.

- [86] Martini GA, Brandes JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with crohn's disease. *Klin Wochenschr.* 1 avr 1976;54(8):367-71.
- [87] Thornton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. *Br Med J.* 29 sept 1979;2(6193):762-4.
- [88] Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut.* 1 sept 1990;31(9):1037-40.
- [89] Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts | *The BMJ* [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f6633.full>
- [90] Lepage P, Häslér R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, et al. Twin Study Indicates Loss of Interaction Between Microbiota and Mucosa of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 1 juill 2011;141(1):227-36.
- [91] Genes, diet and inflammatory bowel disease - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0027510707002448>
- [92] Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The Microbiome and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Therapeutic Role for Fecal Microbiota Transplantation? *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* oct 2012;107(10):1452-9.
- [93] Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(1):14-23.
- [94] Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut.* 1 oct 2013;62(10):1505-10.
- [95] Cho JH, Brant SR. Recent Insights Into the Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 1 mai 2011;140(6):1704-1712.e2.

- [96] Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270503/>
- [97] Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease - White - 2018 - Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14669>
- [98] Ye BD, McGovern DPB. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. *Expert Rev Clin Immunol*. 2 oct 2016;12(10):1091-107.
- [99] Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2015;6:551.
- [100] Iida T, Yokoyama Y, Wagatsuma K, Hirayama D, Nakase H. Impact of Autophagy of Innate Immune Cells on Inflammatory Bowel Disease. *Cells*. janv 2019;8(1):7.
- [101] The PLOS Genetics Staff. Correction: Pooled Sequencing of 531 Genes in Inflammatory Bowel Disease Identifies an Associated Rare Variant in BTNL2 and Implicates Other Immune Related Genes. *PLOS Genet*. 17 avr 2015;11(4):e1005172.
- [102] Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol*. 21 nov 2015;21(43):12296-310.
- [103] Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 25 juill 2013;5:237-47.
- [104] Absence of the NOD2 protein renders epithelia more susceptible to barrier dysfunction due to mitochondrial dysfunction | *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00070.2017>

- [105] Venema WTU, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol.* 2017;241(2):146-58.
- [106] Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J Inflamm Res.* 12 févr 2018;11:49-60.
- [107] Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: Signaling, Host Defense, and Inflammatory Disease. *Immunity.* 18 déc 2014;41(6):898-908.
- [108] Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci.* 13 déc 2005;102(50):18129-34.
- [109] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut.* 1 nov 2004;53(11):1658-64.
- [110] Salem M, Seidelin JB, Eickhardt S, Alhede M, Rogler G, Nielsen OH. Species-specific engagement of human nucleotide oligomerization domain 2 (NOD)2 and Toll-like receptor (TLR) signalling upon intracellular bacterial infection: role of Crohn's associated NOD2 gene variants. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(3):426-34.
- [111] A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells | *Nature* [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nature07416>
- [112] Defects in Autophagy Induce Alterations in the Secretory Pathway and Proinflammatory Signaling of Paneth Cells - *Gastroenterology* [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)01486-3/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)01486-3/fulltext)

- [113] Full article: ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2015.1017187>
- [114] Yin H, Wu H, Chen Y, Zhang J, Zheng M, Chen G, et al. The Therapeutic and Pathogenic Role of Autophagy in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1512.
- [115] Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* nov 2016;16(11):661-75.
- [116] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juin 2018;19(6):349-64.
- [117] Autophagy: process and function [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <http://genesdev.cshlp.org/content/21/22/2861.short>
- [118] Autophagy in intracellular bacterial infection. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* 1 sept 2009;1793(9):1465-77.
- [119] Autophagy: cellular and molecular mechanisms - Glick - 2010 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.2697>
- [120] The autophagy gene Atg16l1 differentially regulates Treg and TH2 cells to control intestinal inflammation | eLife [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://elifesciences.org/articles/12444>
- [121] Fowler EV, Doecke J, Simms LA, Zhao ZZ, Webb PM, Hayward NK, et al. ATG16L1 T300A Shows Strong Associations With Disease Subgroups in a Large Australian IBD Population: Further Support for Significant Disease Heterogeneity. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* oct 2008;103(10):2519-26.

- [122] Iida T, Onodera K, Nakase H. Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 21 mars 2017;23(11):1944-53.
- [123] Takagawa T, Kitani A, Fuss I, Levine B, Brant SR, Peter I, et al. An increase in LRRK2 suppresses autophagy and enhances Dectin-1–induced immunity in a mouse model of colitis. *Sci Transl Med*. 6 juin 2018;10(444):eaan8162.
- [124] Mahdi BM. Role of HLA typing on Crohn’s disease pathogenesis. *Ann Med Surg*. 1 sept 2015;4(3):248-53.
- [125] Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: The role of the HLA complex. *World J Gastroenterol WJG*. 21 juin 2006;12(23):3628-35.
- [126] Liu Z, Yadav PK, Xu X, Su J, Chen C, Tang M, et al. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. *J Leukoc Biol*. 2011;89(4):597-606.
- [127] McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*. 1 oct 2007;56(10):1333-6.
- [128] The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 nov 2014;147(5):990-1007.e3.
- [129] van Sommeren S, Visschedijk MC, Festen EAM, de Jong DJ, Ponsioen CY, Wijmenga C, et al. HNF4 α and CDH1 are associated with ulcerative colitis in a Dutch cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 1 août 2011;17(8):1714-8.
- [130] Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science*. 1 déc 2006;314(5804):1461-3.

- [131] Muise AM, Walters TD, Glowacka WK, Griffiths AM, Ngan B-Y, Lan H, et al. Polymorphisms in E-cadherin (CDH1) result in a mis-localised cytoplasmic protein that is associated with Crohn's disease. *Gut*. 1 août 2009;58(8):1121-7.
- [132] Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016;2(2):119-29.
- [133] Frontiers | Reduced CD27-IgD⁺ B Cells in Blood and Raised CD27-IgD⁺ B Cells in Gut-Associated Lymphoid Tissue in Inflammatory Bowel Disease | Immunology [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00361/full>
- [134] WGO Practice Guidelines style template - inflammatory-bowel-disease-french-2009. [cited 2016 Jan 12] <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf> - Recherche Google.
- [135] Guide Médecin_Crohn, [cited 2016 Jan 12] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf - Recherche Google.
- [136] Masson E. Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1051535/maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales-de>
- [137] Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) - item118.pdf. [cited 2016 Jan 12]. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item118/pdf/item118.pdf> - Recherche Google.
- [138] Fournet J., Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (118), corpus médical-faculté de médecine de Grenoble, avril 2003 - Recherche Google.
- [139] AFA [cited 2016 Jan 12] <http://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rech/maladie-de-crohn/frequence.html> - Recherche Google.

- [140] Guide Medecin_RCH, [cited 2016 Jan 12] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf - Recherche Google.
- [141] Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). [cited 2017 Jan 23]. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici> - Recherche Google.
- [142] Colite aiguë grave - CREGG, [cited 2017 Apr 6] <https://www.cregg.org/site/mici/mici-memo/colite-aigue-grave.html> - Recherche Google.
- [143] De la bonne prise en charge des poussées graves de RCH [Internet]. FMC-HGE. 2009 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/de-la-bonne-prise-en-charge-des-poussees-graves-de-rch-2/>
- [144] Score de TrueLove et Witts - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [cited 2017 Apr 6] [_https://www.getaid.org/outils/score-de-truelove-et-witts.html](https://www.getaid.org/outils/score-de-truelove-et-witts.html) - Recherche Google.
- [145] Indice de Harvey Bradshaw - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif_ [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/outils/indice-de-harvey-bradshaw.html> - Recherche Google.
- [146] score-harvey-bradshaw-2015_ [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/images/outils/score-harvey-bradshaw-2015.pdf> - Recherche Google.
- [147] FICHE DE RECUEIL DE CDAI [cited 2017 Apr 10] https://www.getaid.org/images/outils/fiche_recueil_cdai_061112.pdf - Recherche Google.
- [148] Recueil CDAI - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/outils/recueil-cdai.html> - Recherche Google.

- [149] Haute Autorité de Santé - ALD n° 24 - Maladie de Crohn [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_671094/fr/ald-n-24-maladie-de-crohn
- [150] Marteau Philippe. Prise en charge des MICI / coordonné par Philippe Marteau, Laurent Beaugier, Gérard Schenowitz... [et al.]. Montrouge Esher (UK): John Libbey Eurotext; 2003. vii+100. (Dialogue ville-hôpital).
- [151] Education Thérapeutique - Patients ayant une Maladie Chronique de l'Intestin (MICI) : Maladie de Crohn ou Rectocolite hémorragique. - OSCARS : Observation et suivi cartographique des actions régionales de santé [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.oscarsante.org/occitanie/action/detail/7296>
- [152] O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(3):561-73.
- [153] Piquet M-A, Gloro R, Justum A-M, Reimund J-M. [Nutritional therapy in inflammatory bowel disease]. Gastroenterol Clin Biol. 1 févr 2006;30(2):262-71.
- [154] Masson E. Thérapeutiques de la maladie de Crohn [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/20090/therapeutiques-de-la-maladie-de-crohn>
- [155] Recommandations Crohn (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
- [156] Recommandations Rectocolite hémorragique [Internet]. VIDAL. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>
- [157] Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale, WGO Practice Guideline, 2015 - Recherche Google.

- [158] MICI – Les étapes du traitement médical – CREGG [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>

- [159] Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI): Quelle place pour les traitements conventionnels? – FMC-HGE [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales-mici-quelle-place-pour-les-traitements-conventionnels/>

- [160] Dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>

- [161] Corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® - GETAID [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoides-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>

- [162] AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL®) - GETAID [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>

- [163] Azathioprine et purinéto – CREGG [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/azathioprine-et-purineto/>

- [164] Fiches de recommandations : Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d’une biothérapie ou d’un immunosuppresseur [Internet]. CREGG. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/>

- [165] Fiches de recommandations : Surveillance sous immunosuppresseurs et anti-TNF – CREGG [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/surveillance-sous-immunosuppresseurs-et-anti-tnf/>
- [166] Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
- [167] Méthotrexate – CREGG [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/methotrexate/>
- [168] Ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN® [Internet]. GETAID. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>
- [169] contact P du contact N du. Ciclosporine [Internet]. CREGG. 2012 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/ciclosporine/>
- [170] Infliximab : REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI® - GETAID [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/linfliximab-remicade-inflectra-remsima-flixabi>
- [171] Adalimumab : HUMIRA®, AMGEVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ®, HULIO®, YUFLYMA®, AMSPARITY® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
- [172] Vedolizumab : ENTYVIO® - GETAID [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-vedolizumab-entyvio>

- [173] Checklist Anti-TNF [Internet]. GETAID. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/check-list-anti-tnf>
- [174] Actualités thérapeutiques dans les MICI | SpringerLink [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11725-017-0727-x>
- [175] Checklist VEDOLIZUMAB - GETAID [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/check-list-vedolizumab>
- [176] Ustekinumab : STELARA® - GETAID [Internet]. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ustekinumab-stelara>
- [177] STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines
- [178] Recommandations Rectocolite hémorragique - VIDAL [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html#prise-en-charge>
- [179] Mouse models for the study of Crohn's disease - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471491403000522>
- [180] Cinquin CF. Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées. 2005 [cité 20 déc 2021]; Disponible sur: <https://corpus.ulaval.ca/jspui/handle/20.500.11794/18063>
- [181] Seksik P. [Gut microbiota and IBD]. Gastroenterol Clin Biol. sept 2010;34 Suppl 1:S44-51.
- [182] IL-22 Deficiency Alters Colonic Microbiota To Be Transmissible and Colitogenic | The Journal of Immunology [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.jimmunol.org/content/190/10/5306>

- [183] Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Medica*. 15 févr 2013;23(1):28-42.
- [184] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. févr 2008;134(2):577-94.
- [185] Kaur N, Chen C-C, Luther J, Kao JY. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. août 2011;2(4):211-6.
- [186] Vignsæs LK, van den Abbeele P, Sulek K, Frandsen HL, Steenholdt C, Brynskov J, et al. Microbiotas from UC patients display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Sci Rep*. 2013;3(1110).
- [187] Dey N, Soergel DA, Repo S, Brenner SE. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 22 août 2013;13(1):131.
- [188] Bullock NR, Booth JCL, Gibson GR. Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Curr Issues Intest Microbiol*. sept 2004;5(2):59-64.
- [189] Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2013;38(2):151-61.
- [190] A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. [Internet]. *Gut Microbiota for Health*. 2014 [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/a-decrease-of-the-butyrate-producing-species-roseburia-hominis-and-faecalibacterium-prausnitzii-defines-dysbiosis-in-patients-with-ulcerative-colitis/>

- [191] Feller M, Huwiler K, Stephan R, Altpeter E, Shang A, Furrer H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* sept 2007;7(9):607-13.
- [192] Does *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774604/>
- [193] Davis WC, Madsen-Bouterse SA. Crohn's disease and *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: the need for a study is long overdue. *Vet Immunol Immunopathol.* 15 janv 2012;145(1-2):1-6.
- [194] The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease - PubMed [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20076977/>
- [195] Strober W. Adherent-invasive *E. coli* in Crohn disease: bacterial "agent provocateur". *J Clin Invest.* 1 mars 2011;121(3):841-4.
- [196] Rôle du microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin - Abstract - Annales Nestlé (Ed. française) 2009, Vol. 67, No. 1 - Karger Publishers [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/222313>
- [197] Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease - PubMed [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21445715/>
- [198] McGuckin MA, Lindén SK, Sutton P, Florin TH. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat Rev Microbiol.* avr 2011;9(4):265-78.
- [199] MEDICINA [Internet]. [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol58-98/3/colonicproteinases.htm>

- [200] Steck N, Mueller K, Schemann M, Haller D. Bacterial proteases in IBD and IBS. *Gut*. nov 2012;61(11):1610-8.
- [201] Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev*. avr 2006;19(2):315-37.
- [202] Obiso RJ, Azghani AO, Wilkins TD. The *Bacteroides fragilis* toxin fragilysin disrupts the paracellular barrier of epithelial cells. *Infect Immun*. avr 1997;65(4):1431-9.
- [203] Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1720-8.
- [204] Elson CO, Cong Y. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 1 juill 2012;3(4):332-44.
- [205] Guerra L, Cortes-Bratti X, Guidi R, Frisan T. The Biology of the Cytolethal Distending Toxins. *Toxins*. 7 mars 2011;3(3):172-90.
- [206] Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. mai 2011;9(5):356-68.
- [207] Chermesh I, Shamir R. Rôle du microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Ann Nestlé Ed Fr*. 2009;67(1):27-38.
- [208] Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, Tucková L, Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 15 mai 2004;93(2-3):97-108.
- [209] Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 avr 2005;174(8):4453-60.

- [210] Klapproth J-MA, Sasaki M. Bacterial induction of proinflammatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2010;16(12):2173-9.
- [211] Dziarski R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 1 sept 2003;60(9):1793-804.
- [212] Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis.* mars 2002;2(3):171-9.
- [213] Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun.* mai 2010;34(3):J220-5.
- [214] Stephani J, Radulovic K, Niess JH. Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* juin 2011;59(3):161-77.
- [215] Troy EB, Kasper DL. Beneficial effects of *Bacteroides fragilis* polysaccharides on the immune system. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 janv 2010;15:25-34.
- [216] Li X, Conklin L, Alex P. New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 7 sept 2008;14(33):5115-24.
- [217] Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* janv 2019;10(Suppl 1):S49-66.
- [218] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2017;14(8):491-502.
- [219] Gourineni VP, Verghese M, Boateng J, Shackelford L, Bhat NK, Walker LT. Combinational Effects of Prebiotics and Soybean against Azoxymethane-Induced Colon Cancer In Vivo. *J Nutr Metab.* 26 sept 2011;2011:e868197.
- [220] Salvini F, Riva E, Salvatici E, Boehm G, Jelinek J, Banderali G, et al. A Specific Prebiotic Mixture Added to Starting Infant Formula Has Long-Lasting Bifidogenic Effects¹²³. *J Nutr.* juill 2011;141(7):1335-9.

- [221] Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res.* 2010;1(2):13-36.
- [222] Di Criscio T, Fratianni A, Mignogna R, Cinquanta L, Coppola R, Sorrentino E, et al. Production of functional probiotic, prebiotic, and synbiotic ice creams. *J Dairy Sci.* oct 2010;93(10):4555-64.
- [223] Debapriya Mohanty, Snigdha Misra, Swati Mohapatra, Priyadarshi Soumyaranjan Sahu. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Biosci.* déc 2018;26:152-60.
- [224] Masson E. Le concept de probiotique : historique, définition et principales caractéristiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/77554/le-concept-de-probiotique-historique-definition-et>
- [225] Masson E. PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES PROBIOTIQUES [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/79240/proprietes-fonctionnelles-des-probiotiques>
- [226] Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Metab - NUTR CLIN METAB.* 1 juin 2006;20:85-94.
- [227] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J [Allergy Clin Immunol.* janv 2020;145(1):16-27.
- [228] Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, Bitton A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):17-24.
- [229] Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* juin 1995;108(6):1617-21.

- [230] Glick LR, Sossenheimer PH, Ollech JE, Cohen RD, Hyman NH, Hurst RD, et al. Low-Dose Metronidazole is Associated With a Decreased Rate of Endoscopic Recurrence of Crohn's Disease After Ileal Resection: A Retrospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 19 sept 2019;13(9):1158-62.
- [231] Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 4 mai 2017;8(3):238-52.
- [232] Ooijselaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Annu Rev Med*. 27 janv 2019;70:335-51.
- [233] Thanissery R, Winston JA, Theriot CM. Inhibition of spore germination, growth, and toxin activity of clinically relevant *C. difficile* strains by gut microbiota derived secondary bile acids. *Anaerobe*. juin 2017;45:86-100.
- [234] Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primer*. 7 avr 2016;2:16020.
- [235] Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis*. 1 févr 2008;197(3):435-8.
- [236] Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2017;46(5):479-93.
- [237] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 janv 2016;315(2):142-9.

- [238] Hocquart M, Lagier J-C, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early Fecal Microbiota Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 févr 2018;66(5):645-50.
- [239] Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet Lond Engl*. 21 janv 1989;1(8630):164.
- [240] Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am*. déc 2012;41(4):781-803.
- [241] Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. juill 2003;37(1):42-7.
- [242] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. juill 2015;149(1):102-109.e6.
- [243] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. juill 2015;149(1):110-118.e4.
- [244] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 mars 2017;389(10075):1218-28.
- [245] Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2015;30(1):51-8.
- [246] Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2015;21(3):556-63.

- [247] Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, et al. Fecal Microbiota Transplantation Improves the Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:517597.
- [248] RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI [cited 2017 Apr 10]. https://www.getaid.org/images/outils/fiches_recueil_symptomes.pdf - Recherche Google.



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 reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- 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 humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne 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



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمُ بِاللهِ الْمُظْمِرِ

- 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 والترف.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 45

سنة : 2022

تأثير الجراثيم المعوية في أمراض الأمعاء الالتهابية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد أيوب أفلوش

المزاد في 23 فبراير 1996 بأكادير

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الجراثيم المعوية؛ أمراض الأمعاء الالتهابية؛ ديسبيوز؛
علم الأمراض الفيزيولوجي؛ التهاب القولون التقرحي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية