

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 N°2000

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Julie LEGENDRE

**MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Vendredi 31 Janvier 2014

Directeur de thèse : Professeur Campistron Gérard

JURY

Président : Campistron Gérard, Professeur des Universités
1er assesseur : Vernejoul Fabienne, Docteur en Physiopathologie
2ème assesseur : Cavalié Laurent, Docteur en Pharmacie
3ème assesseur : Davasse Mathieu, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 N°2000

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Julie LEGENDRE

**MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Vendredi 31 Janvier 2014

Directeur de thèse : Professeur Campistron Gérard

JURY

Président : Campistron Gérard, Professeur des Universités
1er assesseur : Vernejoul Fabienne, Docteur en Physiopathologie
2ème assesseur : Cavalié Laurent, Docteur en Pharmacie
3ème assesseur : Davasse Mathieu, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A mon jury

Gérard Campistron,

Professeur des Universités et Praticien hospitalier,
Président et directeur de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider et diriger ma thèse de pharmacie. Je vous remercie d'autant plus pour vos conseils et enseignements enrichissants qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et qui m'ont accompagnée et construite tout au long de mes études de pharmacie.

Fabienne Vernejoul,

Docteur en Physiopathologie et Cadre de recherche à Cayla-Invivogen

Je te remercie de répondre une fois de plus présente à une étape importante de ma formation et d'avoir acceptée de juger ce travail.

Tu m'as toujours soutenue dans mes études tant comme guide que comme exemple. Tu m'as encouragée à me dépasser et m'as permise de me réaliser au cours d'un stage à Cayla-Invivogen, ma meilleure expérience professionnelle. Merci pour ta gentillesse et ton dynamisme. Tu trouveras ici l'assurance de ma gratitude et de mon amitié.

Laurent Cavalié

Docteur en Pharmacie et Praticien hospitalier, laboratoire Bactériologie-Hygiène

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre enthousiasme, et votre bonne humeur à l'image de mes souvenirs du stage hospitalier de cinquième année. Tout ceci a largement contribué à la réalisation de cet écrit et laissé une trace d'une expérience professionnelle qui a mêlé l'utile à l'agréable.

Mathieu Davasse

Docteur en Pharmacie

Je ne pouvais pas clore le cycle de mes études sans toi et Anneliese qui avait été présents et témoins de mes premiers pas à la Faculté de pharmacie. Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury et de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour ta bienveillance, ta patience, ta gentillesse, et surtout ta bonne humeur qui ont embelli mes années de pharmacie. Je te souhaite le plus grand bonheur avec la fille formidable qu'est Anneliese et vous transmets à tous les deux l'expression de mon amitié la plus sincère.

Aux professionnels qui ont jalonné mon parcours

A **Gérard Tiraby**, PDG de Cayla-Invivogen,

Je vous remercie d'avoir toujours encouragé mes désirs de formation au sein de votre entreprise, pour vos conseils et votre bienveillance.

A **Sophie, Anne-Sophie, Alexandre, Arnaud, Angélique** et les autres employés de Cayla-Invivogen pour leur bonne humeur qui ont fait de mes passages à Cayla-Invivogen de belles expériences.

A **Sylvie, Lulu, Geneviève et Sabine** pour leur dynamisme, leur gentillesse et leur écharpe fantaisie (que je porte toujours) et qui ont fait de mes 3 mois de stages à l'Institut Fédératif de Biologie, un moment agréable.

A **Thomas**, pour tes « *you are fired* » formateurs à l'Erasmus MC, tes encouragements et ton *anglaide*.

A ma famille,

Merci **Maman** de m'avoir accompagnée dans ces études et d'avoir répondu à mes désirs d'émancipation et d'aventures. Tu as cru en moi et tu as su me dynamiser lorsque cela était nécessaire (Troisième année).

Merci **Papa**. Tu as été le chef d'orchestre de ce voyage éducatif et formateur qu'ont été ces études de pharmacie. Je te remercie de m'avoir guidée dans ce choix, et de m'avoir fait part de ton expertise dans de nombreuses situations. Merci pour ton soutien et ton aide qui ont largement contribué à l'écriture de cette Thèse.

Merci **Camille**. Tu as toujours cru en moi, répondu présente à tous les moments importants de ma vie.

Mon affection à vous 3.

A mes **grand-mères** sans qui le mot créativité n'aurait eu aucun sens et qui m'est utile aujourd'hui dans bien des domaines. Merci pour votre affection et nos moments de complicité.

A ma douce **Nicole**, ma regrettée ; parce que j'aurais aimé que tu sois là aujourd'hui.

A la **famille Clapes** pour son soutien permanent et nos moments de convivialité.

A mes amis,

Pour m'avoir appris à décliner le mot amitié de toutes les façons, pour ces belles années d'étudiants et pour les futures en tant que professionnels.

Merci à mes dentaires (**Dien, Aurore, Clément, Sophia, Michel, Astrid, Beaugendre, Lolo et son groupe de copines déjantées, Castou, Fabas**), leurs inséparables (**Corinne, Nicolas, Olivier, Corentin, Lisa, Audrey**) et leurs amoureux(ses) pour toutes ces soirées partagées : les improvisées, les crémaillères, les anniversaires, les réveillons, les apéros, nos vacances et nos moments de complicités jamais égalés.

Merci à mes amis pharmaciens (**Géraldine, Pierre, Hervé, Leslie, Paul-Louis, Fanny, Marion, Carole, Marc** et tous les autres non cités mais inoubliables) qui ont fait de ce

parcours pharmaceutique un voyage homérique. A nos journées BM, nos soirées d'intégration et nos moments festifs et culturels.

A mes amies de toujours **Nadège, Cléo** et **Jade**.

*To my friend and my favorite roommate, **Sander**. Bedankt!*

A ma moitié,

« On se demande parfois si la vie a un sens... et puis l'on rencontre des êtres qui donnent un sens à la vie », Brassäi.

Merci **Vincent** d'avoir donné un sens à la mienne, pour ton amour, ton soutien, ta patience, ton implication dans mes études et tes encouragements permanents. A nos trois années de bonheur et aux futures.

Liste des abréviations

4-ASA : Acide 4-aminosalicylique

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique ou mésalazine

6 MP: 6-mercaptopurine

A

ACCA : Anti-chitobioside

ADN : Acide desoxyribonucléique (ADNr 16S : ADN ribosomique sous unité 16S)

AIEC : *Escherichia coli* adhérent invasif

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALCA : Anti-laminaribioside

AMCA: Anti-mannobioside

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCA : Anti-*saccharomyces cerevisiae*

AGCC : Acides gras chaîne courte

ARN: Acide ribonucléique (ARNi : ARN interférent/ ARNm: ARN messager/ARNr 16S: ARN ribosomique sous unité 16S)

ATG16L: Autophagy related protein 16-1

AZA: Azathioprine

B

BPI: *Bactericidal/Permeability Increasing protein*

C

CARD: *Caspase Activation and Recruitment Domain*

CBir1: flagelline

CD: *Cluster of Differentiation*

CEACAM-6: *Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6*

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

CCR9: *C-C chemokine Receptor 9*

D

DSS: *Dextran Sodium Sulfate*

E

ECP : Electrophorèse en Champ Pulsé

F

FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence

FOS : Fructoligosaccharide

G

G6PD : Glucose-6-phosphate Deshydrogénase

GETAID : Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives

H

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb1ac: Hémoglobine glyquée

I

IBD: *Inflammatory Bowel Disease*

ICAM: *Intracellular Adhesion Molecule*

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL: Interleukine

IP-10: *Interferon gamma-induced protein 10*

IRGM: *Immunity-related GTPase family M protein*

IV: Intraveineuse

K

KO: *Knock-out*

L

LNKT: Lymphocyte Natural killer T

LPS: Lipopolysaccharide

LRR: *Leucin Rich Region*

LT: Lymphocytes T

LTB4 : Leucotriène B4

LTh: Lymphocytes T *helper* ou auxiliaires

LTreg : Lymphocytes T régulateurs

M

madCAM: *Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule*

MAP: *Mycobacterium Paratuberculosis*

MC: Maladie de Crohn

MCP-1 : *Monocytic Chemotactic Protein 1*

MDP: *Muramyl Dipeptide*

MICI : Maladie Inflammatoires Chroniques Intestinales

MIF: *Macrophage Migration Inhibitory Factor*

MIP: *Macrophage Inflammatory Protein*

MLCK: *Myosin Light Chain Kinase*

MUC 2: mucine 2

MTX: Methotrexate

MyD88: *Myeloid Differentiation Factor 88*

N

NBD: *Nuclear Binding Domain*

NEMO: *NF- κ B Essential Modulator*

NF- κ B: *Nuclear Factor kappa B*

NFS: Numeration Formule Sanguine

NLR: *Nod-Like Receptor*

NP: Neuropeptide

O

OmpC: *Outer membrane porin C*

P

PAF: *Platelet Activated Factor* (facteur d'activation plaquettaire)

PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Pattern*

PCR: *Polymerase chain reaction*

PLFR: Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction

PNB: Polynucléaire basophile

PNE: Polynucléaire éosinophile

PNN: Polynucléaire neutrophile

PPAR γ : *Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*

PRR: *Pathogen Recognition Receptor*

R

RCH: Rectocolite Hémorragique

ROS: *Reactive Oxygen Species*

S

SNC: *Système Nerveux Central*

T

TGF β : *Transforming growth factor*

TLR: *Toll-Like Receptor*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

U

UFC: *Unité Formant une Colonie*

V

VCAM: *Vascular Cell Adhesion Protein*

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION.....	11
I- LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.....	13
1. CLINIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)	13
1.1 DEFINITION DES MICI.....	13
1.2 EPIDEMIOLOGIE DES MICI.....	14
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI.....	17
1.3.1 ETATS DES LIEUX DES EVENEMENTS INFLAMMATOIRES	20
1.3.2 IMPACTE DE LA GENETIQUE ET DE L'ENVIRONNEMENT SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI ...	37
1.4 SEMIOLOGIE DES MICI.....	46
1.4.1 LA MALADIE DE CROHN.....	47
1.4.2 LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE.....	49
1.5 COMPLICATIONS DES MICI.....	51
2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MICI	52
2.1 LES MESURES HYGIENO-DIETETIQUES.....	52
2.1.1 L'HYGIENE DE VIE.....	52
2.1.2 LES MESURES NUTRITIONNELLES.....	53
2.2 APPROCHE PHARMACOLOGIQUE.....	57
2.2.1 LES TRAITEMENTS DES MICI	57
2.2.2 LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES DES MANIFESTATIONS DIGESTIVES	70
2.2.3 LES TRAITEMENTS DES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES	70
2.3 APPROCHE CHIRURGICALE	72
2.3.1 RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE	72
2.3.2 MALADIE DE CROHN	73
2.3.3 CONSEILS AUX PATIENTS	74
2.4 ORGANIGRAMME DES SOINS.....	75
II. LE MICROBIOTE INTESTINAL	78
1. NOTION DE MICROBIOTE INTESTINAL.....	78
2. MISE EN PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	78
3. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	80
3.1 METHODES D'ANALYSE DE LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINALE	80
3.2 L'ECOSYSTEME DIGESTIF	82
3.3 PRESENTATION DES MICRO-ORGANISMES DE NOTRE INTESTIN	84
3.4 FACTEURS DE VARIATION DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	85
3.4.1 FACTEURS INTRINSEQUES.....	86
3.4.2 FACTEURS EXTRINSEQUES	88
4. LES GRANDES FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	91
4.1 DIGESTION, ABSORPTION ET METABOLISME	91
4.2 FONCTION IMMUNOLOGIQUE.....	94
4.2.1 MATURATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	94

4.2.2	EFFET DE BARRIERE.....	95
5.	RELATION HOTE-MICROBIOTE INTESTINAL.....	96
6.	MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES (HORS MICI)	98
6.1	PATHOLOGIES DIGESTIVES	98
6.1.1	LES DIARRHEES INFECTIEUSES ET POST-ANTIBIOTIQUES	98
6.1.2	SYNDROME DU GRELE COURT	99
6.1.3	LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE.....	99
6.1.4	LES CANCERS DIGESTIFS	100
6.2	PATHOLOGIES EXTRADIGESTIVES	100
III.	<u>PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES MICI.....</u>	104
1.	PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE PHENOTYPE DES MICI : UN FAISCEAU DE PRESOMPTIONS	104
1.1	LES PREUVES EXPERIMENTALES DE L'IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES MICI	104
1.2	IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LA CLINIQUE DES MICI	106
1.3	MICROBIOTE INTESTINAL ET FACTEUR DE RISQUE DES MICI.....	106
1.4	LA DYSBIOSE ASSOCIEE AUX MICI.....	107
1.5	LES MICROORGANISMES CANDIDATS	110
2.	PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI.....	114
2.1	ALTERATION DE LA BARRIERE EPITHELIALE INTESTINALE	114
2.2	STIMULATION ANTIGENIQUE DE LA BARRIERE EPITHELIALE INTESTINALE	117
2.3	REPOSE IMMUNITAIRE ACQUISE T	121
2.4	LES COMPLICATIONS MICROBIENNES	123
3.	PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MICI ET SES PERSPECTIVES	124
3.1	LE MICROBIOTE INTESTINAL OUTIL DE DIAGNOSTIQUE.....	124
3.2	THERAPEUTIQUES ET MICROBIOTE INTESTINAL	126
3.2.1	LES PROBIOTIQUES.....	126
3.2.2	LES PREBIOTIQUES	130
3.2.3	LES ANTIBIOTIQUES.....	132
3.2.4	LA TRANSPLANTATION FECALE	133
	<u>CONCLUSION.....</u>	136
	<u>ANNEXE.....</u>	140
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	141

Liste des figures

Figure 1 : Carte de l'incidence de la maladie de Crohn dans le monde	14
Figure 2: Carte de l'incidence de la rectocolite hémorragique dans le monde.....	15
Figure 3: Variation de l'incidence de la MC et la RCH en fonction du sexe et de l'âge	17
Figure 4: Etat des lieux de la physiopathologie des MICI	20
Figure 5: Les lésions de la barrière épithéliale intestinale	21
Figure 6: Maintien de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale par les jonctions serrées.....	23
Figure 7: Les voies de signalisation des PRR (Sartor, 2008)	30
Figure 8: Structure du gène <i>nod2/card15</i> (.....	38
Figure 9: Evaluation du risque de rechute de MC chez 3 groupes de patients: fumeurs, non-fumeurs, et ex-fumeurs lors d'une étude menée en France dans les années 90	41
Figure 10: Localisation des altérations intestinales caractéristiques de la MC	47
Figure 11: Localisation des altérations intestinales caractéristiques de la RCH.....	50
Figure 12 : Place des thérapeutiques actuelles dans la physiopathologie des MICI	59
Figure 13 : Organigramme des soins des patients MICI.....	76
Figure 14 : Répartition des différentes espèces bactériennes dans le tube digestif	83
Figure 15 : Etat des lieux (non exhaustif) des micro-organismes de nos intestins : Bactéries, Archées, Virus et Levures	85
Figure 16 : Age et microbiote intestinal	86
Figure 17 : Les microorganismes intestinaux impliqués dans le métabolisme glucidique	92
Figure 18 : Les microorganismes intestinaux impliqués dans le métabolisme des stérols	93
Figure 19 : Microorganismes impliqués dans le métabolisme protéique	94
Figure 20 : La tolérance orale.....	96
Figure 21 : Maladies métaboliques et microbiote intestinal.....	101
Figure 22 : Mécanisme général proposé pour l'implication d'une dysbiose dans la physiopathologie des MICI.....	107
Figure 23: Mécanisme général proposé dans l'implication d'agents pathogènes dans la physiopathologie des MICI.....	111
Figure 24 : Hypothèse de l'implication de AIEC dans la physiopathologie de MC.....	114
Figure 25 : Altération de la perméabilité de la barrière épithéliale par les microorganismes	116
Figure 26 : Altération de la clairance microbienne intestinale	117
Figure 27 : Lien entre microbiote intestinal et peptides antimicrobiens dans la MC	118
Figure 28 : Le microbiote intestinal oriente la réponse immune T	122
Figure 29 : Récapitulatif du mécanisme d'action des probiotiques.....	128
Figure 30 : Etiologies et perspectives de prise en charge des MICI.....	138

Liste des tableaux

Tableau 1 : Etat des lieux des variations des peptides antimicrobiens au cours des MICI	27
Tableau 2 : Modalités de prise des dérivés salicylés chez l'adulte MICI.....	60
Tableau 3 : Modalités de prise des corticoïdes chez l'adulte MICI	62
Tableau 4: Prise en charge des pathologies extra-digestives les plus fréquentes chez les patients MICI	71
Tableau 5 : Résumé des régimes inducteurs de dysbiose	89
Tableau 6 : Récapitulatif des arguments pour et contre l'implication de MAP dans CD	112
Tableau 7 : Liste non exhaustive des antigènes de la flore commensal et leurs effets	120
Tableau 8 : Association entre les marqueurs sérologiques et le phénotype de la MC	125

INTRODUCTION

L'intestin est le siège d'un grand nombre de fonctions physiologiques nécessaires à la vie. On peut le diviser en trois grandes régions : l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon), le côlon, et le rectum. La paroi intestinale constitue une véritable surface d'échange et va concourir à sa fonction principale qu'est la digestion et l'absorption des nutriments. Elle fait l'interface entre l'hôte et les microorganismes en formant une barrière de défense immunitaire. Constamment exposée aux antigènes de l'alimentation et de la flore intestinale, elle développe des dispositifs de protection non immunologiques (péristaltisme, présence d'une couche de mucus à sa surface, renouvellement constant de l'épithélium intestinal) et immunologiques par la mise en place d'un système immunitaire local spécialisé (plaques de Peyers, follicules lymphoïdes) (Teisserenc, 2002).

De nombreuses pathologies résultent de l'altération des fonctions intestinales. C'est le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

En effet, les MICI sont des pathologies caractérisées par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif qui mène souvent à des ulcérations. Elles évoluent par des périodes de crises entrecoupées de périodes de rémission. Les MICI les plus représentées sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

Elles constituent un problème de santé publique mondiale car elles touchent des millions de sujets dans le Monde et leur incidence n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies. Les MICI sont des pathologies lourdes qui affectent le plus souvent l'adulte jeune.

Actuellement aucune prise en charge thérapeutique ne permet d'obtenir une guérison complète des malades, conséquence d'une physiopathologie des MICI mal maîtrisée. C'est pourquoi de nombreux efforts sont fournis afin d'approfondir nos connaissances sur les processus pathologiques et l'étiologie de ces maladies pour permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes (Marteau et al., 2003).

Pour l'heure, il est établi que les MICI résultent d'une réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale chez des sujets prédisposés génétiquement. Ce constat fait donc état d'une participation du microbiote intestinal dans la physiopathologie des MICI (Baumgart and Carding, 2007).

Le microbiote intestinal ou flore intestinale représente l'ensemble des micro-organismes qui réside dans notre intestin (Corthier, 2007).

L'étude de l'implication du microbiote intestinal dans les MICI permettra-t-elle de mettre en lumière les mécanismes de survenue et d'entretien de l'état inflammatoire qui caractérise ces maladies ?

Pour répondre à cette problématique, une première partie fera l'état des lieux de nos connaissances sur les MICI et leurs limites. Elle mettra en avant la nécessité de soutenir les recherches sur ces pathologies. La deuxième partie illustrera la pertinence de l'analyse de la relation de commensalisme existante entre l'Homme et son microbiote pour l'approfondissement de nos connaissances sur la physiologie de l'organisme et la physiopathologie de nombreuses maladies. Elle permettra donc de justifier l'intérêt de l'étude du microbiote intestinal dans les MICI. Enfin, une dernière partie mettra en exergue la place du microbiote intestinal dans les MICI.

I- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

1.1 Définition des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un groupe de pathologies caractérisées par une **inflammation chronique d'une partie de la paroi du tube digestif**. Cette inflammation peut être intermittente ou continue, et mène fréquemment à des ulcérations de la paroi digestive. Les MICI évoluent par **poussées entrecoupées de phases de rémission** (Levy, 2008).

Actuellement, aucune étiologie des MICI n'a été clairement identifiée. Néanmoins, de nombreuses données semblent les définir comme étant la résultante d'une **réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale chez des sujets prédisposés génétiquement** (Baumgart and Carding, 2007; Kaser et al., 2010).

Les MICI les plus fréquentes sont la **maladie de Crohn (MC)** et la **rectocolite hémorragique (RCH)**.

Ces deux pathologies ont été identifiées au cours des 19^{ème} et 20^{ème} siècles chez des cas isolés en Grande Bretagne et Amérique du Nord. Elles touchent aujourd'hui des millions de sujets dans le monde. Néanmoins, nos connaissances de l'histoire de la médecine nous laissent penser qu'elles affectent l'être humain depuis des siècles. En effet, les travaux de Soranus et Aretaeus, médecins de la Rome antique, décrivent la survenue de formes diarrhéiques non contagieuses fréquentes chez certains de leurs patients suggérant une RCH. Plus récemment, de nombreuses données suggèrent que Louis XIII (1601-1643) serait décédé des suites de coliques et vomissements probablement imputables à la MC.

La RCH, a été officiellement mise en évidence par Sir Samuel Wilks en 1859 chez une femme âgée de 42 ans décédée des suites de diarrhées chroniques et fièvre. Néanmoins, ce diagnostic est remis en cause un siècle plus tard suite à la révision de certains éléments de l'autopsie qui semblent pencher en faveur d'une MC. La RCH est une MICI qui se caractérise par une inflammation mucosale localisée au niveau du côlon et du rectum (De Dombal, 1968; Faharat et al., 1999; Kirsner, 2001; Levy, 2008).

La MC, plus récente, a été officiellement décrite en 1932 par le docteur Burril B. Crohn, médecin Américain, dans « Journal of the American Medical Association ». Elle se

caractérise par une inflammation transmurale pouvant toucher tous les segments du tube digestifs mais le plus souvent l'iléon et le côlon. Elle est fréquemment associée à des manifestations ano-périnéales (De Saussure and Bouhnik, 2007; Kirsner, 2001; Levy, 2008).

1.2 Epidémiologie des MICI

L'incidence des MICI est variable selon les pays. Ce sont des **pathologies des pays occidentaux**. Les taux d'incidence des MICI les plus élevés ont été enregistrés en Amérique du Nord et dans le Nord de l'Europe. De plus, certains pays du pacifique tels que l'Australie et la Nouvelle-Zélande qui partagent les mêmes facteurs génétiques et environnementaux que ces derniers, présentent également des taux d'incidence de la même teneur ; la Nouvelle-Zélande et l'Australie étant les pays pour lesquels il a été répertorié les plus fort taux d'incidence de ces pathologies dans le monde. Les pays en voie d'occidentalisation (Afrique du Nord, Chine, Inde, Corée du Sud, Iran et Liban) voient également l'incidence des MICI augmenter ces dernières années (Cosnes et al., 2011; Ng et al., 2013) (**Figures 1 et 2**).

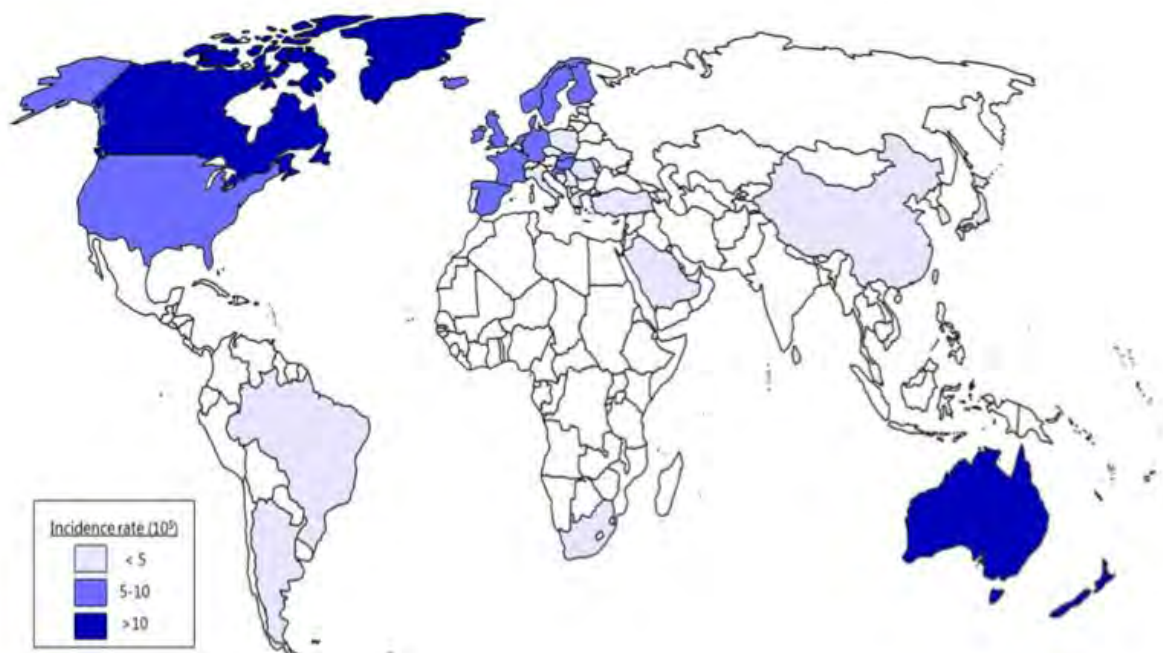


Figure 1 : Carte de l'incidence de la maladie de Crohn dans le monde (Ng et al., 2013)

Les taux d'incidence de la maladie de Crohn les plus élevés sont localisés en Amérique du Nord, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Europe du Nord. Dans ces zones, ils sont de l'ordre de 5 à plus de 10 cas pour 100 000 habitants.

On peut observer l'émergence de cette pathologie dans des pays en voie d'occidentalisation tels que le Brésil, la Chine ou l'Arabie Saoudite.

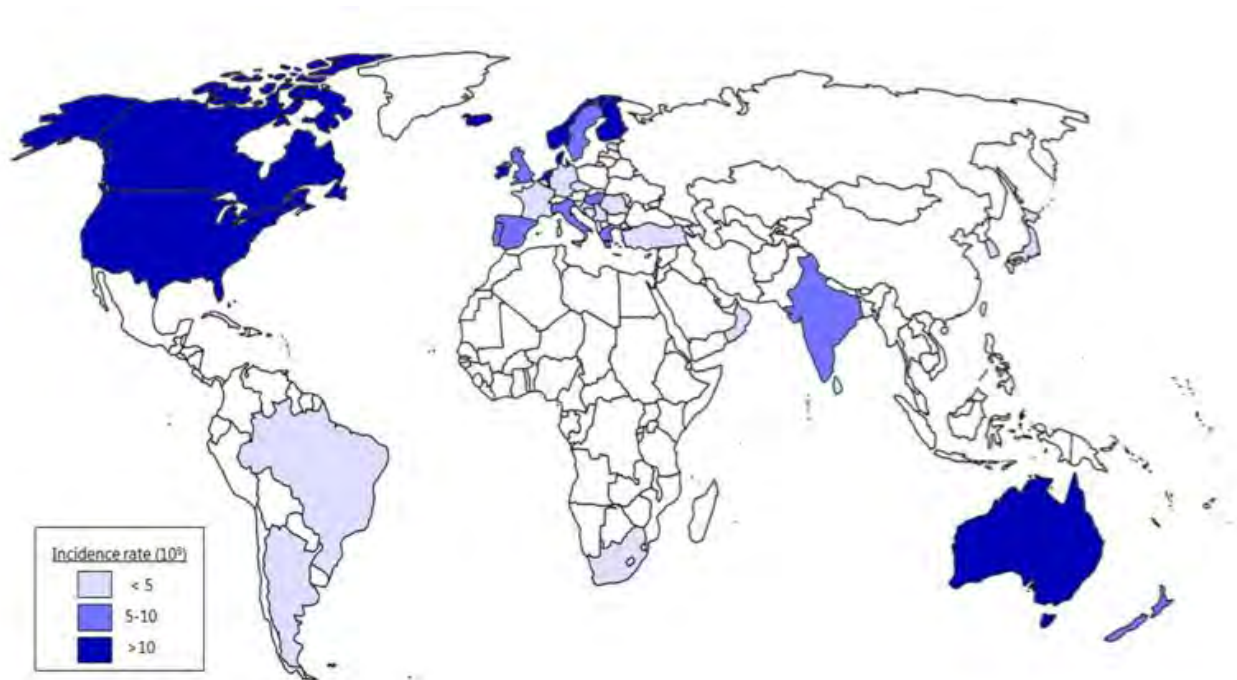


Figure 2: Carte de l'incidence de la rectocolite hémorragique dans le monde. (Ng et al., 2013)

L'incidence de la RCH est la plus élevée dans le Nord de l'Amérique, Europe du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande avec des taux supérieurs à 10 cas pour 100000 habitants. L'Inde enregistre également une incidence importante de l'ordre de 5-10 cas pour 100000 habitants.

Les données de prévalence des MICI sont plus rares. Par exemple, l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord enregistrent respectivement 44 à 201 et 8 à 214 cas pour 100000 habitants de RCH; 37,5 à 238 et 21 à 294 cas pour 100000 habitants de MC. (Cosnes et al., 2011)

Les MICI se répartissent **en Europe selon un gradient Nord-Sud**. En effet, il a été constaté que les pays du Nord de l'Europe tels que l'Islande, l'Irlande, l'Ecosse ou les Pays-Bas présentent des taux d'incidence plus importants de MICI que les pays du Sud. L'Islande reste notamment le pays Européen le plus touché par ce type de pathologies. Néanmoins, ce gradient Nord-Sud tend à se réduire du fait d'une stabilisation de l'incidence des MICI dans les pays du Nord et une augmentation de l'incidence de ces dernières dans les pays du Sud. De plus, la RCH reste stable en Europe contrairement à la MC qui semble augmenter ces dernières années (Faharat et al., 1999; Lerebours et al., 2003; Ng et al., 2013; Shivananda et al., 1996)

Globalement, la MC est moins fréquente que RCH, mais ce n'est pas le cas en France et en Belgique.

En effet, en France, les données du registre EPIMAD, étude effectuée sur les départements de la Somme, la Seine-Maritime, le Pas-de-Calais et le Nord sur des

patients diagnostiqués MICI entre 1988 et 1999 décrivent une incidence de l'ordre de 6/100000 de MC contre 4/100000 de RCH. Ce registre a également montré une évolution ascendante de 23% pour la MC et une régression de la RCH de 17% (Gower-Rousseau et al., 2013; Molinie et al., 2004).

Les données du registre MIDI-MICI effectué dans la région Midi-Pyrénées sur les années 1997 et 1998 présentaient des valeurs d'incidence de 3,25/100000 pour la MC et 4,31/100000 pour la RCH, témoignant d'une répartition différente de ces deux maladies entre le Nord et le Sud de la France (Lauwers-Cancès et al., 2001).

Les MICI connaissent des **variations ethniques et raciales** au sein des pays. En effet, elles semblent affecter préférentiellement les **populations d'origine caucasienne** ; par exemple, une étude menée à Cape Town en Afrique du Sud a montré que les populations blanches-Africaines étaient nettement plus touchées par les MICI que les populations noires-Africaines (Wright et al., 1986). Aux Etats-Unis, les taux d'incidence de ce type pathologies entre Afro-Américains et Américano-caucasiens seraient respectivement de 0.04–0.45/100000 et 1.35–3.5/100000 (Joy et al., 2009; Mahid et al., 2008). De plus, une étude effectuée dans le sud de la Californie a révélé que les taux d'hospitalisation de patients souffrant de la MC étaient de la même teneur pour les Américano-Caucasiens que les Afro-Américains, et que la prévalence des patients afro-américains atteints de MC était de l'ordre des 2/3 de celle enregistrés chez les sujets caucasiens (Cosnes et al., 2011; Loftus, 2004; Reddy and Burakoff, 2003).

Cependant, les données de prévalence et d'incidence des MICI chez les populations Afro-Américaines semblent avoir été sous-estimées et les études sur les variations ethniques de ces pathologies restent à ce jour controversées (Reddy and Burakoff, 2003).

Par ailleurs, il a été reporté une augmentation de l'incidence de RCH chez les populations sud-asiatiques migrantes en Grande Bretagne. Ces populations enregistrent un risque plus élevé de contracter une RCH par rapport à la population caucasienne britannique suggérant un impact de l'environnement et du mode de vie dans ces pathologies (Probert et al., 1992).

D'autre part, les populations juives migrantes présentent les plus forts taux de prévalence de MICI au sein de leur pays d'accueil. En effet, ces taux évoluent parallèlement à ceux de la population générale. Il a été également observé une hétérogénéité au sein de cette ethnie en Israël, avec notamment une incidence de la RCH

plus élevée pour les israélites ashkénazes que les israélites séfarades (Cosnes et al., 2011; Faharat et al., 1999).

Ces différences ethniques rapportées par ces nombreuses études semblent donc suggérer l'existence d'une **prédisposition génétique** à contracter des ou un type de MICI.

Pour finir, certaines études ont montré des profils de variations des MICI différents en fonction du sexe et de l'âge. En effet, la **MC** est une pathologie qui atteint plus fréquemment **les femmes** (*sex ratio* Homme/Femme = 0,8) et la **RCH**, **les hommes** (*sex ratio* Homme/Femme = 1,1). Ces deux MICI présentent également une évolution en fonction de l'âge différente avec un pic d'incidence entre 20 et 29 ans plus prononcé pour la MC, qui fait d'elle une **pathologie de l'adulte jeune**. La RCH enregistre un pic d'incidence sur des tranches d'âges plus étendues, globalement entre 20 et 39 ans mais qui reste variable en fonction du sexe (Lerebours et al., 2003; Molinie et al., 2004) (**Figure 3**).

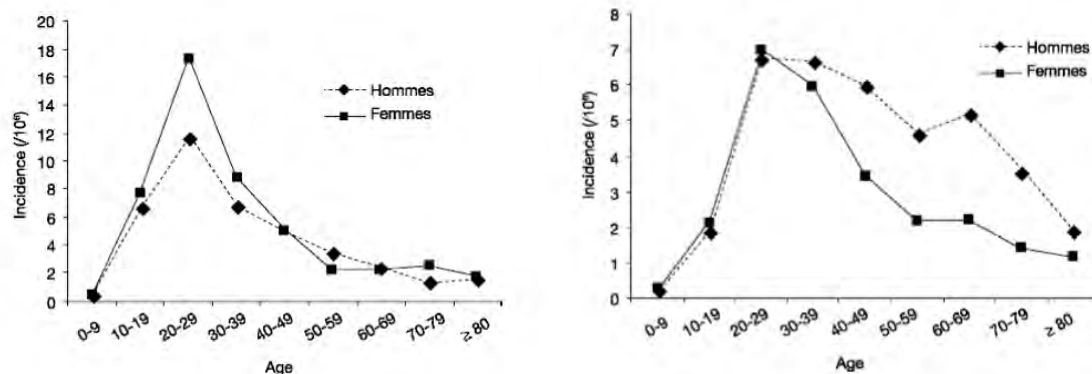


Figure 3: Variation de l'incidence de la MC et la RCH en fonction du sexe et de l'âge (Lerebours et al., 2003)

A gauche, taux d'incidence enregistré pour la MC et à droite, taux d'incidence enregistré pour la RCH.

Le profil de variation de la MC en fonction de l'âge varie de la même façon pour les deux sexes, présentant un pic d'incidence entre 20 et 29 ans.

Le taux d'incidence de la RCH connaît un pic pour les deux sexes entre 20 et 29 ans et se voit diminuer après cette tranche d'âge uniquement chez les femmes. Les hommes restent sur les mêmes valeurs d'incidence, ou légèrement plus basse après ce pic. Enfin, l'incidence de la RCH connaît un second pic chez l'Homme vers 60 ans.

1.3 Physiopathologie des MICI

Les MICI résultent d'une réaction inflammatoire exacerbée dirigée contre flore intestinale chez des sujets génétiquement prédisposés. Aujourd'hui, **les mécanismes de survenue de l'inflammation ne sont pas élucidés et l'entretien de l'état**

inflammatoire responsable des lésions organiques reste, lui aussi, encore à définir. Cette partie est donc un état des lieux **non exhaustif** des phénomènes immunologiques retrouvés dans l'intestin au cours des MICI, représentés dans la **Figure 4.**

RECONNAISSANCE ANTIGENIQUE PERTURBEE

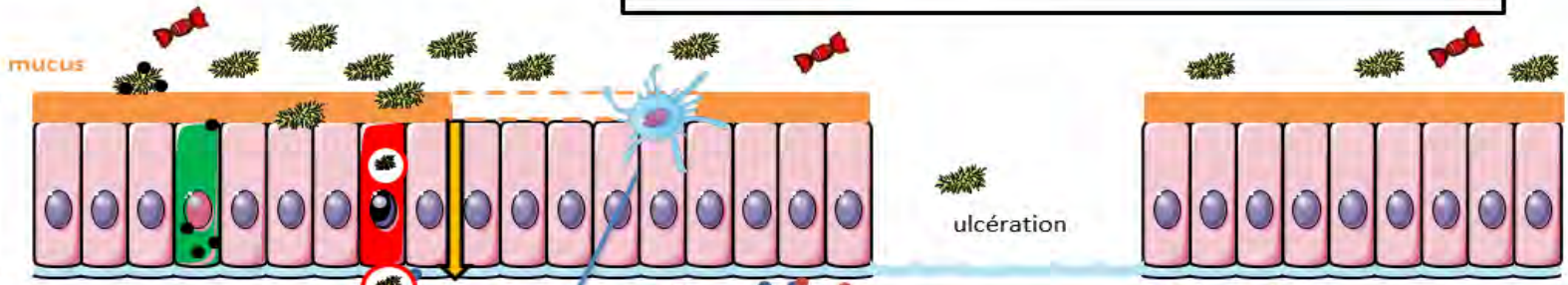
Altération de l'expression des peptides antimicrobiens et PPR
Hyperstimulation des PRR

ALTERATION DE LA PERMEABILITE DE LA BARRIERE INTESTINALE

Dégradation du mucus et des jonctions serrées
Apoptose des cellules épithéliales

Epithélium intestinal

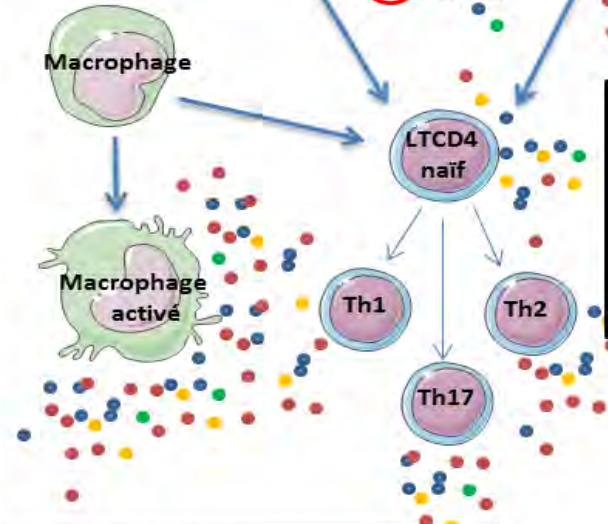
Lamina propria



ROS, NO, métabolites de l'acide arachidonique

ALTERATION DE LA REPARATION CELLULAIRE
Dommages oxydatifs
Perturbation de la phase de résolution de l'inflammation

ACTIVATION ET PROLIFERATION DES LT
Balance LT effecteurs/LT régulateurs
Emergence des profils effecteurs Th1, Th2, Th17 au détriment des T régulateurs



PRODUCTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES
Recrutement et activation leucocytaire
Lésions tissulaires

RECRUTEMENT LEUCOCYTAIRE
Adhésion « Rolling » et arrivée au site inflammatoire des cellules immunitaires circulantes via le sang

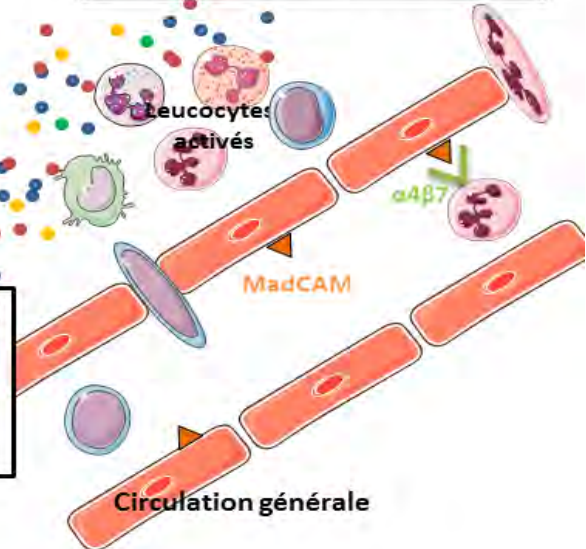




Figure 4-1: Etat des lieux de la physiopathologie des MICI

Inspiré de Nahon, 2001.

LT= lymphocyte T, LTh= lymphocyte T helper, PNB= polynucléaire basophile, PNE= polynucléaire éosinophile, PNN= polynucléaire neutrophile, PRR : Pathogen recognition receptor, ROS= radicaux libres oxygénés, NO= oxyde nitrique,

Présentation des différentes altérations observées au cours de l'inflammation intestinale caractéristique des MICI. La chronologie de la survenue et de l'entretien de l'état inflammatoire n'a pas été établie à ce jour.

1.3.1 Etats des lieux des événements inflammatoires

Le constat actuel fait état de 3 événements majeurs intervenant dans la physiopathologie des MICI : (1) **une altération de la barrière épithéliale intestinale**, (2) une **stimulation excessive des cellules de l'immunité intestinale** par les antigènes luminaux, et enfin (3) une **réponse immunitaire inappropriée** à ces derniers.

1.3.1.1 Altération de la barrière épithéliale intestinale

La physiopathologie des MICI est caractérisée par une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal (Groschwitz and Hogan, 2009; Schmitz et al., 1999).

Par exemple, de nombreuses études ont révélé l'importance du suivi de la perméabilité de la barrière chez les patients atteints de la MC. Elles ont constatées que l'augmentation de la perméabilité épithéliale semble être un marqueur intéressant de diagnostic et de suivi. En effet, son élévation (1) chez des patients souffrant d'une MC inactive est un facteur de rechute (D'Inca et al., 1999; Soderholm et al., 2002), (2) chez des sujets apparentés à un malade au premier degré indique les prémices d'une MC (Buhner et al.,

¹ Figure réalisée à partir de la banque d'images des laboratoires Servier.

2006; Irvine and Marshall, 2000), (3) chez des sujets sans prédispositions familiales particulières peut être considérée comme un facteur de risque de contracter une MC (Hilsden et al., 1996).

D'autre part, l'altération de la barrière épithéliale intestinale semble être précédée par la dégradation de la barrière de mucus qu'elle produit. L'augmentation de la perméabilité de la barrière serait donc la résultante de nombreux phénomènes : **apoptose des cellules épithéliales intestinales, altération des jonctions serrées, ulcérations** (Figure 5). La barrière épithéliale intestinale, lésée devient alors une véritable « **porte d'entrée** » à de nombreux micro-organismes, ions, et autres molécules participant ainsi à la génération et à **l'entretien de l'état inflammatoire** et des **diarrhées** caractéristiques des MICI (Schmitz et al., 1999).

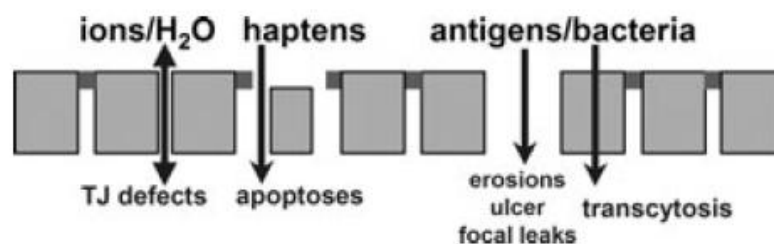


Figure 5: Les lésions de la barrière épithéliale intestinale (Schulzke et al., 2009)

De nombreuses lésions épithéliales participent à l'augmentation de la perméabilité de barrière épithéliale intestinale au cours des MICI. L'altération de l'architecture et de la composition des jonctions serrées contribue au passage d'eau et d'ion au travers la barrière responsable des diarrhées. L'apoptose des cellules épithéliales favorise l'entrée de petites molécules non immunogènes. Et enfin, à des stades avancés de l'inflammation de la muqueuse, l'apparition d'ulcérations de la barrière concoure à l'entrée d'antigènes et de bactéries. Le passage d'un certain nombre de bactéries à travers la barrière par transcytose est physiologique mais peut être augmentée au cours des MICI.

a) Dégradation de la couche de mucus

La couche de mucus est la première barrière protectrice de l'intestin. Elle matérialise l'interface entre l'hôte et le microbiote.

Le mucus est un gel protecteur généré par l'enchaînement de mucine 2, son composant majoritaire. La mucine 2 est une protéine produite et stockée sous forme de grains au sein des cellules caliciformes de l'épithélium intestinal. Elle participe par sa polymérisation à l'élaboration de deux types de couches de mucus à la surface de l'épithélium intestinal : la première directement en contact avec l'épithélium (couche interne), fine, dense, séparée de la seconde (couche externe) par un clivage

protéolytique qui la rend plus lâche et volumineuse. Cette dernière est colonisée par la flore commensale qui participe à sa maturation par le biais des protéases bactériennes (Johansson et al., 2011; Steck et al., 2012).

Certaines études font part d'une **altération de la couche de mucus lors de la RCH**. L'atteinte du mucus se traduit par une réduction de l'épaisseur de la couche, une déplétion du réseau de mucine 2 et une augmentation du nombre de bactéries qui le compose. En dehors de l'augmentation du nombre de bactéries, l'altération du mucus est moins marquée pour la MC (McCormick et al., 1990; Pullan et al., 1994).

D'autre part, des modèles de souris invalidés pour le gène codant pour la mucine 2 (MUC 2) développent spontanément une colite, consolidant ainsi le rôle majeur de la couche de mucus dans la physiopathologie des MICI (Velcich et al., 2002).

Enfin, la dégradation du mucus semble participer à une exposition excessive de la barrière épithéliale aux antigènes de la flore commensale. En effet, il a été constaté que l'augmentation de la présence bactérienne à la surface de l'épithélium intestinal évoluait parallèlement à une augmentation des phénomènes inflammatoires observés lors de la RCH (apparition de micro-abcès, ulcération, infiltration de la sous-muqueuse). Néanmoins, malgré une augmentation notable de la présence bactérienne à la surface de l'épithélium de patients MICI, son impact sur les phénomènes inflammatoires reste à consolider (Schultsz et al., 1999; Swidsinski et al., 2007).

b) Dégradation des jonctions intra-épithéliales

La **perméabilité para-cellulaire** de la barrière épithéliale intestinale est anormalement élevée au cours des MICI. Elle concerne le passage de molécule depuis le pôle apical jusqu'au pôle basolatéral entre deux cellules épithéliales intestinales, grâce à la **dilatation des jonctions serrées**. Les jonctions serrées sont constituées d'un ensemble de protéines : claudines, occludines et *zonula-occludens* directement reliées au cytosquelette d'actine et de myosine à l'origine de cette dilatation. (Bueno, 2010) **(Figure 6)**.

L'augmentation de la perméabilité para-cellulaire résulte de l'altération des jonctions serrées.

En effet, au cours de la MC il y a une modification de la structure et de la composition des jonctions serrées avec une *down*-régulation des claudines 3, 4, 5, 8, et de l'occludine, au profit d'une *up*-régulation de la claudine 2. La claudine 2 est une protéine qui génère des

pores au sein de la jonction, la rendant donc plus perméable. Parallèlement à ces modifications structurales, il a été observé une redistribution des claudines 5 et 8 en dehors des jonctions serrées (Prasad et al., 2005; Zeissig et al., 2007).

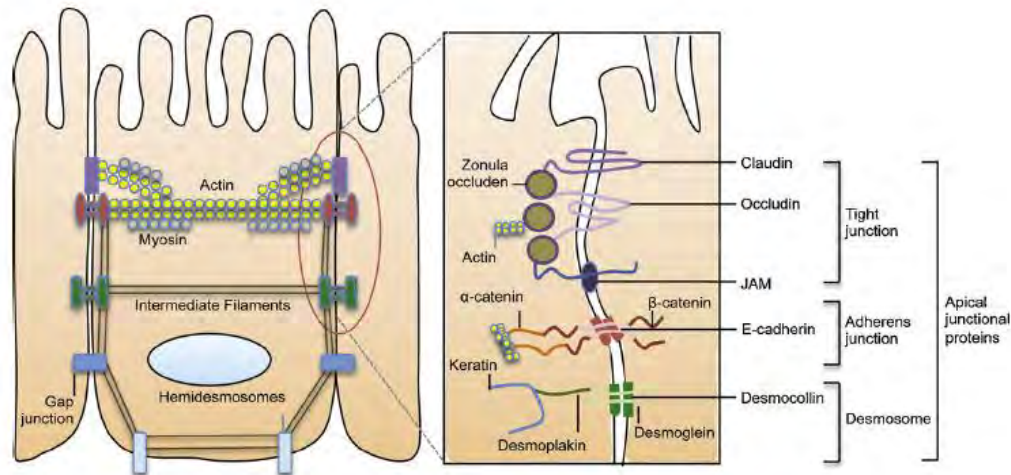


Figure 6: Maintien de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale par les jonctions serrées (Natividad and Verdu, 2013)

L'espace intercellulaire est un lieu de régulation du passage de molécules. Cette zone est maintenue par 3 types de jonctions: les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et les desmosomes. Les jonctions serrées sont reliées au réseau d'actine/myosine qui par son état de contraction participe à leur ouverture donc au passage de molécules au travers de la lumière intestinale vers l'espace sous-muqueux. Cette contraction fait suite à la phosphorylation des chaînes légères de myosine par la myosine light chain kinase (MLCK) activée par des récepteurs à la surface des cellules épithéliales répondant à différents facteurs tels que le stress, les infections, les antibiotiques ou les toxiques.

Des événements identiques ont été constatés au cours de la RCH caractérisée par une surexpression de la claudine 2 plus importante que dans la MC et une baisse d'expression des claudines 3 et 4 (Prasad et al., 2005).

De plus, les changements dans la composition protéique des jonctions serrées dépendent du profil cytokinique de la muqueuse intestinale. La surexpression de la claudine 2 est, en effet, due à **l'IL-13, le TNF α et l'IFN γ** . L'IL-13 est une cytokine produite par les lymphocytes T *helper* de type 2 caractéristiques de la RCH. L'IFN γ en synergie avec le TNF α correspondent au profil cytokinique retrouvé au cours de la MC. Outre la claudine 2, il a été démontré sur des modèles *in vitro* que l'action couplée de l'IFN γ et du TNF α provoquait, la contraction du réseau d'actine et myosine *via* l'induction de l'expression de la MLCK (Heller et al., 2005; Wang et al., 2005).

L'altération des jonctions serrées résulte donc de l'état inflammatoire des MICI et permet le passage d'ions (notamment de sodium) et d'eau responsable de l'apparition des diarrhées.

c) Apoptose des cellules épithéliales intestinales

Si le renouvellement de la barrière épithéliale intestinale par l'apoptose est indispensable au maintien de l'homéostasie intestinale, elle semble dérégulée au cours des MICI (Gunther et al., 2013).

En outre, un grand nombre de corps apoptotiques ont été retrouvés dans les biopsies coliques de patients atteints de RCH par rapport aux biopsies contrôles (Hagiwara et al., 2002).

L'apoptose est donc un évènement qui contribue à l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale car elle génère des foyers apoptotiques. **Les foyers apoptotiques sont associés à des stades précoces de l'inflammation tandis que l'érosion et les ulcérations résultent d'une inflammation chronique et avancée.** L'élimination des cellules épithéliales par apoptose implique un réarrangement des jonctions serrées. De plus, certaines études ont montré qu'elle était, comme les modifications des jonctions serrées, sous l'influence de cytokines telles que l'IL13, TNF α et IFN γ . Bien que les dommages de la barrière épithéliale intestinale soient moins prononcés dans la MC que dans la RCH, les taux d'apoptose et d'altération des jonctions serrées sont de la même teneur (Bojarski et al., 2001; Heller et al., 2005; Heller et al., 2008; Schulzke et al., 2009).

1.3.1.2 Stimulation Antigénique de l'épithélium intestinal

a) Les effecteurs de l'immunité innée

La dégradation de la barrière de mucus, l'altération des jonctions serrées et l'augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales **exposent la barrière intestinale épithéliale aux antigènes de la flore commensale.** Les défenses innées se mettent en place avec la contribution des peptides antimicrobiens puis celle des *Pattern recognition receptors* (PRR).

Les peptides antimicrobiens

En plus de matérialiser une barrière physique protectrice, l'épithélium intestinal participe à l'immunité innée à travers la présence des **cellules de Paneth**. Les cellules de Paneth sont localisées uniquement dans l'intestin grêle et sécrètent des petites

molécules appelées **peptides antimicrobiens**, véritables régulateurs de la densité microbienne intestinale (Baumgart and Carding, 2007; Bevins and Salzman, 2011).

Elles sont réparties à la base des cryptes intestinales et ont une fonction sécrétoire pouvant répondre à différents *stimuli* : agonistes cholinergiques, bactéries ou produits bactériens. L'intestin grêle étant continuellement en contact avec la flore commensale, ces cellules diffusent une quantité basale de peptides antimicrobiens. La régulation de la fonction sécrétoire des cellules de Paneth est donc un facteur déterminant de la quantité de peptides antimicrobiens au sein de l'intestin. Ce sont les premiers mécanismes de défense innée sollicités. Leur expression peut être constitutive ou induite mais restent sous la dépendance des voies de signalisation MyD88-dépendantes. Les peptides antimicrobiens agissent de différentes manières sur les microorganismes : perméabilisation des membranes bactériennes (rupture de la membrane, formation de pores) et perturbations intracellulaires (inhibition de voies de synthèse) (Bevins and Salzman, 2011; Michel, 2010).

En outre, les peptides antimicrobiens sont représentés par de nombreuses familles : les defensines, les inhibiteurs de protéases, les cathelicidines et les protéases dont les profils d'expression sont modifiés au cours des MICI. Ces perturbations ont pour conséquences la translocation de bactéries commensales ou pathogènes vers la muqueuse et l'entretien de l'inflammation chronique (sécrétion de facteurs chimio-attractants, induction d'autres moyens de défense) (Bevins and Salzman, 2011; Ho et al., 2013). Les modifications de l'expression des peptides antimicrobiens au cours des MICI sont résumées dans le **tableau 1**.

On peut illustrer l'implication des peptides antimicrobiens dans la physiopathologie des MICI par deux exemples bien distincts des α -defensines et du *Bactericidal/permeability increasing protein* (BPI).

La famille des defensines regroupe les peptides antimicrobiens les plus représentés dans l'intestin. La diminution **α -defensines 5 et 6 est notamment corrélée à la mutation du gène NOD2 chez les patients MC**. De plus, la variation du profil d'expression de ces peptides ne semble pas liée à l'état inflammatoire de la muqueuse intestinale. Ce constat révèle donc que la perte de l'expression des α defensines 5 et 6 ne résulte pas de l'inflammation chronique caractéristique de la MC mais pourrait faire partie des événements déclencheurs de la maladie (Bevins and Salzman, 2011; Wehkamp et al., 2005).

FAMILLE	PEPTIDE ANTIMICROBIEN	SOURCE	TYPE EXPRESSION	CIBLE	LIEN AVEC LES MICI	REFERENCES
α-DEFENSINE	α-défensine 1 (HNP1)	PNN	Constitutive	Bactérie Gram + et Gram-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ plasmatique lors RCH active ▪ ↑ muqueuse de patients MICI ▪ Effet pro-inflammatoire dans le modèle DSS 	(Hashimoto et al., 2012; Kanmura et al., 2009)
	α-défensine 3 (HNP3)	PNN	Constitutive	Bactérie Gram + et Gram-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ plasmatique lors RCH active ▪ ↑ muqueuse de patients MICI 	(Ho et al., 2013; Kanmura et al., 2009)
	α-défensine 5 (HNP5)	Cellule de Paneth	Constitutive	Exotoxines bactériennes Bactérie Gram + et Gram-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ expression dans la muqueuse iléale chez patients MC ▪ Réduit la mortalité du modèle DSS 	(Ho et al., 2013; Wehkamp et al., 2005)
	α-défensine 6 (HNP6)	Cellule de Paneth	Constitutive	Bactérie Gram + et Gram-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ expression dans la muqueuse iléale chez patients MC 	(Wehkamp et al., 2005)
β-DEFENSINE	β-défensine 2 (HBD2)	Epithélium colique	Inductible	Bactérie Gram + et Gram-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ expression dans l'épithélium inflammatoire de patients MICI 	(Fahlgren et al., 2003; Wehkamp et al., 2002)
	β-défensine 3 (HBD3) et 4 (HBD4)	Epithélium colique	Inductible	Bactérie Gram + (HBD3) et Gram - (HBD4)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ expression dans l'épithélium de patients RCH 	(Fahlgren et al., 2004)
CATHALECIDINE	LL37	Entérocyte	Inductible	Bactérie Gram + et Gram -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ expression colique chez patients RCH 	(Ho et al., 2013)

INHIBITEUR DE PROTEASES	Elafine	Epithélium colique	Inductible	Bactérie Gram + et Gram -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓expression mucosale chez patients MICI ▪ Apport d'Elafine dans les modèles de colite protège l'intestin des dommages inflammatoires 	(Motta et al., 2012; Sallenave, 2010)
	Secretary leucocyte peptidase inhibitor (SLPI)	Epithélium colique	Inductible	Bactérie Gram + et Gram -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓expression épithéliale chez les patients MC 	(Sallenave, 2010; Schmid et al., 2007)
PROTEASES	Lysozyme	Cellule de Paneth, PNN et Macrophages	Constitutive	Peptidoglycane	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑expression épithéliale chez les patients RCH. 	(Fahlgren et al., 2003)
AUTRE	Bactericidal/ Permeability increasing protein (BPI)	Epithélium colique et intestinale		Bactérie Gram -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients MICI développent des auto-anticorps dirigés contre le BPI 	(Schinke et al., 2004)

Tableau 1 : Etat des lieux des variations des peptides antimicrobiens au cours des MICI

Enfin, il a été mis en évidence que les patients MICI génèrent des autoanticorps dirigés contre des peptides antimicrobiens dont la BPI. Ce phénomène est corrélé au problème d'élimination des bactéries Gram – au cours des MICI. L'augmentation de ces bactéries dans la muqueuse aurait donc pour conséquence une amplification de la stimulation d'autres récepteurs de l'immunité innée : les TLR, dont TLR4 (Schinke et al., 2004).

Les Pattern Recognition Receptors (PRR)

La reconnaissance des antigènes luminaux et les processus inflammatoires caractéristiques des MICI débutent au niveau de la barrière épithéliale intestinale. L'épithélium exprime constitutivement à sa surface des récepteurs particuliers, les PRR ayant pour fonction la reconnaissance de motifs microbiens ou ***Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP)*** tels que le lipopolysaccharide (LPS), le peptidoglycane, l'acide lipotechoïque, l'ARN double ou simple brin et l'ADN déméthylé (motif CpG) (Baumgart and Carding, 2007).

Les PRR sont exprimés par différentes cellules de l'immunité intestinale telles que les cellules épithéliales intestinales, les cellules dendritiques ou encore les macrophages. Ils sont à la frontière de l'immunité innée et acquise car leur stimulation conduit (1) à la **production de molécules pro-inflammatoires** assurant une réponse innée efficace contre les pathogènes, (2) à la **maturation des effecteurs** de la réponse immunitaire et des cellules présentatrices des antigènes (CPA) par l'*up*-régulation des molécules de co-stimulation à leur surface (Geremia et al., 2013).

Au cours des MICI, les PRR sont rendus accessibles aux PAMP de la flore commensale et subissent alors une stimulation accrue (Cario and Podolsky, 2000).

Les ***Toll-like receptors*** TLR appartiennent à cette famille de récepteurs particuliers et sont largement impliqués dans les réponses immunes innées et acquises. En effet, ils sont exprimés par les cellules épithéliales intestinales, les macrophages ou encore les cellules dendritiques. Ils sont au nombre de 10 chez l'homme et localisés au niveau extracellulaire (TLR1-6, TLR11) et intracellulaire (TLR7-9) (**Figure 7**).

Ils participent à l'homéostasie intestinale *via* la reconnaissance des PAMP de la flore qui permet leur activation. Cette stimulation ou inflammation « silencieuse » va permettre de protéger les cellules épithéliales des lésions directes. Cependant, l'évolution de la réponse inflammatoire reste le résultat d'une balance bénéfiques (effets protecteurs)

risques (effets délétères), déséquilibrée au cours des MICI. C'est pourquoi, au cours de la dysrégulation de la réponse type TLR à la flore intestinale, **l'activation de ces derniers induit une inflammation chronique et des dommages tissulaires** (Rakoff-Nahoum et al., 2004).

Par ailleurs, le profil d'expression de certains TLR au cours des MICI est différent des conditions physiologiques. On remarque en effet, une augmentation de l'expression de **TLR 4**, répondant notamment au LPS, à la surface des cellules épithéliales intestinales et des cellules de la *lamina propria* des patients MICI. La distribution du récepteur au niveau des cellules épithéliales intestinales est également particulière à chaque type de MICI. En effet, ils se répartissent de manière basolatérale à la surface des cellules épithéliales pour la RCH et apicale pour la MC. Ces localisations différentes peuvent induire des réponses à la flore commensale différentes car l'emplacement des bactéries par rapport à l'épithélium intestinal semble impacter la survenue de inflammation chronique (Cario and Podolsky, 2000; Vamadevan et al., 2010).

De plus, les cellules de la *lamina propria*, notamment les cellules dendritiques surexpriment les TLR4 et TLR2. Cette *up*-régulation semble participer à l'altération de la reconnaissance microbienne avec pour conséquence une sécrétion accrue de cytokine et une augmentation de l'activation des effecteurs de l'immunité acquise (Hart et al., 2005). Les voies de signalisations des TLRs impliquées dans les MICI mènent pour la plupart à la translocation du **facteur nucléaire NF- κ B**. Cette translocation conduit à une sécrétion cytokinique et chimiokinique qui va enrichir l'inflammation chronique observée au cours des MICI : production IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8 et MCP-1 par les macrophages, production d'IL-1 β , TNF α et IL-8 par les cellules épithéliales intestinales (Rogler et al., 1998). NF- κ B participe au maintien de l'homéostasie intestinale. En effet, des modèles de souris déletée du gène codant pour la protéine NEMO, répresseur de la translocation de NF- κ B, au niveau des cellules épithéliales intestinales développent spontanément une colite. Cette colite a pour caractéristique une perte de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, une diminution de la production de β -defensines 3 et une augmentation de la translocation bactérienne vers la muqueuse (Kaser et al., 2010; Nenci et al., 2007). Par opposition, la délétion de TLR2, TLR4, MyD88 inducteurs des voies impliquées dans la translocation de NF- κ B chez la souris n'occasionnent pas le développement spontané d'une colite. Par contre, l'administration d'ARNi dirigé contre l'ARNm NF- κ B dans des modèles de colite semble atténuer l'inflammation. Néanmoins,

ce traitement s'est montré inefficace dans l'inflammation précoce. Ces résultats témoignent donc du rôle de NF- κ B dans la promotion de l'inflammation chronique caractéristique des MICI (Spehlmann and Eckmann, 2009).

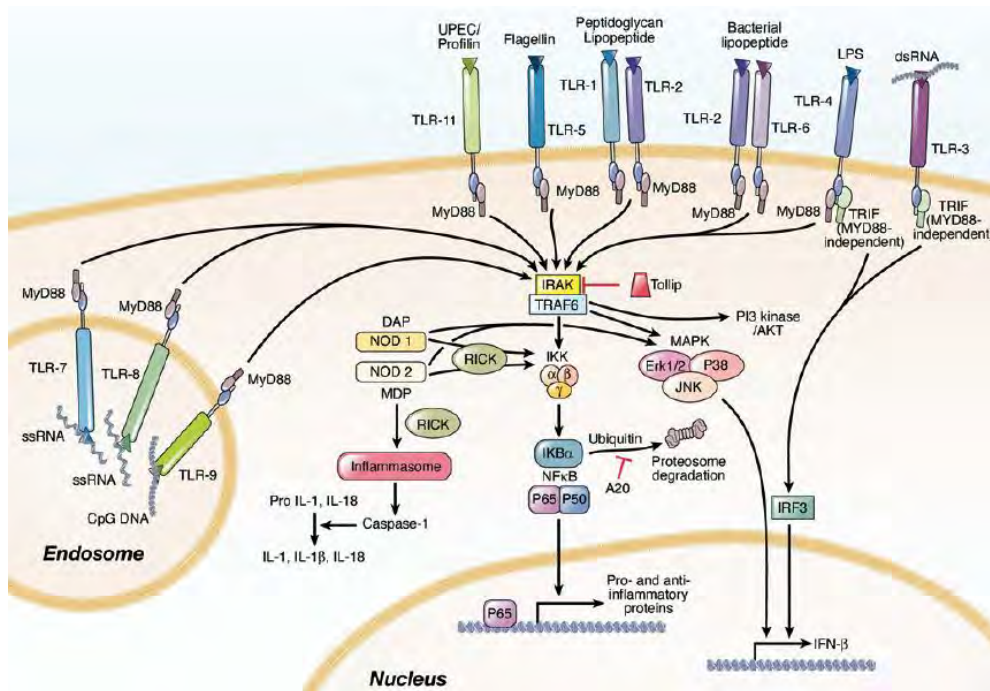


Figure 7: Les voies de signalisation des PRR (Sartor, 2008)

Les TLR et NLR répondent à différents PAMP microbiens. Les voies de signalisations TLR et NLR induites par la reconnaissance de leur ligand font intervenir des protéines adaptatrices (MyD88), des cascades de kinases et enfin la translocation de facteur nucléaire (NF- κ B) au sein du noyau responsable d'une réponse cellulaire. La réponse cellulaire est matérialisée par la production de cytokines pro-inflammatoires ou l'expression de molécules de co-stimulations secondaires à l'activation de la séquence signal d'un promoteur particulier.

D'autres PRR ont été identifiés dans la physiopathologie des MICI et agissent en synergie avec les TLR. Il s'agit des **NOD-Like receptors** : NOD1 et NOD2. Ce sont des récepteurs exprimés par un large nombre de cellules présentes dans la muqueuse intestinales : cellules épithéliales intestinales, monocytes, cellules de Paneth et lymphocytes T. Leur localisation est intracellulaire. Ils répondent à des ligands apparentés au muramyl dipeptide (MDP), composé présent dans le peptidoglycane des bactéries et à l'ARN simple brin. La stimulation des NLR par le MDP aboutit à la translocation du facteur nucléaire NF- κ B responsable de la production des cytokines et chimiokines TNF α , IL-6, PFA-4, MIP-2 β et MCP-1 alors que la stimulation par l'ARN simple brin conduit à la production d'IFN β (Girardin et al., 2003; Kaser et al., 2010; Lala et al., 2003). L'activation de NOD2 par le MDP amplifie la réponse de certains TLR à des PAMP. Elle favorise donc

l'induction de la réponse immunitaire précoce à de nombreux pathogènes (van Heel et al., 2005).

Cependant, si les modèles de souris KO pour NOD2 ne développent pas spontanément de colite, ils sont plus sensibles à l'induction d'une colite chimique par le dextran sodium sulfate (DSS). Ils présentent également une diminution de l'expression des α defensines par les cellules de Paneth parallèlement à une augmentation de la translocation bactérienne. Ceci suggère que NOD2 participe à la régulation de l'immunité innée *via* les cellules de Paneth (Kaser et al., 2010; Ogura et al., 2003).

De plus, l'étude du variant NOD2 le plus souvent impliqué dans la MC a mis en évidence un lien entre la mutation NOD2 et le défaut d'autophagie observé dans la physiopathologie des MICI. En effet, l'autophagie *via* ATG16L est inefficace chez ce phénotype (Kaser et al., 2010; Kobayashi et al., 2005).

Enfin, une stimulation de NOD2 défaillante se répercute sur la réponse TLR et donc sur l'élimination précoce de certains pathogènes, avec pour conséquence l'induction d'une réponse acquise excessive à leur rencontre (van Heel et al., 2005).

b) Les Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA)

La reconnaissance antigénique est effectuée par les macrophages et les cellules dendritiques résidents dans des structures spécialisées de l'intestin : les **plaques de Peyers** dans le grêle et les **follicules lymphoïdes** dans le côlon ; mais aussi par les cellules épithéliales intestinales (Baumgart and Carding, 2007).

En effet, la **cellule épithéliale intestinale** est capable de se comporter comme une CPA vis-à-vis des lymphocytes T. Néanmoins, si la cellule épithéliale intestinale peut présenter un antigène au lymphocyte, elle reste incapable de l'activer dans des conditions physiologiques. En effet, elle n'exprime pas les récepteurs de co-stimulation (CD80-86) nécessaires à l'activation du lymphocyte T. Ceci permet donc de maintenir un équilibre immunologique intestinal, l'épithélium de l'intestin étant exposé continuellement aux antigènes de la flore commensale et de l'alimentation (Mayer and Shlien, 1987). Cette rupture de l'homéostasie immunologique est matérialisée au cours des MICI par l'expression aberrante des molécules de co-stimulation à la surface des cellules épithéliales favorisée par l'IFN γ , participant ainsi à la stimulation des LT, la

prolifération des LT et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Nakazawa et al., 2004).

D'autre part, macrophages et cellules dendritiques sont deux types cellulaires spécialisés dans la présentation antigénique. Ils rencontrent les antigènes par le biais des cellules M, entérocytes recouvrant les plaques de Peyer et faisant le lien entre épithélium et tissu lymphoïde (Baumgart and Carding, 2007; Mayer and Shlien, 1987).

Le **macrophage** est la cellule principale de l'environnement mucosal de l'intestin. Il représente 10-20% des cellules de la *lamina propria*. Au cours des MICI, les macrophages résidents subissent des modifications phénotypiques importantes, de nouvelles populations sont recrutées et deviennent de forts producteurs de TNF α (Rogler et al., 1998).

Les **cellules dendritiques** sont impliquées dans la reconnaissance antigénique et l'orientation de la réponse immunitaire acquise. Elles expriment tous les PRR qui leur permettent d'identifier un large nombre de PAMP et leur fonction de CPA dirige la réponse lymphocytaire T. De ce fait, elles projettent des dendrites transépithéliales qui leur permettent d'évaluer cette diversité antigénique au niveau de la lumière intestinale. Dans des conditions physiologiques, les cellules dendritiques de l'intestin sont hypo-réactives. Elles occupent, en effet, un rôle central dans le **maintien de la tolérance** aux antigènes luminaux bactériens et alimentaires. Ces caractéristiques témoignent alors de leur rôle protecteur ou pathologique dans certaines maladies intestinales favorisées par leur plasticité fonctionnelle, donc leur capacité à gérer à la fois l'inflammation et la réponse immune tolérogène. En effet, ce sont des cellules au carrefour entre immunité innée et acquise car elles vont orienter le profil immunitaire T vers une réponse effectrice ou régulatrice (Baumgart and Carding, 2007; Mann et al., 2013; Niess, 2008).

D'autre part, les cellules dendritiques des patients MICI sur-expriment TLR2 et 4 à leur surface. Elles sont donc plus sensibles aux antigènes des microorganismes de la lumière. En conséquence, de nombreuses cellules dendritiques aux profils phénotypiques différents sont activées et recrutées dans la muqueuse intestinale. Leur activation et leur surnombre provoquent une augmentation du relargage de cytokines pro-inflammatoires et induisent une réponse immunitaire acquise contre la flore intestinale (Niess, 2008). Enfin, les cellules dendritiques activées aux phénotypes très hétérogènes s'accumulent dans la muqueuse et perdent leur capacité à induire des lymphocytes T tolérogènes (Mann et al., 2013).

1.3.1.3 La réponse immunitaire acquise : le profil T

Les lymphocytes T se divisent en deux sous types : lymphocytes T CD4 appelés T auxiliaires ou « helper » (LTh) qui vont orienter les réponses T et B et les lymphocytes T CD8 cytotoxiques.

Lors des MICI, **la balance entre les LT effecteurs (LTh1, LTh2, LTh17) et les LT régulateurs (LTreg) est déséquilibrée au profit des effecteurs.**

En effet, **la MC est associée à un profil de LT de type 1 (Th1)** favorisé par des cytokines telles que l'IL-12 et le TNF α produite suite à la stimulation des PRR à la surface des macrophages et cellules dendritiques. Les effecteurs Th1 contribuent normalement à l'élimination des pathogènes intracellulaires bactériens, viraux et fongiques par la sécrétion de cytokines telles que l'IFN γ et l'IL-2. De plus, il est admis qu'une réponse immune aberrante de type Th1 mène souvent à des maladies auto-immunes (Baumgart and Sandborn, 2012; Zenewicz et al., 2009).

Par opposition, **la RCH est associée à un profil de LT de type 2 (Th2)** favorisé par la production cytokinique des lymphocytes *Natural Killers* T (LNKT) : IL-5 et IL-13. Il en résulte une production cytokinique par les LTh2 qui se rapproche de celle observée dans l'allergie et l'asthme : IL-13, IL-5, IL-4, IL-9, IL-25, IL-10 (Zenewicz et al., 2009). En outre, IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par un grand nombre de sous-groupe de cellules immunitaires : LB, LT, cellules dendritiques ou encore cellules épithéliales intestinales. Elle limite notamment la sécrétion de TNF α et d'IL-12. IL-13 est, quant à elle, la cytokine majoritaire de la muqueuse des patients RCH et est largement impliquée dans les lésions de l'épithélium intestinal (Heller et al., 2005).

D'autre part, **les patients MICI présentent également une up-régulation du profil Th17** accompagnée d'une élévation des cytokines IL-17, IL-21, IL-22 et TNF α . Ce profil est impliqué dans la défense antifongique et bactérienne dans des conditions physiologiques normales. En effet, il est largement influencé par les composants bactériens et fongiques. La différenciation des TCD4 naïfs en LTh17 a lieu sous l'influence combinée du TGF β et IL-6 mais également du TGF β et IL-21. Par opposition, l'IL-21 seule semble induire la différenciation des TCD4 naïfs en Treg. C'est donc une cytokine importante dans la régulation de la balance Th17/Treg. Elle a notamment une fonction pro-inflammatoire importante car elle favorise l'augmentation de la réponse Th1, stimule la sécrétion de metalloprotéases par les fibroblastes et favorise la

production d'autres chimiokines telles que MIP-3 α par les cellules épithéliales intestinales (Caprioli et al., 2008; Kaser et al., 2010; Zenewicz et al., 2009).

De plus, les lymphocytes Th17 expriment à leur surface le récepteur à l'IL-23, muté chez certains patients MICI et *up-régulé* par la présence d'IL-6. IL-23 a un rôle pro-inflammatoire important dans ces conditions car il va induire la prolifération des LTh17 et bloquer la fonction des LTreg. Elle est notamment indispensable au développement de la colite dans certains modèles (Kaser et al., 2010; Zenewicz et al., 2009). La sécrétion IL-22 par les Th17 confirme leur caractère pro-inflammatoire car elle stimule la production cytokinique et chimiokines par les fibroblastes (IL-6, IL-8 et IL-11) et favorise l'expression IL-8, TNF α et β -defensines (Caprioli et al., 2008).

En dehors de l'orientation des profils immunitaires T, il a été mis en évidence un **défaut d'apoptose des cellules immunitaires**. Il est admis que l'activation immunitaire des cellules T est régulée par des phénomènes de mort cellulaire. Au cours de la MC, l'apoptose des LT est déficiente et pourrait mener à une survie cellulaire inappropriée caractérisée par des états inflammatoires incontrôlés (Ina et al., 1999).

Pour finir, une autre classe de lymphocyte occupe également une place importante dans la réaction inflammatoire caractérisant les MICI. Il s'agit des lymphocytes NKT (LNKT) dont l'activation est indépendante des CPA mais sous l'influence de l'IL-12. Ils contribuent notamment aux dommages tissulaires générant des effets cytotoxiques directs et sécrétant de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22, IL-13) (Middendorp and Nieuwenhuis, 2009).

1.3.1.4 Le recrutement leucocytaire

Les MICI sont des pathologies caractérisées par le **relargage d'un grand nombre de cytokines et de chimiokines au sein de la muqueuse intestinale**. Les cellules épithéliales intestinales sont les premières cellules productrices de chimiokines du fait de leur exposition aux antigènes de la flore commensale. Elles produisent notamment de l'IL-8 ayant un impact majeur dans l'attraction des PNN, MCP-1 recrutant monocytes/macrophages, MIP-3 α dont la sécrétion basale est responsable de la présence des cellules dendritiques trans-épithéliales et enfin IP-10 impliquée dans le recrutement lymphocytaire. Les cellules sollicitées au niveau des sites inflammatoires telles que les lymphocytes, monocytes/macrophages, sécrètent à leur tour leurs

chimiokines pro-inflammatoires alimentant la réaction immunitaire. Ainsi MIF produite par les monocytes/macrophages va permettre le recrutement de PNN ; les chimiokines secrétées par les LTh1, le recrutement des macrophages et LT CD8 cytotoxiques ; les chimiokines des LTh2, la sollicitation des PNE et mastocytes et enfin les chimiokines des LTh17, le recrutement d'autres cellules T, cellules dendritiques et PNN (Nishihira, 2012; Stadnyk, 2002; Zenewicz et al., 2009).

D'autre part, il existe deux types de chimiokines : les chimiokines constitutives et les chimiokines induites. Les premières sont responsables de l'homéostasie de la muqueuse intestinale et maintiennent un trafic leucocytaire basal et physiologique. Les secondes sont générées au cours de l'inflammation et conduisent au recrutement leucocytaire au site inflammatoire. **Une sécrétion chimiokinique aberrante a lieu dans les MICI et se caractérise par un recrutement leucocytaire excessif combiné à l'apparition de lésions tissulaires** (Danese and Gasbarrini, 2005).

En effet certaines chimiokines peuvent être *up*-régulées par des ligands bactériens ou des cytokines. Par exemple, la production d'IL-8 peut être stimulée par le TNF α , l'IL-1 et certaines toxines bactériennes. De nombreuses chimiokines sont surexprimées au cours des MICI, c'est le cas de l'IL-8, MCP-1, MCP-3, l'IP 10, MIP-1 (Banks et al., 2003; Stadnyk, 2002; Ugucioni et al., 1999).

Par ailleurs, les effets des chimiokines font suite à leur liaison à des récepteurs particuliers localisés à la surface de leur cellule cibles (lymphocytes, PNN, monocytes...). Elles contrôlent les processus de **recrutement de ces cellules immunitaires** au travers des hautes veinules endothéliales qui permettent leur arrivée rapide sur les lieux de l'inflammation. Ces processus comportent plusieurs étapes : la première concerne l'attachement des cellules immunitaires à l'endothélium, la seconde le processus de *rolling* à la surface de l'endothélium et enfin la dernière, l'extravasation de ces cellules vers la *lamina propria*. Elles vont migrer à travers ces structures par le biais de molécules d'adhésion (Danese and Gasbarrini, 2005; Thomas and Baumgart, 2012).

L'intestin grêle regroupe un grand nombre de ligand et de récepteurs impliqués dans ces phénomènes d'adhésion. MAdCAM1, ICAM-1, VCAM-1 sont les récepteurs d'adhésion exprimés au niveau de l'endothélium. Les processus de *homing* des LT sollicitent ces dispositifs au cours de l'inflammation. En effet, il implique l'induction de l'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et du récepteur CCR9 à la surface des LT. L'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est notamment favorisée par les chimiokines MCP-1, 2, 3. Elle va se lier à la

MAdCAM1, une adressine qui va lui permettre de rejoindre les plaques de Peyer *via* la haute veinule endothéliale. L'interaction de la chimiokine CCL25 au CCR9 va induire un changement dans l'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui stabilise son adhésion à MAdCAM1. L'extravasation des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale implique l'interaction entre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et la selectine E. La liaison de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec ces récepteurs semble donc contribuer à l'inflammation chronique observée au cours des MICI (Baumgart and Carding, 2007; Kaser et al., 2010; Thomas and Baumgart, 2012).

1.3.1.5 Les lésions et la réparation tissulaire

La dernière étape de la réaction inflammatoire caractéristique des MICI aboutit à des **lésions tissulaires par des agents non spécifiques** comme les métabolites de l'acide arachidonique, les radicaux libres oxygénés et les radicaux dérivés de l'azote. Ces agents sont produits par l'infiltrat immunitaire qui a investi la muqueuse intestinale. L'émergence de produits nocifs pour la barrière intestinale va maintenir l'afflux de cellules immunitaires et donc entretenir l'état inflammatoire lors des MICI (Keshavarzian et al., 2003).

Des taux élevés **d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'oxyde nitrique (NO)** ont été mesurés dans les tissus de patients MICI (Simmonds et al., 1992). Ces espèces conduisent à des lésions tissulaires (ulcérations) grâce à de nombreux mécanismes : oxydation protéique (altération des protéines du cytosquelette des cellules épithéliales intestinales), peroxydation des lipides, cassure double brin de l'ADN par exemple (Keshavarzian et al., 2003). Ce sont des agents produits essentiellement par les PNN et les macrophages recrutés et activés par de nombreuses cytokines, métabolites de l'acide arachidonique (leucotriène B4 (LTB4)) ou encore ligands bactériens. L'augmentation de ces radicaux oxygénés et nitrés peut résulter de la tendance du site inflammatoire à produire des cellules réactives hypersensibles ou être due à la présence de facteurs locaux sur le site inflammatoire qui vont augmenter la phagocytose. C'est le cas du $TNF\alpha$ qui induit un accroissement de l'activité phagocytaire combinée à une augmentation **d'ions superoxydes** et du relargage de **lysosomes** dans la muqueuse intestinale. Le $TNF\alpha$ est une cytokine produite en abondance par les macrophages également responsable de la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6), de l'expression de molécules d'adhésion à la surface de l'endothélium, de dommages apoptotiques et cytotoxiques (Sanchez-Munoz et al., 2008; Williams, 1990).

Certains **métabolites de l'acide arachidonique** et des acides gras oméga 3 occupent une place importante dans la résolution des phénomènes inflammatoires. Il s'agit des résolvines, lipoxines et protectines. Elles agissent en supprimant le recrutement des PNN et PNE au site inflammatoire et en stimulant la phagocytose des macrophages (élimination des pathogènes et débris cellulaires). La muqueuse intestinale étant continuellement exposée aux antigènes luminaux, un taux basal de lipoxine est produit de manière constitutive. La lipoxine A4 inhibe le facteur nucléaire NF- κ B. Au cours des MICI, la production de lipoxine A4 est réduite, conséquence d'une faible expression de la 15-lipooxygénase 2 (Kaser et al., 2010; Mangino et al., 2006).

Enfin, le **récepteur nucléaire PPAR- γ** est impliqué dans la phase de résolution de l'inflammation. Il est exprimé dans les cellules épithéliales intestinales, les macrophages et les lymphocytes et a pour rôle la régulation de l'inflammation. En effet, il va contrôler un grand nombre de gènes de l'inflammation en réprimant l'activité du facteur nucléaire NF- κ B avec pour conséquence une réduction du relargage de nombreuses cytokines inflammatoires. Cependant, les patients MICI présentent une faible expression de ce récepteur. L'une des conséquences dans la physiopathologie d'une telle perte d'expression peut être la baisse du contrôle de la signalisation TLR4 et donc une rupture de la tolérance mucosale au LPS (Annese et al., 2012; Kaser et al., 2010).

L'entretien de l'inflammation intestinale au cours des MICI est donc aussi la conséquence d'une balance entre facteurs pro et anti-inflammatoires déséquilibrée en faveur des agents pro-inflammatoires. Cette dérégulation mène dans le cas de la phase de résolution à l'émergence de lésions caustiques pour les cellules de la muqueuse intestinale et surtout de l'épithélium.

1.3.2 Impacte de la génétique et de l'environnement sur la physiopathologie des MICI

1.3.2.1 Facteurs génétiques

a) Prédisposition familiale

L'existence de différences ethniques et de famille à MICI (5-10% des MICI) suggère l'implication de facteurs génétiques dans la survenue de MICI.

L'appartenance à une famille avec des antécédents familiaux de MICI est désormais considérée comme un facteur de risque. En effet, le risque de contracter une MC pour un

parent du premier degré s'élève à 1-3% et 1% pour la RCH. Ce risque décroît à mesure où le degré de parenté s'éloigne (Ahmad et al., 2004).

Enfin, le caractère familial des MICI est consolidé par le cas des jumeaux. Elle témoigne cependant que ces pathologies ont une résultante multifactorielle puisque les taux de concordance entre jumeaux monozygotes atteints ne sont pas de 100% : de l'ordre 20-62% en cas de MC et 6-19% en cas de RCH (Cortot et al., 2009; Kaser et al., 2010).

b) Les gènes de prédisposition

Des études à l'échelle du génome ont donné lieu au cours des années 90 à la mise en évidence de 7 *loci* de prédisposition aux MICI, nommés IBD1 à 7. Certains *loci* sont spécifiques de la MC, d'autres de la RCH, et d'autres peuvent être partagés par la MC et la RCH (Ahmad et al., 2004; Kaser et al., 2010).

L'étude de ces *loci* a permis en 2001, l'identification du premier gène de susceptibilité à contracter la MC, le gène **CARD15/NOD2** localisé dans le locus IBD1. Il code pour le PRR NOD2. La séquence du gène CARD15/NOD2 s'organise en plusieurs domaines, 2 domaines N-terminaux CARD impliqués dans l'apoptose et l'activation de NF- κ B, un domaine central *Nuclear binding domain* (NBD) ayant un rôle dans l'oligomérisation de la protéine et une région riche en leucine impactant sur la reconnaissance bactérienne (Ahmad et al., 2004; Hugot, 2002; Yao, 2013) (**Figure 8**).

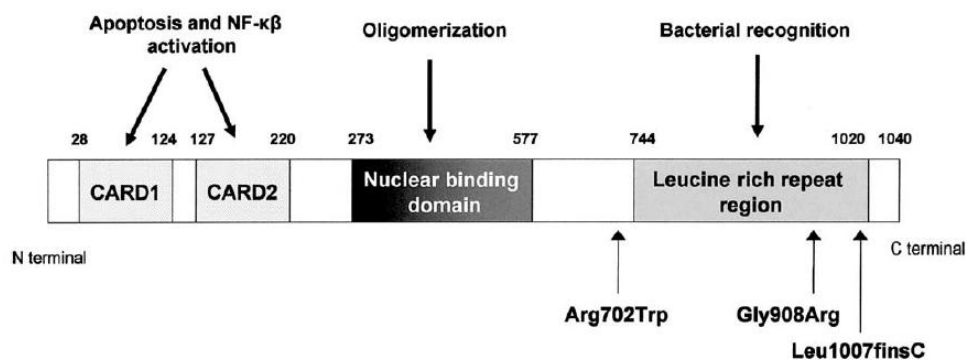


Figure 8: Structure du gène *nod2/card15* (Ahmad et al., 2004)

Le gène *nod2/card15* s'organise en 3 grandes parties : 2 domaines CARD, un *nuclear binding domain*, et une région riche en leucine. Les mutations concernées par la MC se localisent dans/ou à proximité de la région riche en leucine, zone impliquée dans la reconnaissance bactérienne.

Actuellement, 3 mutations majeures sont reconnues comme étant susceptibles d'induire une MC : Arg702Trp (Arginine substituée par un Tryptophane sur le codon 702),

Gly908Arg (glycine substituée par une Arginine sur le codon 908) et Leu1007finsC (mutation induisant un décalage du cadre de lecture).

Néanmoins, ces mutations géniques concernent un nombre restreint de patients. Elles sont à l'état homozygote pour moins de 15% des personnes atteintes et hétérozygote pour 10 à 30% des malades. De plus, elle manque également de spécificité puisque ces mutations s'observent pour 8-15% des sujets sains. En plus, l'impact du polymorphisme *nod2/card15* sur la survenue de la MC est influencé par l'ethnie considérée. Par exemple, la population chinoise ne présente pas de mutation de ce gène (ou très faiblement) mais 5 habitants sur 100000 sont diagnostiqués MC et en Grèce le taux de mutation de la protéine NOD2/CARD15 élevé n'est pas corrélé à l'incidence enregistrée dans le pays. Ces chiffres renforcent donc le caractère multifactoriel de ces maladies car le seul gène muté *nod2/card15* ne suffirait pas à lui seul au déclenchement d'une MC. Si le gène *nod2/card15* ne semble pas être un marqueur suffisant pour discriminer un patient sain d'un patient atteint de MC, ce dernier semble lié à un phénotype bien particulier de la MC : la survenue de cette pathologie à un jeune âge, la forme iléale de la MC et enfin la tendance à développer des sténoses (Ahmad et al., 2004; Economou and Pappas, 2008; Hugot, 2002).

De plus, le polymorphisme du gène *nod2* a également été observé dans des maladies auto-immunes comme le syndrome de Blau, consolidant la participation de NOD2 dans les pathologies inflammatoires (Henckaerts and Vermeire, 2007).

Des études portant sur le locus IBD3 ont révélé un **lien entre HLA et MICI**. En effet, les gènes du CMH semblent également être des éléments de prédisposition à contracter une RCH, notamment l'allèle DRB1*0103, DRB1 codant pour la sous unité β 1 du CMHII. Néanmoins, la rareté de cet allèle dans la RCH ne le rend pas très utile à un futur dépistage clinique pertinent. De plus, la région HLA est une zone fréquemment associée à des maladies auto-immunes et le rôle des différents allèles à risque reste encore à approfondir (Ahmad et al., 2004; Faharat et al., 1999; Gregersen and Olsson, 2009).

De nombreux autres gènes mutés ont également été identifiés par des analyses d'association pangénomique aux MICI tels que *irgm*, *Atg16l* (impliqués dans l'autophagie), IL-23r (impliqué dans la différenciation LTh17) ou encore Tlr4 (impliqué dans la reconnaissance bactérienne). Nombreux sont les gènes impliqués dans la reconnaissance bactérienne, renforçant ainsi l'implication des PRR dans survenue des

MICI. Il semble donc essentiel d'identifier les répercussions mécanistiques et phénotypiques de tels polymorphismes ainsi que leur répartition épidémiologique pour mieux comprendre ces maladies (Kaser et al., 2010; Tsianos et al., 2011).

La connaissance de gènes impliqués dans les MICI semble ouvrir des perspectives cliniques intéressantes telles que la **découverte de véritables marqueurs génétiques**. En effet, ces derniers pourraient être des marqueurs d'aide au diagnostic chez des patients ayant un tableau clinique proche de ces pathologies mais aussi concourir à la détection d'une MICI chez des personnes appartenant à une famille à risque permettant ainsi d'anticiper des examens médicaux voire mettre en place une approche thérapeutique préventive chez ces patients *a priori* asymptomatiques.

Au-delà de l'aide au diagnostic, l'approfondissement de nos connaissances sur les variants géniques retrouvés dans les MICI permettrait une approche pharmacologique différente. En effet, l'émergence de la **pharmacogénétique** repose sur la connaissance de l'impact du polymorphisme génétique sur la réponse au traitement : efficacité, survenue d'effets indésirables. En outre, le produit d'un gène modifié, cible d'un médicament peut induire une réponse différente de celle attendue. Il semble donc important de poursuivre les études sur de tels facteurs génétiques en vue de l'émergence de cette nouvelle approche thérapeutique (Ahmad et al., 2004).

1.3.2.1 Facteurs environnementaux

a) Le tabagisme

Les facteurs environnementaux liés à l'apparition des MICI sont nombreux. L'un des plus étudié est le tabagisme.

En effet, le rôle du **tabac** dans la survenue des MICI est aujourd'hui bien établi. Il est connu pour avoir des **effets opposés sur la RCH et la MC** : la RCH prédominante chez les sujets non-fumeurs ou anciens fumeurs et la MC chez les fumeurs. En plus d'atteindre préférentiellement les sujets fumeurs, le tabac devient un facteur aggravant de la MC : les poussées et leurs complications sont plus fréquentes, le recourt aux immunosuppresseurs et corticoïdes ou à une chirurgie lourde (résection) plus précoces. C'est pourquoi la prise en charge thérapeutique des patients fumeurs atteints de MC s'accompagne de l'arrêt du tabac (**Figure 9**). Par opposition, les patients fumeurs atteints de RCH auront une évolution bénigne de leur pathologie avec des poussées

rare, un recours aux corticoïdes et chirurgie lourde diminués. Néanmoins, ils verront leurs symptômes s'exacerber au moment de l'arrêt du tabac. Un sevrage tabagique chez ces derniers devra donc faire l'objet d'une substitution nicotinique (Cortot et al., 2009; Cosnes et al., 2001; Lakatos et al., 2007).

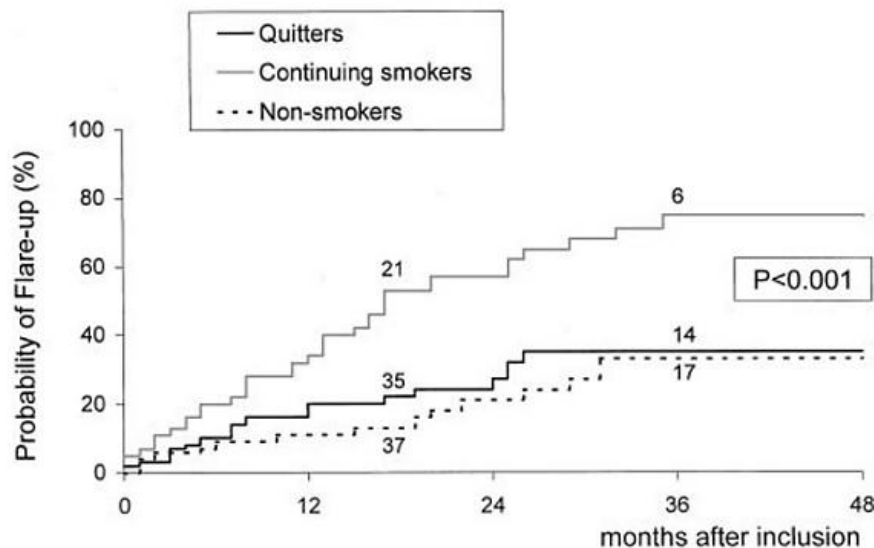


Figure 9: Evaluation du risque de rechute de MC chez 3 groupes de patients: fumeurs, non-fumeurs, et ex-fumeurs lors d'une étude menée en France dans les années 90 (Cosnes et al., 2001)

Ce graphique représente la probabilité de rechutes chez 3 groupes de patients atteints de MC: *quitters* (ex-fumeurs), *continuing smokers* (fumeurs), et *non-smokers* (non-fumeurs). Les chiffres sur les courbes indiquent le nombre de patients à risque de chaque groupe à 18 et 36 jours d'inclusion de l'étude clinique. La P value fait référence à la différence statistique entre le risque de rechute des ex-fumeurs et celui des fumeurs. La valeur de la P value montre une différence significative dans le risque de rechute de la MC entre ces deux groupes de patients : un patient fumeur a un risque de rechute plus important qu'un ex-fumeur. En conclusion, ce graphique témoigne de l'impact du tabac dans les risques de rechutes de MC, et notamment l'intérêt du sevrage tabagique dans la prise en charge de cette maladie.

Le mécanisme d'action du tabac n'est à ce jour pas élucidé. Cependant des études ont montré que le tabac affecte la perméabilité de la barrière, les niveaux de cytokines et de métabolites de l'acide arachidonique, la réponse immunitaire humorale, la vascularisation et la motilité intestinale. Ces effets sembleraient imputables à la présence de monoxyde de carbone et de la nicotine chez les fumeurs. Les mononucléaires périphériques des patients MICI fumeurs produisent plus d'IL-4 et moins d'IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-10 et TNF α . De même, la muqueuse colique des patients RCH fumeurs montre une diminution de l'IL-1 β et l'IL-8, et des patients fumeurs MC une diminution de l'IL-8. En plus, les sujets MICI fumeurs voient leur production mucosale de LTB $_4$, TNF α , IL6 atténuée. De façon générale, les sujets fumeurs, du fait de la présence de monoxyde de carbone, souffrent d'un déséquilibre de la balance entre

radicaux oxygénés libres et anti-oxydants concourant aux lésions des barrières épithéliale et endothéliale. Par opposition, la nicotine a un effet bénéfique non négligeable sur la RCH en augmentant la synthèse des mucines (Birrenbach and Bocker, 2004; Lakatos et al., 2007).

Enfin, cette distinction entre MC et RCH n'est pas si claire, et les données recueillies manque parfois de pertinence clinique quant à la place du tabagisme dans la prise en charge de ces pathologies à savoir la période préférentielle pour l'arrêt du tabac lors d'une MC, les composants du tabac impliqués dans les effets protecteurs de la RCH et délétères de la MC (mécanisme d'action, pertinence d'une thérapeutique de substitution (dose efficace, balance bénéfice/risque)), place du tabac dans la survenue d'une MC (paquets/année, mode de vie, facteurs de risques associés). De nombreuses voies qui restent donc à explorer afin de délivrer une prise en charge médicale optimale à ces patients (Cosnes et al., 2001; Lakatos et al., 2007; Rosenfeld and Bressler, 2012).

b) L'alimentation

L'alimentation trouve sa place dans les étiologies des MICI d'une part car ce sont des maladies qui affectent le site d'absorption des nutriments, d'autre part parce que les aliments constituent avec le microbiote un large panel d'antigènes à la surface de l'épithélium intestinal.

De nombreux aliments ont été identifiés comme à risque pour la contraction des MICI. En effet, un régime « occidental » riche en graisses (polyinsaturées) et protéines animales, les sucres raffinés, la margarine, alimentation de type *fastfood* favoriserait l'apparition de MICI. Par exemple, la consommation de **saccharose** est supérieure à la normale chez des patients atteints de MC au moment du diagnostic. Mais aussi, la présence de traces d'émulsifiants et de détergents utilisés dans la cuisine moderne semble concourir à l'émergence des MICI car ils augmentent la translocation bactérienne (Cortot et al., 2009; Hou et al., 2011; Richman and Rhodes, 2013; Riordan et al., 1998).

Par opposition la consommation de fruits et légumes réduit le risque de contracter une RCH et un **régime riche en fibres** atténue le risque de contracter une MC. En effet, les fibres réduisent l'adhérence de bactéries pathogènes à l'épithélium. Le curcumin s'est également montré bénéfique dans la réduction de la colite dans certains modèles de RCH

car il est anti-inflammatoire (inhibition de NF- κ B) (Hou et al., 2011; Richman and Rhodes, 2013).

Cependant, il est difficile d'identifier clairement la place de l'alimentation dans la survenue des MICI car les études sont limitées : (1) lien entre changement des habitudes alimentaires et apparition des pathologies difficile à repérer, (2) compliance des patients au cours des essais difficile à respecter et apprécier (O'Sullivan and O'Morain, 2006).

Par ailleurs, l'**allaitement** a également été une piste explorée lors de l'identification des facteurs de risques des MICI. Les résultats des méta-analyses montrent des données très hétérogènes : certaines l'identifient comme un facteur de risque, d'autres comme un facteur protecteur. L'effet protecteur de l'allaitement semblerait effectif après plus de trois mois. Il favorise l'évolution de la flore intestinale de l'enfant qui subit des changements jusqu'à l'âge de deux ans, justifiant l'impact d'une alimentation au lait maternel sur le long terme. L'effet délétère de l'allaitement pourrait s'expliquer par la transmission de polluants et d'agents infectieux *via* le lait maternel (Baumgart and Carding, 2007; Klement et al., 2004; Louis and Marteau, 2010; Ponder and Long, 2013)

c) Mode de vie

Les conditions d'hygiène

Les MICI sont des pathologies des pays occidentalisés, c'est pourquoi il a été étudié l'impact du mode de vie sur leur survenue et leur devenir.

En effet, les pays où l'hygiène est limitée enregistrent de faibles taux d'incidence de MICI. Plusieurs facteurs protecteurs seraient donc proposés : (1) l'absence d'eau du robinet potable, (2) familles nombreuses, (3) la présence de bétails ou d'animaux de compagnie, (4) l'exposition à des pathogènes entériques, (5) le non-recours à la médication (Ponder and Long, 2013).

En effet, l'amélioration de l'état sanitaire limite l'exposition à certaines **infections** chez l'enfant, augmentant ainsi le risque pour ce dernier de contracter une MICI à l'âge adulte. Ceci peut s'expliquer par un manque de maturation du système immunitaire du patient, dont la résultante se traduit par une réponse immunitaire aberrante à certains antigènes et notamment aux infections intestinales (Baumgart and Carding, 2007; Ponder and Long, 2013).

A ce jour, l'implication de certains germes dans les MICI fait débat dont *Mycobacterium paratuberculosis*. Cette bactérie est impliquée dans l'enterocolite granulomateuse des ruminants, présente de nombreuses similitudes (histologique et clinique) avec la MC et a été identifiée dans des tissus réséqués de patients MC. Il en est de même pour *Listeria monocytogenes* retrouvée dans les tissus intestinaux de 75% des patients MC et 13% des patients RCH (Baumgart and Carding, 2007; Cortot et al., 2009; Faharat et al., 1999).

L'implication d'agents infectieux dans la survenue ou le déroulement des MICI se défend par plusieurs arguments : (1) des séquences peptidiques des antigènes du pathogène proches des antigènes luminaux sains peuvent induire une réponse immune exacerbée dans des conditions normales, (2) l'activation des lymphocytes T par la voie des superantigènes des pathogènes, (3) la production de protéases bactériennes qui dégradent la barrière de mucus, (4) l'augmentation du phénomène de translocation des bactéries au travers de la muqueuse intestinale, (5) la production d'inhibiteurs de cytokines aux effets immunomodulateurs. Par exemple, l'infection par les helminthes exerce un effet protecteur dans la survenue des MICI du fait que ces vers induisent une réponse régulatrice, donc réduisent l'inflammation intestinale (Faharat et al., 1999; Ponder and Long, 2013).

La pollution

L'augmentation de l'incidence des MICI a eu lieu parallèlement à l'industrialisation des pays. Ce phénomène s'est accompagné de l'émergence de facteurs polluant notre air aujourd'hui responsables de l'exacerbation d'un grand nombre de pathologies telles que l'asthme ou encore l'appendicite. Ces polluants se déposent dans nos sols et notre eau et contaminent donc directement notre alimentation et notre eau potable.

Globalement, l'exposition à la pollution atmosphérique n'est pas associée à une augmentation de l'incidence des MICI. Seule la présence résiduelle de **dioxyde d'azote** et **dioxyde de soufre** dans l'air augmente le risque de contracter respectivement une MC et une RCH (Kaplan et al., 2010).

L'**aluminium** est un contaminant fortement retrouvé dans notre environnement à cause de l'industrie métallurgique et de son utilisation dans nos cuisines. Sa responsabilité dans des pathologies granulomateuses digestives touchant les équidés fait de lui un candidat éventuellement impliqué dans la prédisposition aux MICI (Louis and Marteau, 2010).

L'allothérapie

La prise d'**antibiotiques**, la **contraception orale**, ou encore les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** semblent impliqués dans la survenue et l'évolution des MICI.

En effet, il a été constaté que la prise d'antibiotique lors de la première année de naissance était plus fréquente chez les patients atteints de MICI que les contrôles. Cependant, il est difficile d'imputer une responsabilité claire des antibiotiques dans l'apparition d'une MICI du fait d'un manque de données concernant l'objet de la prise des antibiotiques. En outre, rien ne permet d'affirmer que la survenue des MICI n'est pas liée uniquement à l'infection sous-jacente traitée par antibiothérapie, les patients MICI ayant été exposés plus souvent que les autres aux gastroentérites au cours de la petite enfance.

La prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens semble également avoir un effet délétère sur les MICI. En effet, une prise chronique d'aspirine augmente de 6 fois le risque de contracter une MICI. La majorité des patients MICI traités par du diclofenac, naproxène, indométacine ou acétaminophène subissent une rechute dans les deux semaines. Ces molécules exercent des effets directs sur la muqueuse en réduisant la formation de prostaglandines et induisant des dommages tissulaires (Ananthakrishnan, 2013; Ponder and Long, 2013).

La contraception orale a un effet délétère pour les patients MICI. Même si elle reste davantage associée à la MC, elle est également un facteur aggravant pour la RCH lorsque la patiente a un passif tabagique. En effet, elle augmente le risque de rechute chez les malades Crohn car les œstrogènes stimulent l'immunité, la prolifération des macrophages et favorisent les lésions thrombotiques gastro-intestinales. Elle peut donc être considérée comme un facteur de risque favorisant apparition et aggravation de ces pathologies (Ponder and Long, 2013).

Le stress

Les patients font souvent part d'un facteur psychosomatique (stress, fatigue) dans l'évolution de leur pathologie. Il est admis que le stress peut induire un relargage de neuropeptide influant sur la perméabilité intestinale.

L'effet du stress ou des comorbidités psychiatriques dans l'histoire naturelle des MICI ont été examinés. Il a été observé qu'un état dépressif était un facteur de risque d'une MC et que le traitement de la dépression pouvait améliorer l'évolution des MICI.

D'autre part, il a été établi un lien entre évènement de la vie stressant et risque de rechute.

Le stress est donc un facteur qui peut générer des rechutes ou modifier le regard du patient sur sa pathologie. Bien que non considéré comme un facteur déclencheur, il est à prendre en compte dans la prise en charge des patients anxieux (Ananthakrishnan, 2013; Louis and Marteau, 2010).

d) L'appendicectomie

L'appendicectomie est un acte chirurgical consistant en l'ablation de l'appendice iléo-caecal, effectuée en cas d'appendicite.

Cette opération est aujourd'hui considérée comme un facteur protecteur dans la RCH, et montre une efficacité plus importante que le tabac dans certaines études épidémiologiques. En outre, le risque de contracter une RCH est réduit de 70% lorsqu'une appendicectomie est réalisée avant l'âge de 20 ans. L'appendicectomie a également une répercussion dans l'histoire naturelle de la RCH en réduisant son risque de rechute ou évitant le recourt à une colectomie chez les patients (Reimund et al., 2004; Uzan et al., 2001).

Néanmoins, aucun lien entre MC et appendicectomie n'a pu être démontré à ce jour et les vertus de cette opération dans la RCH restent encore peu connus : l'ablation de l'appendice « inflammé » modifierait le statut inflammatoire de la RCH suggérant ainsi, un rôle de l'appendice dans l'auto-immunité intestinale (Cortot et al., 2009).

Pour conclure, le **tabac et l'appendicectomie sont les deux principaux facteurs environnementaux impactant sur l'histoire naturelle des MICI**. Les autres agents identifiés ont un degré d'influence inférieur sur ces maladies mais les définissent malgré tout comme des maladies **de causes multifactorielles**. L'émergence de ces nouvelles données devrait permettre une meilleure prise en charge des malades.

1.4 Sémiologie des MICI

La sémiologie d'une maladie est l'étude des signes cliniques, résultants des lésions organiques qui la caractérisent. C'est pourquoi j'exposerai dans un premier temps les lésions anatomo-histologiques observées lors des MICI afin de mieux illustrer dans une seconde partie leur résultante symptomatique.

1.4.1 La maladie de Crohn

1.4.1.1 Anatomicopathologie

La MC est caractérisée par une **inflammation transmurale, discontinue** pouvant affecter **l'ensemble des segments du tube digestif** (de la bouche à l'anus) (Marteau and Jian, 2001; Xavier and Podolsky, 2007) (**Figure 10**).

Elle atteint le plus souvent l'iléon terminal et le côlon dans 40% des cas, l'iléon uniquement dans 30% des cas et enfin le côlon et la région ano-perinéale dans 30% des cas (De Saussure and Bouhnik, 2007).

Le tissu intestinal est touché par de nombreuses altérations : (1) infiltrations leucocytaire par foyers, (2) granulomes, (3) irrégularité focale des cryptes intestinales avec parfois des abcès, (4) hypertrophie neuromusculaire, (5) fissures et ulcérations (De Saussure and Bouhnik, 2007; Evans, 2000; Marteau and Jian, 2001).

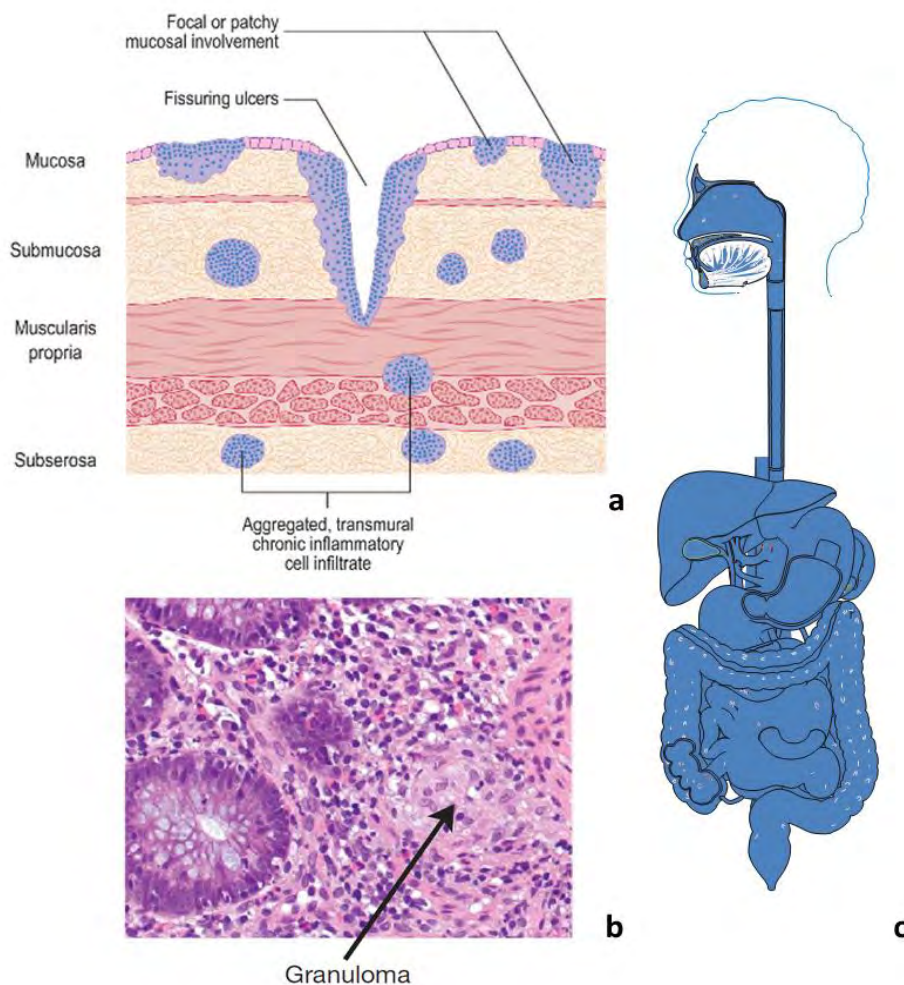


Figure 10: Localisation des altérations intestinales caractéristiques de la MC
(a) Lésions inflammatoires au niveau de la paroi intestinale : infiltration immunitaire sur l'ensemble des couches de la paroi intestinale caractéristique d'une atteinte transmurale à l'origine d'ulcères, de fissures et de granulomes, (Grabsch, 2013) **(b) coupe histologique représentant un granulome**

secondaire à l'agrégation d'un grand nombre de macrophages (Xavier and Podolsky, 2007) **(c)** **Localisation des segments du tube digestif touchés en cas de MC** les segments inflammatoires apparaissent en bleu (Servier).

1.4.1.2 Signes cliniques

La MC est une pathologie chronique qui évolue par poussées (symptomatiques) entrecoupées de phases de rémissions (asymptomatiques). La durée et la fréquence des crises sont variables entre les patients.

De plus, les **signes digestifs** sont au centre de ces pathologies et dépendent de la localisation et la nature des lésions. Les patients souffrent de **diarrhées** qui peuvent être motrices (en cas d'inflammation iléale) voire glairo-sanglantes (en cas de lésions étendues et/ou d'atteinte de la région ano-rectale). Les **hématochézies**² sont la conséquence d'ulcérations coliques. Des **douleurs abdominales** peuvent être ressenties au niveau de la zone atteinte par l'inflammation pariétale par des spasmes, être la résultante d'épreinte³ se matérialisant sous la forme de crampes, ou enfin provenir de troubles du transit (alternance entre diarrhées et constipations). L'apparition d'une **masse abdominale** sensible et palpable à l'examen clinique est caractéristique des patients MC.

Le **syndrome de König** est fréquent dans la forme iléale. Il est le signe d'une sténose et se caractérise par une douleur postprandiale associée à un météorisme, des borborygmes et aboutissant à une débâcle gazeuse ou fécale. Les **abcès** caractéristiques de la MC retentissent cliniquement par une fièvre et des douleurs intenses.

D'autre part, les **lésions ano-perinéales** sont fréquentes chez les patients et permettent de faire le diagnostic de MC. Les **fissures** et **ulcérations** sont les produits de l'inflammation et peuvent évoluer en **fistules** et **abcès** suite leur infection. Enfin l'accumulation de ces types de lésions peut mener à des sténoses.

Des signes généraux font également partie de la symptomatologie de la MC notamment lors d'une poussée. **L'altération de l'état général** du patient peut résulter **d'épisodes fébriles**, d'une **asthénie** et d'une **anorexie**. En effet, lors de la crise, les patients ont souvent « peur » de manger, ceci combiné à la **malabsorption** des aliments dans le tractus digestif occasionne un **amaigrissement** des patients.

² Sang dans les selles.

³ Contractions douloureuses répétées paroxystiques du côlon terminal accompagnées d'une fausse envie impérieuse d'aller à la selle.

Des manifestations extra-digestives font également parties de la sémiologie de la MC. Ce sont des manifestations de type (1) **cutanée**, (2) **oculaire**, (3) **rhumatologique**, (4) **hepato-bilaire**, (5) **urinaire** et (6) **hématologique**.

En effet, les signes ostéo-articulaires sont les manifestations les plus fréquentes. Certaines résultent des problèmes de malabsorption des nutriments (calcium et vitamine D) au cours de la MC : l'osteomalacie. D'autres ont lieu en parallèle avec l'inflammation intestinale et sont de nature inflammatoire : rhumatisme périphériques (arthralgie le plus souvent).

D'autre part, des problèmes dermatologiques peuvent survenir au cours des poussées inflammatoires. C'est le cas de l'érythème noueux (petites tuméfactions rouges violacées), des dermatoses neutrophiliques de type *pyoderma gangrenosum* (ulcérations cutanées) ou des aphtes buccaux et génitaux.

Les atteintes oculaires se manifestent par des uvéites et plus rarement épisclérite.

L'atteinte hépato-bilaire est le plus souvent silencieuse. La plus courante est la stéatose, la plus grave est la cholangite sclérosante.

Par ailleurs, le syndrome de malabsorption peut également donner lieu à une anémie par carence martiale ; la survenue d'une anémie inflammatoire est aussi à prévoir. Ces signes sont souvent accompagnés d'une thrombocytose.

Enfin, les manifestations urinaires sont souvent dues à la présence de fistules dans l'appareil urinaire. Elles donnent lieu à une pneumaturie⁴ et une fécalurie. La présence de lithiase rénale oxalique est retrouvée dans la MC iléale, conséquence d'une malabsorption des graisses qui bloquent la fixation du calcium à l'oxalate.

D'autres manifestations extra-digestives d'origine pulmonaire, thrombotique encore pancréatique peuvent avoir lieu mais sont exceptionnelles (Faharat et al., 1999; HAS, 2008b; Larrieu, 2012; Marteau and Jian, 2001).

1.4.2 La rectocolite hémorragique

1.4.2.1 Anatomo-pathologie

La RCH est caractérisée par une inflammation **mucosale, continue** qui affecte le **côlon** et le **rectum** (Faharat et al., 1999; Xavier and Podolsky, 2007) (**Figure 11**).

⁴ Présence anormale de gaz dans les urines.

Le tissu intestinal est touché par de nombreuses altérations : (1) réduction de la population des cellules à mucus, (2) abcès des cryptes intestinales, (3), infiltrat immunitaire uniforme, (4) épaissement de la *muscularis propria*, (5) dilatation des capillaires sanguins avec hémorragies (Evans, 2000; Xavier and Podolsky, 2007).

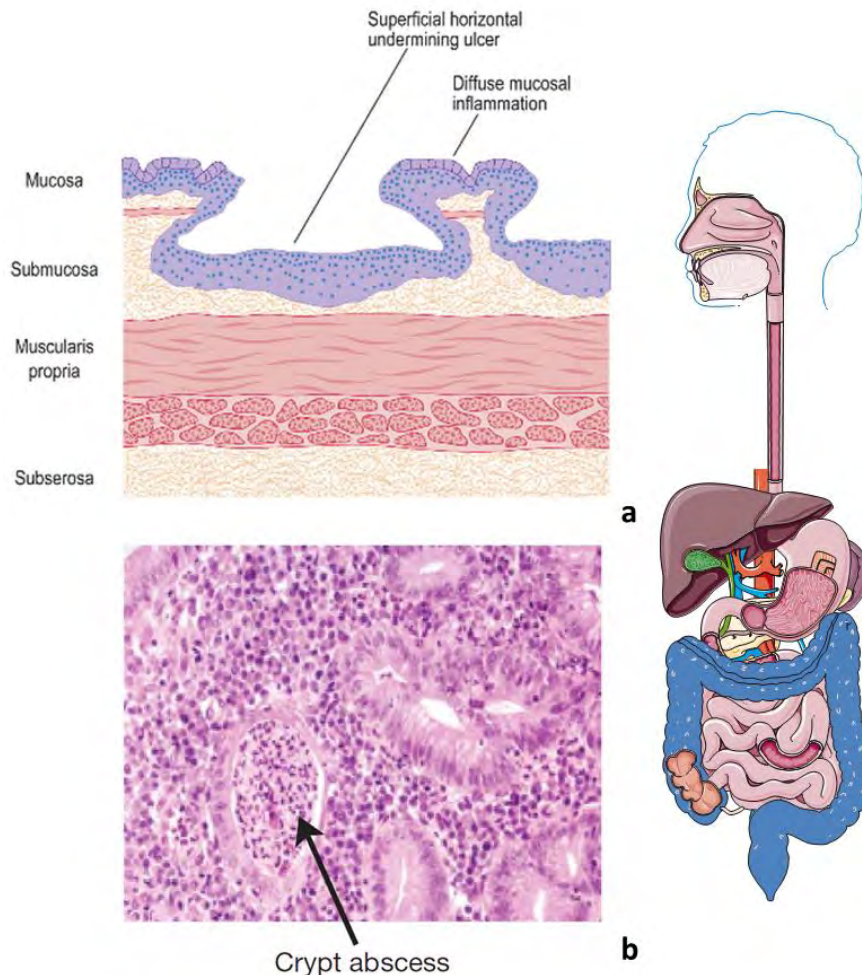


Figure 11: Localisation des altérations intestinales caractéristiques de la RCH
(a) Lésions inflammatoires au niveau de la paroi intestinale : infiltration immunitaire uniquement dans la muqueuse et la sous-muqueuse caractéristique d'une inflammation muqueuse (Grabsch, 2013) **(b) coupe histologique représentant un abcès cryptique** secondaire à une infiltration des PNN (Xavier and Podolsky, 2007) **(c) Localisation des segments du tube digestif touchés en cas de RCH** les segments inflammatoires apparaissent en bleu (Servier).

1.4.2.2 Signes cliniques

La RCH est une pathologie chronique qui évolue par poussées (symptomatiques) entrecoupées de phases de rémissions (asymptomatiques). La durée et la fréquence des crises sont variables entre les patients.

Comme la MC, la RCH s'accompagne de signes généraux, digestifs et extra-digestifs.

Le signe digestif principal est la **diarrhée**, fréquemment **hémorragique** (90% des cas) matinale et postprandiale: le sang peut être issu d'une **rectorragie** ou avoir une origine

plus haute (il sera dans ce dernier cas mélangé aux selles). Elles peuvent occasionner des émissions de selles impérieuses et incoercibles (plusieurs dizaines de fois dans les formes sévères). Une alternance entre diarrhées et constipation est également possible. Les **douleurs** sont **rectales** et aussi abdominales. Les douleurs abdominales moins fréquentes ont lieu après les repas. Elles prennent la forme de crampes et lors des crises, d'épreintes.

L'altération de l'état général du patient se décrit par une **asthénie**, une **fièvre paroxystique**, et un **amaigrissement**.

Globalement les atteintes extra-digestives sont les mêmes pour la RCH et la MC. Les atteintes hépatobiliaires sont plus fréquentes au cours de la RCH, et les complications thromboemboliques au cours de la MC. Les manifestations extra-digestives les plus représentées sont de nature **articulaire**, **oculaire** et **dermatologique** (Buisson et al., 2012; Faharat et al., 1999; HAS, 2008a).

1.5 Complications des MICI

Les MICI sont des pathologies évolutives qui, de manière générale, n'affectent pas l'espérance de vie des patients mais altèrent lourdement leur qualité de vie. Leurs complications peuvent être aiguës ou chroniques.

Les complications aiguës sont nombreuses mais peu fréquentes et certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital des malades. Il s'agit notamment de la **perforation colique** qui a lieu chez 2-8% des patients RCH mais aussi chez les patients MC. Elle survient le plus souvent dans les formes graves ou lors de la première poussée inflammatoire. La **colectasie** est une dilatation colique due à la perte des capacités de contraction du côlon. Elle met en jeu le pronostic vital et peut survenir aussi bien chez les patients RCH que MC. Des cas d'**hémorragie massive** et de **thrombose vasculaires** sont également des urgences vitales et ont lieu chez les sujets MC. Ce sont des événements plutôt rares.

Les complications chroniques résultent le plus souvent de l'évolution des lésions pariétales. En effet, les **fissures**, les **ulcérations**, les **abcès**, les **fistules** et les **sténoses** sont des complications fréquentes chez les patients MICI. Les lésions ano-perinéales sont une complication chronique majeure de la MC. En effet, les fistules anales sont les plus caractéristiques de cette pathologie et contribuent à son diagnostic. Il s'agit d'un canal pathologique qui va relier l'anus ou le rectum à la peau. La fistule peut être

asymptomatique et s'accompagne de l'écoulement d'un liquide le plus souvent purulent issu de l'anus ou du rectum. Les autres types de lésions sont communs aux deux MICI. La fissure anale, par exemple, est une forme d'ulcération au niveau de l'anus. Elle se traduit par une douleur anale lors de la défécation et peut donner lieu à l'émission de sang dans les selles. Les sténoses surviennent après 5 ans d'évolution des MICI. On parle de syndrome de König pour la MC. La sténose apparaît dans 6.3-12.3% des cas de RCH et occasionne une augmentation de la fréquence des selles et une incontinence fécale.

De plus, des **lésions dysplasiques** sont fréquentes et à rechercher dans ces pathologies. Elles sont générées par une prolifération épithéliale néoplasique généralement non invasive. Elle est très souvent retrouvée dans les régions sténosées chez les patients RCH. L'évolution des tissus dysplasiques donne lieu à des **cancers colorectaux** et à **l'adénocarcinome du grêle**. En effet, les MICI sont considérés comme facteur de risque dans le développement de cancers colorectaux. Ce risque est d'autant plus important lorsque la maladie s'est déclarée tôt. L'adénocarcinome du grêle est, quant à lui, un cancer qui touche l'adulte jeune atteint de MC (De Saussure and Bouhnik, 2007; Faharat et al., 1999; Larrieu, 2012; Marteau and Jian, 2001).

2. Prise en charge thérapeutique des MICI

2.1 Les mesures hygiéno-diététiques

2.1.1 L'hygiène de vie

La prise en charge des MICI s'accompagne de la mise en application d'un certain nombre de règles de vie qui peuvent venir bouleverser les habitudes quotidiennes des patients.

Tout d'abord, un sevrage tabagique sera encouragé surtout chez les patients MC.

L'activité physique est également fortement recommandée chez les malades car elle est bénéfique à la constitution d'une masse osseuse convenable.

Une prise en charge psychologique peut également être proposée aux patients du fait du retentissement psychosomatique de ce groupe de pathologies (HAS, 2008a, b).

D'autres conseils aux patients peuvent être prodigués, notamment en cas de voyage. Ces derniers ne nécessitent pas de modifications de traitement quel que soit la destination.

Néanmoins, le professionnel de santé peut lui recommander la prise d'une assurance assistance sanitaire et rapatriement en cas de rechute dans un pays faiblement médicalisé. Il lui rappellera les mesures hygiéno-diététiques à suivre pour éviter la

turista, facteur de rechute. La vaccination doit également être prise en compte au cas par cas. Les vaccins atténués sont en général autorisés chez ces patients à l'exception de ceux sous traitement immunosuppresseurs (Marteau et al., 2003).

2.1.2 Les mesures nutritionnelles

2.1.2.1 Les régimes

Régime de la crise

Lors de la poussée il est conseillé de suivre un **régime sans résidu**⁵. Ce régime va réduire la diarrhée et limiter le risque d'occlusion en cas de forte crise. Le lait est également déconseillé d'autant plus chez les sujets intolérants au lactose car il peut aggraver la diarrhée. Néanmoins, des produits laitiers solides ou semi solides tels que les yaourts, les fromages doivent être consommés en raison des problèmes osteo-articulaires chez les patients (Larrieu, 2012; Marteau et al., 2003).

Régime de la rémission

Un **régime équilibré non restrictif** est recommandé chez ces patients afin de pallier les carences que pourrait induire le syndrome de malabsorption. L'alimentation influe peu ou pas sur l'évolution des MICI. Les malades devront néanmoins rester raisonnables sur la consommation de fibres (fruits/légumes, céréales, viande tendineuse...) ou d'aliments riches en graisse cuites pouvant favoriser l'apparition de diarrhées afin d'améliorer leur confort. Quelques exceptions pourront nécessiter la restriction de certains aliments en particulier chez les sujets atteints de sténoses (éviction des fibres).

De façon générale, le professionnel de santé devra avoir une démarche rassurante auprès de ces patients qui ont parfois « peur » de manger. C'est une manœuvre indispensable qu'il doit effectuer car elle participe à la **prévention de l'anorexie et la perte de poids** dans les MICI (HAS, 2008b; Larrieu, 2012; Marteau et al., 2003).

2.1.2.2 La nutrition artificielle

La nutrition artificielle est réalisée en cas de poussée aiguë, de complications (sténoses, intervention chirurgicale), et à des stades de dénutrition avancés. Elle implique un

⁵ Régime dans lequel les fibres alimentaires sont réduites.

traitement immuno-modulateur en complément. Elle est cependant inefficace dans la RCH (Marteau et al., 2003).

Le but d'une telle prise en charge est un apport nutritionnel au patient suffisant et la mise au repos du tube digestif. Cependant, le mécanisme d'action thérapeutique d'une telle mesure n'a pas été clairement élucidé, certaines hypothèses énoncent une modulation du microbiote intestinal et se tournent vers les bénéfices inflammatoires possédés par des micro et macro-nutriments délivrés par la sonde (Teisserenc, 2002).

La nutrition entérale

La nutrition entérale a recours à une sonde nasogastrique qui va distribuer un mélange de nutriments dans le tube digestif. Elle concerne deux types de régimes : le régime élémentaire et le polymérique (Larrieu, 2012).

La nutrition entérale s'est montrée efficace dans 50-70% des poussées modérées de MC et est souvent proposée chez l'enfant du fait de ses résultats très encourageants au regard de la corticothérapie (Marteau et al., 2003).

D'autre part, elle présente des effets indésirables mineurs tels que des nausées ou des maux de têtes et permet une prise en charge en ambulatoire (O'Sullivan and O'Morain, 2006).

La nutrition parentérale

La nutrition parentérale met au repos du tube digestif des patients. Ce n'est pas une prise en charge de premier recours car elle nécessite obligatoirement une hospitalisation et présente des effets indésirables non négligeables tels que la septicémie (Larrieu, 2012).

2.1.2.3 Les aliments thérapeutiques

Certains nutriments ont été proposés comme bénéfiques dans les MICI. Ce sont donc de nouvelles pistes de prises en charge en pharmaco-nutrition.

La glutamine

La glutamine est un acide aminé important pour les entérocytes. En effet, des études sur des modèles de colite font part d'une diminution de la translocation bactérienne, et de l'induction d'une immunité mucoale sous l'effet de la glutamine. Néanmoins, des

résultats cliniques ne montrent pas d'amélioration de l'état des patients MC et il serait donc intéressant de poursuivre de nouveaux essais afin de pouvoir conclure sur une éventuelle place de la glutamine dans la prise en charge nutritionnelle des patients (Piquet et al., 2006).

Acides gras polyinsaturés ω 3

Les acides gras polyinsaturés ω 3 (acide α -linoléique, acides eicosapentanoïque, acide docosahexanoïque) sont des ligands naturels du récepteur PPAR γ . Ils permettraient donc de réduire l'inflammation intestinale. Ils sont notamment présents dans le poisson ou encore l'huile de colza. Les essais de supplémentation de l'alimentation par les oméga 3 montrent des résultats hétérogènes mais encourageants dans la MC et la RCH. Ces résultats restent encore à approfondir et ne donnent pas lieu, à ce jour, à des recommandations nutritionnelles chez les malades (Desreumaux et al., 2002; Piquet et al., 2006).

TGF β 2

TGF- β 2 est un facteur de croissance sécrété par une population de cellules immunitaires aux fonctions régulatrices. Il a également un rôle dans certains processus de cicatrisation et de croissance cellulaire. Le TGF- β 2 est naturellement présent dans le lait. Ses propriétés ont donné lieu à l'élaboration de la spécialité Modulen IBD[®], riche en TGF- β 2 qui a montré des résultats bénéfiques en matière de rémission de MC chez l'enfant. En effet, 79% de rémission a été enregistré sur les 29 enfants inclus dans l'essai pour une période de 8 semaines. Ce sont des résultats encourageants qu'il faudra consolider par de futures études cliniques notamment chez l'adulte (Marteau et al., 2003; Piquet et al., 2006).

Les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants apportés par le biais de compléments alimentaires ou présents dans notre alimentation. Ils se composent de nombreuses souches microbiennes : *Lactobacillus rhamnosus GG*, VSL#3 (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus salivarius*), et *Saccharomyces boulardii*.

L'ensemble de ces souches s'est montré efficace dans le maintien de la rémission RCH en complément des traitements. Certaines semblent efficaces dans le traitement des complications post-chirurgicales (pochite).

Les prébiotiques sont des sucres (oligofructosaccharides) non métabolisés par nos protéases intestinales qui vont stimuler la croissance bactérienne dans le côlon. En effet, ce sont des sucres non digestibles par les enzymes de l'hôte mais digestibles par celles des bactéries. Par exemple, l'ingestion de fructo-oligosaccharide (FOS) induit une réduction de l'activité de la MC parallèlement à une réduction des paramètres inflammatoires ; des résultats proches ont été constatés pour la RCH (Ducluzeau, 2002; Marteau, 2013; Scaldaferri et al., 2013).⁶

Les symbiotiques résultent de la co-administration de probiotiques et prébiotiques. Il s'agit par exemple de la prise d'un microorganisme additionné d'un substrat alimentaire qui va favoriser sa croissance. L'objectif est de potentialiser la survie du probiotique dans le côlon, donc de pérenniser ses effets bénéfiques (Ducluzeau, 2002).

Les vitamines anti-oxydantes

La présence d'un stress oxydatif avéré au cours des MICI semble suggérer une efficacité possible des vitamines anti-oxydantes dans l'atténuation de la maladie. A ce jour une seule étude clinique a mis en évidence des résultats positifs en termes de réduction du stress oxydatif chez des patients MICI suite à l'apport supplémentaire de vitamine E et C pendant 4 semaines. C'est donc une piste nutritionnelle à approfondir (étude sur des critères cliniques) (Piquet et al., 2006).

La découverte d'aliments thérapeutiques pour les MICI est intéressante en matière de prise en charge du patient. D'une part, car elle est simple à mettre en place (pas d'altération de la qualité de vie des malades ni d'effets indésirables graves) et d'autre part, parce qu'elle est peu coûteuse.

Seule l'efficacité des probiotiques et prébiotiques a été prouvée dans le maintien de la rémission de la RCH et la MC. Ils se joignent donc à la prise en charge nutritionnelle des patients.

⁶ Probiotiques et prébiotiques sont détaillés dans la partie III-3

Malgré de nombreux résultats positifs, des efforts restent à poursuivre pour le développement d'une biothérapie alimentaire efficace.

2.2 Approche pharmacologique

2.2.1 Les traitements des MICI

Les thérapeutiques indiqués dans ces pathologies sont nombreuses mais ne mènent pas à la guérison complète des patients. L'émergence de nouvelles molécules nécessite la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Actuellement, les traitements curatifs identifiés agissent sur les différentes phases de l'inflammation. La place des thérapeutiques dans la physiopathologie des MICI est résumée dans la **Figure 12**.

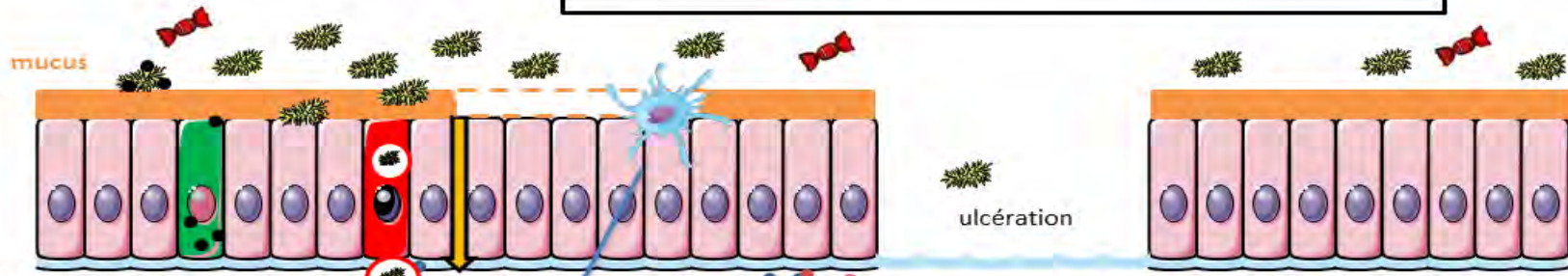
RECONNAISSANCE ANTIGENIQUE PERTURBEE

Antibiotiques, probiotiques

ALTERATION DE LA PERMEABILITE DE LA BARRIERE INTESTINALE

Corticoïdes, infliximab, 5-ASA, adalimumab

Epithélium intestinal



ROS, NO, métabolites de l'acide arachidonique

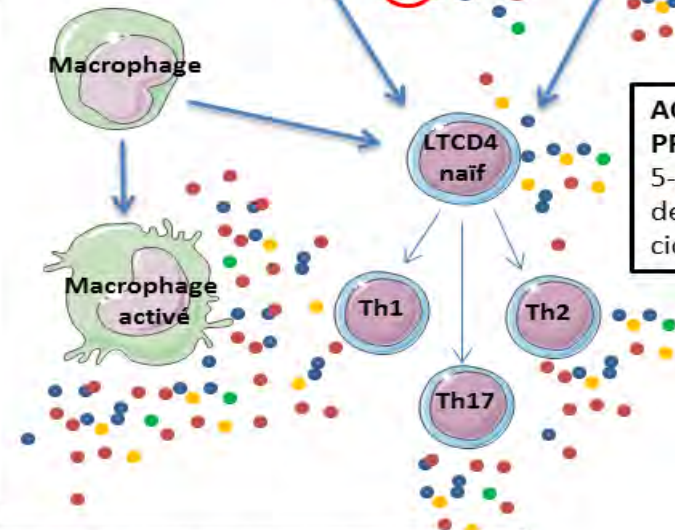
ALTERATION DE LA REPARATION CELLULAIRE

5-ASA, corticoïdes

ACTIVATION ET PROLIFERATION DES LT

5-ASA, corticoïdes, analogues des purines, MTX, ciclosporine

Lamina propria

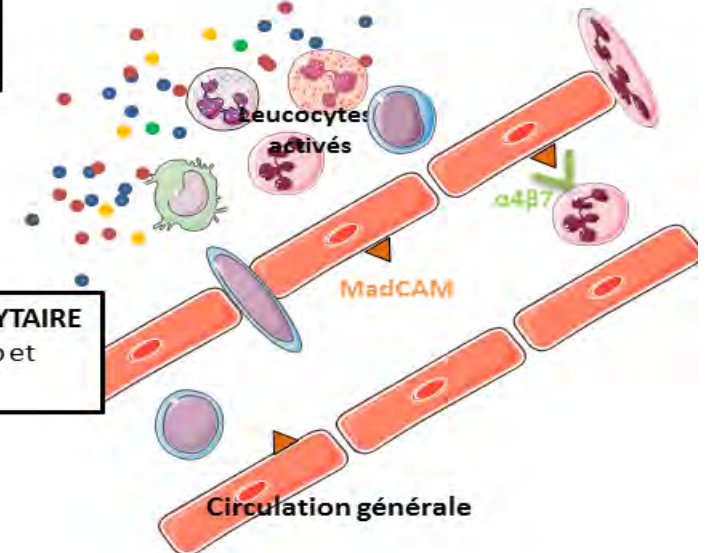


PRODUCTION DE CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

5-ASA, corticoïdes, ciclosporine, infliximab, adalimumab

RECRUTEMENT LEUCOCYTAIRE

Corticoïdes, adalimumab et infliximab



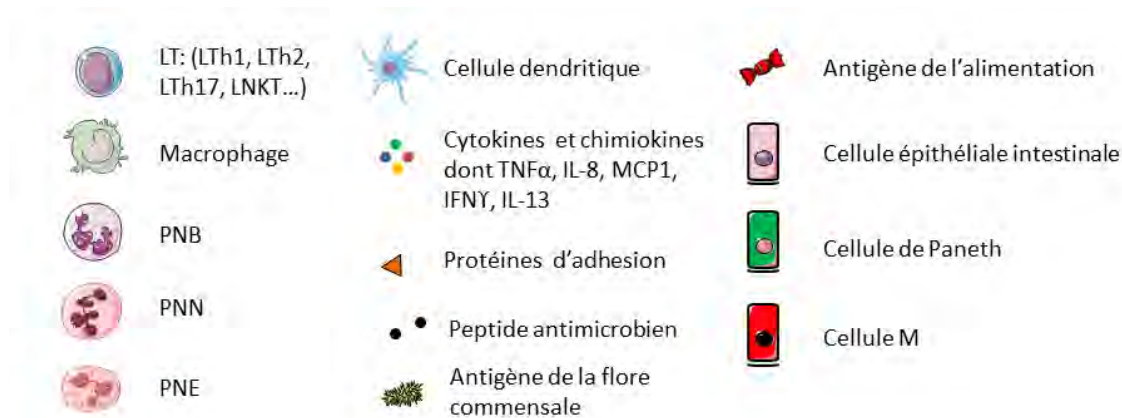


Figure 12 7: Place des thérapeutiques actuelles dans la physiopathologie des MICI

Inspiré de Nahon, 2001

2.2.1.1 Les dérivés salicylés

Présentation des spécialités et indications

La **mélasazine** ou **acide 5-aminosalicylique (5-ASA)** est commercialisé dans les spécialités PENTASA®, ROWASA®, FIVASA® par voie orale ou rectale. C'est la molécule active de la **sulfasalazine** présente dans la spécialité SALAZOPYRINE®. Cette prodrogue est métabolisée en 5-ASA et sulfapyrine par les bactéries coliques. L'olsalazine ou DIPENTUM® constitué de l'enchaînement de dimères de 5-ASA ainsi que le 4-ASA ou QUADRASA® font aussi partie des dérivés salicylés (Marteau et al., 2003).

Ces spécialités sont indiquées dans la MC et la RCH. Elles sont proposées dans le traitement des poussées faibles à modérées de RCH par voie orale. La forme galénique, souvent complémentaire, utilisée dépendra de la partie du tractus atteinte : la forme suppositoire sera préconisée lors d'une atteinte rectale, la forme lavement sera préférée lorsque le rectum et le côlon gauche et sigmoïde sont touchés. Ces molécules sont également prescrites dans le cadre de la prévention des rechutes pour des traitements réguliers au long-court. Les indications de ces médicaments dans le traitement de la MC sont assez proches. Globalement, l'efficacité de ces derniers sur ce type de MICI est moins importante. Ces spécialités sont donc prescrites lors de poussées légères de MC (rare et discuté) et pour prévenir le risque de rechute après intervention chirurgicale sur le long-court (GETAID, 2011d).

⁷ Figure réalisée à partir de la banque d'images des laboratoires Servier.

Posologie

MOLECULE	FORME	PRISE
5-ASA	▪ Comprimé à libération intestinale lente ou granulés	▪ RCH : 2 à 4g/j 4 à 8 semaines en 3 à 4 prises au cours des repas en traitement d'attaque ▪ 1 à 2g/j en dose d'entretien ▪ MC : 4g/j 4 à 16 semaines en 2 à 4 prises au cours des repas en traitement d'attaque ▪ 2g/j en dose d'entretien
	▪ Suppositoire 1g	▪ 1g/j pendant 2 semaines
	▪ Lavement (1g/100ml)	▪ 1 lavement au coucher 2 à 4 semaines
SULFASALAZINE	▪ Comprimé gastrorésistant	▪ 4 à 6g/j en 3 à 6 prises en traitement d'attaque ▪ 2g/j en traitement d'entretien

Tableau 2 : Modalités de prise des dérivés salicylés chez l'adulte MICI (DOROSZ, 2012; eVIDAL, 2013)

Le PENTASA® a été pris comme exemple dans ce tableau. ROWASA® et FIVASA® existent uniquement sous forme de comprimés gastro-résistants et suppositoire. Le DIPENTUM® est délivré par voie orale, le QUADRASA® par voie rectale (lavements). Les doses de sulfasalazine sont plus élevées que celles des dérivés du 5-ASA car il s'agit d'une pro-drogue.

Mécanisme d'action

Les effets anti-inflammatoires du 5-ASA sont diverses. Ce médicament semble agir sur de nombreuses phases de l'inflammation. Il réduit tout d'abord la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par sa liaison activatrice au récepteur PPAR γ . Le 5-ASA exerce également une action inhibitrice sur IL-1, IL-2 et TNF α . Il est impliqué dans la phase de réparation car inhibe les médiateurs des lipoxigénase et cycloxygénase et présente une activité anti-oxydante (Iacucci et al., 2010) (**Figure 12**).

Effets indésirables et contre-indications

Globalement le **5-ASA est bien toléré**. Des céphalées, nausées, vomissements, asthénie et vertiges sont des effets indésirables transitoires qui peuvent avoir lieu en début de traitement. D'autres effets indésirables tels que des néphropathies (néphrites interstitielles irréversibles), péricardite, myocardite, pancréatite et pneumopathie

(évolution en fibrose pulmonaire) peuvent avoir lieu sous ces traitements mais restent exceptionnels. Ces derniers nécessitent un arrêt de la prise de ces médicaments.

De plus, ils sont contre indiqués en cas d'antécédents d'hypersensibilité aux salicylés ou à l'un des composants de la formulation. Ces spécialités peuvent être prescrites au cours de la grossesse mais à des posologies faibles de 2g/j, au-delà de ces doses, une autre prise en charge thérapeutique sera envisagée. Le passage du 5-ASA dans le lait maternel est faible, l'allaitement au cours de ce traitement est donc possible.

D'autre part, la **sulfasalazine** présente de **nombreux effets indésirables** liés à son métabolite : la **sulfapyrine** (sulfamide). C'est pourquoi, **le 5-ASA sera préféré à la sulfasalazine**. De nombreux effets liés au dosage se matérialisent dans certains cas par une perte d'appétit, des céphalées, des nausées et vomissements, la coloration brune/orangée des urines, des malaises, une carence en acide folique et une méthémoglobinémie. D'autres résultent de réactions allergiques : troubles hématologiques (anémie hémolytique), syndrome de Lyell, pneumopathie (évolution en fibrose), syndrome fébrile. Ces effets nécessiteront l'arrêt du traitement. Enfin, une oligospermie donnant lieu à une baisse de la fertilité régresse à l'arrêt du médicament.

De plus, la sulfasalazine n'est pas contre-indiquée au cours de la grossesse mais à des doses n'excédant pas les 3g/j. Au-delà de cette dose, la mise en place d'un autre traitement sera établie. Une supplémentation en acide folique au cours de la grossesse est nécessaire. L'allaitement est contre indiqué car la sulfasalazine se retrouve à des concentrations non négligeables dans le lait et peut causer chez le nourrisson des ictères et des hémolyses. Elle est également contre-indiquée lors d'antécédents d'hypersensibilité aux sulfamides ou à l'un de ses composants, chez les sujets déficitaires en G6PD (risques d'hémolyse) et chez les prématurés ou nouveau nés.

2.2.1.2 Les corticoïdes

Présentation des spécialités et indications

De nombreuses formes de corticoïdes sont prescrites selon la localisation et l'intensité de la poussée. Les formes orales **prednisone** CORTANCYL® et **prednisolone** SOLUPRED® sont les plus délivrées. Des formes injectables de méthylprednisolone SOLUMEDROL® et bétaméthasone CELESTENE® peuvent être prescrites dès lors que la poussée est sévère. Des formes rectales sont disponibles dans la prise en charge de la crise pour traiter les lésions basses : bétaméthasone BETNESOL® et acétate

d'hydrocortisone COLOFOAM®. Enfin le **budesonide** ENTOCORT® est une forme orale particulière (microgranulés gastrorésistants en gélule) car elle a une biodisponibilité locale importante et diffuse peu dans la circulation générale (GETAID, 2011f).

Les corticoïdes sont des molécules très efficaces dans le traitement des poussées de MICI (diminution des symptômes pour 60-90% des personnes traitées). C'est pourquoi on les considère comme **le traitement de référence des poussées d'intensité moyenne à sévère de la MC et RCH**. Le budesonide ENTOCORT® est prescrit uniquement dans les formes iléocoliques lors de poussées modérées à légères de MC (eVIDAL, 2013; GETAID, 2011f).

Posologie

La prise de corticoïdes s'effectue **le matin**.

MOLECULE	FORME	PRISE
Prednisolone Prednisone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprimé effervescent ou orodispersible ▪ Comprimé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1mg/kg/j (dose maximale 80mg/j) est une dose d'attaque maintenue jusqu'à 1 semaine après la rémission de la crise. Diminution par paliers de 10mg/semaine jusqu'à la moitié de la dose puis diminution par paliers de 5mg/semaine
Budésonide	Microgranulé gastrorésistant 3 mg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 gélules pendant 8 semaines (traitement d'attaque) ▪ 2 gélules, durée maximale 9 mois (traitement d'entretien)
Méthylprednisolone	Poudre pour solution injectable (IV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0.8mg/kg/j, 2 injections par jours pendant 5 jours (dose d'attaque)
Bétaméthasone BETNESOL®	Lavement 5mg/100ml	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 lavement/j pendant 15-20 jours (traitement d'attaque) ▪ 4 à 6 lavements/mois (traitement d'entretien)
Acétate d'hydrocortisone	Mousse rectale	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 application/j 2-3 semaines (traitement d'attaque)

Tableau 3 : Modalités de prise des corticoïdes chez l'adulte MICI (eVIDAL, 2013)

La bétaméthasone est également prescrite sous forme orale dans les MICI.

Mécanisme d'action

Les corticoïdes se lient à leur récepteur GR présent dans le cytoplasme des cellules cibles. La localisation du récepteur GR est ubiquitaire. Activé, il va agir au niveau nucléaire comme un facteur de régulation des gènes de réponse aux corticoïdes.

Cette famille de molécule est active sur l'ensemble des phases de l'inflammation : vasodilatation, œdème, migration leucocytaire, phagocytose et stress oxydatif.

De plus, les corticoïdes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires, la phospholipase A2 (responsable de la libération d'acide arachidonique), la production de radicaux libres oxygénés et de monoxyde d'azote. Enfin, ils modulent la neuro-inflammation et favorisent l'émergence de cellules inflammatoires régulatrices (Dejean and Richard, 2013) (**Figure 12**).

Effets indésirables et contre-indications

Une thérapie sous corticoïdes longue durée implique le risque du syndrome de dépendance aux corticoïdes. C'est pourquoi, un sevrage aux corticoïdes est réalisé par la prise de médicaments à des doses dégressives. De plus, elle peut devenir problématique pour certains patients. Elle concerne une rechute précoce (moins de 3 mois) ou répétée (2 poussées ou plus en 6 mois) de la maladie lorsque la corticothérapie est achevée. Une corticothérapie dans certain cas peut être maintenue sur le long terme à raison d'une dose journalière inférieure à 10 mg autrement, d'autres thérapeutiques devront être mise en place.

La prise au long-court de corticoïdes expose les patients à la survenue de nombreux effets indésirables : physiques, métaboliques, endocriniens, hydro-électriques, musculo-squelettiques et neuropsychiques.

En effet, les modifications physiques (effets indésirables peu graves mais impactant sur la qualité de vie du malade) concernent un arrondissement du visage, une augmentation de la pilosité et une prise de poids. Les autres manifestations, plus sérieuses vont tout d'abords concerner des désordres hydro-électriques tels que une rétention hydro-sodée, une alcalose métabolique, une hypertension artérielle voire une insuffisance cardiaque. Les patients MICI sous corticoïdes peuvent également voir des manifestations osseuses liées à leur maladie s'exacerber. Ce sont en effet des patients sensibles à l'ostéoporose cortico-dépendante (induite ou aggravée). Des cas de retard de croissance chez l'enfant sous corticoïdes sont également enregistrés. Les manifestations métaboliques

concernent une intolérance au glucose voire la déclaration d'un diabète latent chez certains sujets. Un syndrome de Cushing iatrogène ou une atrophie surrénalienne peuvent également survenir. Les manifestations cutanées sont un défaut de cicatrisation, un purpura et de l'acné. Enfin, les troubles neuropsychiques les plus courants sont des troubles du sommeil justifiant la prise de corticoïdes le matin.

Par opposition, le budésonide a une **faible biodisponibilité systémique** et agit localement sur l'inflammation intestinale. Cette caractéristique réduit la fréquence d'effets indésirables pour ce médicament et le rend intéressant dans le traitement des formes iléo-coliques de MC. Les effets indésirables sont les mêmes mais sont **deux fois moins fréquents et moins prononcés**.

De manière générale, les corticoïdes sont contre indiqués en cas d'état infectieux (dont certaines viroses telles que l'herpès, la varicelle ou l'hépatite), chez les sujets hypersensibles et lors de la prise de vaccins vivants. Ils peuvent être prescrits en cas de grossesse mais l'allaitement reste déconseillé (eVIDAL, 2013).

L'ensemble des effets indésirables est à prendre en compte dans la prise en charge des patients MICI. En effet, sous corticoïdes, il est préférable de suivre un régime alimentaire pauvre en sel et en graisses. Une supplémentation en calcium et vitamine D est souvent prescrite pour pallier la déminéralisation osseuse. Une surveillance de la glycémie et de la tension est également fortement recommandée et effectuée chez les sujets à risque. L'atrophie surrénalienne met en jeu le pronostic vital des patients et nécessite donc une surveillance particulière (test au SYNACTHENE®) (GETAID, 2011f; Larrieu, 2012; Teisserenc, 2002).

2.2.1.3 Les immunomodulateurs

LES ANALOGUES DES PURINES

Présentation des spécialités et indications

L'**azathioprine (AZA)** IMUREL® est un analogue des purines indiqué dans la prise en charge des MICI. Elle comprend au sein de sa famille le **6-mercaptopurine (6-MP)** PURINETHOL® prescrit hors AMM pour traiter les MICI. Ces spécialités sont indiquées comme **traitement de fond** des formes sévères de MC et RCH, et aussi dans les **formes cortico-dépendantes et cortico-résistantes**. Leur efficacité est appréciable après 3 mois de traitement.

Cependant, elles sont prescrites plus précocement depuis ces dernières années car elles ralentissent l'évolution des MICI de manière efficace avec un risque de poussées dans l'année sous traitement de l'ordre de 5-10% (eVIDAL, 2013; Marteau et al., 2003).

Posologie

La délivrance de l'AZA et du 6-MP se fait par voie orale. Les doses ingérées sont établies en fonction du poids des patients : 2-2.5 mg/kg/j pour l'AZA et 1-1.5 mg/kg/j pour la 6-MP. L'établissement de la posologie est sous la dépendance de l'efficacité du traitement. La tolérance des patients à ces médicaments est établie par rapport aux données de la numération formule sanguine (NFS) (GETAID, 2011b).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des analogues des purines sont peu connus dans ces pathologies inflammatoires. Il s'agit de métabolites intervenant dans la synthèse nucléotidique. Ils sont donc cytotoxiques et agiraient sur la prolifération des cellules immunitaires, participant ainsi à l'amplification de la réponse inflammatoire (eVIDAL, 2013) (**Figure 12**).

Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables sont fréquents mais le suivi des patients permettent de les réduire.

Il y a souvent des **nausées en début de traitement** mais elles sont transitoires. Elles s'atténuent lorsque la prise du traitement est effectuée à la fin des repas. Des cas d'hypersensibilité à ces molécules ont également été rapportés en début de traitement mais restent peu fréquents. Elle se traduit par des douleurs articulaires, de la fièvre, un ictère (toxicité hépatique souvent associée à l'allergie) voire une pancréatite aiguë et nécessite l'interruption du traitement. La **toxicité hématologique** est importante : la leucopénie, la myélosuppression et la thrombopénie sont fréquentes, l'anémie et l'aplasie médullaire, plutôt rares. La toxicité hématologique est surveillée par une NFS toutes les semaines au cours des deux premiers mois de traitement puis tous les mois et enfin tous les trimestres. L'immuno-modulation induite par le traitement rend le patient **plus sensible aux infections**. D'autre part, les analogues des purines sont des

cancérogènes potentiels. Les tumeurs peuvent être bénignes (kystes, polypes) ou malignes mais restent rares.

Les analogues des purines sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'hypersensibilité pour ces médicaments ou pour des imidazolés. La prescription de tels médicaments n'est pas exclue en cas de grossesse mais nécessitera une réduction de posologie. Par opposition l'allaitement est contre-indiqué (eVIDAL, 2013; Marteau et al., 2003).

LE METHOTREXATE

Présentation des spécialités et indications

Le méthotrexate (MTX) est un **antimétabolite** présent dans les spécialités METHOTREXATE®, NOVATREX® et LEDERTREXATE®. Ces molécules sont prescrites hors AMM dans le cadre des MICI. Elles sont indiqués chez des patients MC **cortico-resistants ou corticodépendants et intolérants à l'AZA**. Il s'agit de **traitement de fond** (GETAID, 2011g; Marteau et al., 2003).

Posologie

Le MTX est délivré par injection intramusculaire ou sous cutanée à raison de 25mg/semaine. La posologie pourra être réduite à 15mg/semaine si le patient répond bien au traitement (Marteau et al., 2003).

Mécanisme d'action

Le MTX est un analogue de l'acide folique qui bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques en inhibant la dihydrofolate-réductase. Comme les analogues puriques il va réduire la prolifération des cellules inflammatoires (DOROSZ, 2012) (**Figure 12**).

Effets indésirables et contre-indications

Les doses du MTX délivrées dans le cadre des MICI sont plus faibles que dans les pathologies tumorales. C'est pourquoi, leurs effets indésirables sont moins fréquents et moins intenses. Des nausées, des vomissements, des myalgies et une asthénie peuvent avoir lieu suite à l'injection de MTX. On notera une toxicité hématologique pouvant toucher l'ensemble des lignées sanguines qui nécessitera un suivi de la NFS chez les patients. Une toxicité hépatique matérialisée par une élévation des transaminases, une fibrose (favorisée par une fragilité hépatique préexistante, ou l'alcoolisme) ; une toxicité

cutanée (photosensibilité, alopecie) et pulmonaire sont également des effets indésirables à prévoir.

Le MTX est contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique et rénale ainsi que chez la femme enceinte et allaitante (eVIDAL, 2013).

CICLOSPORINE

Présentation des spécialités et indications

La ciclosporine est présente dans les spécialités SANDIMUN® et NEORAL®. Elle est indiquée dans les poussées sévères de MC et RCH chez des patients **non répondant à la corticothérapie**. Son efficacité est bien établie dans la RCH mais l'est moins pour la MC. C'est pourquoi elle est rarement prescrite chez les patients MC. Elle n'a pas d'AMM déclarée pour ces pathologies (GETAID, 2011c; Marteau et al., 2003).

Posologie

La prise en charge des patients sous ciclosporine débute par une hospitalisation avec injection de 2mg/kg/j en IV durant environ 5 jours. La prise de ciclosporine est ensuite maintenue en ambulatoire par les formes orales NEORAL® et SANDIMUN®. Elles existent en solution buvable ou capsule molle et doivent être ingérée à heures fixes (matin et soir). La ciclosporine est ensuite arrêtée et relayée par un immunosuppresseur d'entretien (GETAID, 2011c).

Mécanisme d'action

La ciclosporine est un immunosuppresseur sélectif. Elle agit en inhibant l'immunité à médiation cellulaire et la synthèse d'IL-2. Elle maintien les lymphocytes T en phase quiescente (Marteau et al., 2003) (**Figure 12**).

Effets indésirables et contre-indications

Des effets indésirables fréquents sont à prévoir chez les patients traités par la ciclosporine. L'insuffisance rénale peut être aiguë mais réversible ou donner lieu à une fibrose lorsqu'elle devient chronique. Ceci justifie un suivi de la fonction rénale chez les patients. Des cas d'hypertension artérielle ont été rapportés. Les patients sont également exposés à des paresthésies et tremblements au niveau des extrémités, une hypertrichose, enfin un épaissement des gencives (favorisé par un manque d'hygiène

buccodentaire), des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées). Un risque de recrudescence d'infection liée à l'immunosuppression est à prendre en compte (eVIDAL, 2013).

2.2.1.4 Les biothérapies

Présentation des spécialités et indications

L'**infiximab** REMICADE® est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin anti-TNF α . L'**adalimumab** HUMIRA® est un anticorps monoclonal humain recombinant également dirigé contre le TNF α .

Les anti-TNF α sont indiqués pour des poussées sévères à modérées chez des patients MC et RCH **non répondeurs ou intolérants à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs**. L'infiximab est également indiqué dans les **formes de MC fistulées résistantes au traitement conventionnels** (antibiotiques et immunosuppresseurs) (eVIDAL, 2013; Marteau et al., 2003).

Posologie

L'infiximab est une poudre qui se délivre solubilisée en perfusion IV. Ces perfusions durent 1 à 2h. La posologie établie est de **5mg/kg** et peut être augmentée jusqu'à 10mg/kg. La dose d'attaque est effectuée à raison de 3 perfusions : la première éloignée de la seconde de 2 semaines puis 4 semaines. Des perfusions d'entretien ont ensuite lieu toutes les 8 semaines.

L'adalimumab est injectée en sous cutané (stylo ou seringues pré-remplies). Le traitement d'attaque est effectué à raison de 160mg la semaine n°0 et 80mg la semaine n°2. Ces deux injections sont par la suite suivies par des doses d'entretien de **40mg toutes les deux semaines** (eVIDAL, 2013; GETAID, 2011a).

Mécanisme d'action

L'infiximab et l'adalimumab sont des inhibiteurs du TNF α (**Figure 12**) (eVIDAL, 2013).

Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables de l'infiximab sont très fréquents et parfois graves (décès de patients).

En effet, certains effets indésirables font suite à la perfusion dans 5% des cas. Ils concernent une fièvre, des frissons, un prurit, un malaise, un urticaire (réaction au site d'injection le plus souvent), et dans les cas les plus graves un **choc anaphylactique**. Des réactions retardées sont également possibles (œdème, urticaire, céphalées, dyspnée). La répétition des perfusions peut favoriser la survenue d'un lupus dans 10% des cas. C'est pourquoi la délivrance d'une telle thérapie nécessite la prise préventive d'antihistaminiques et corticoïdes.

De plus, des **complications infectieuses** interviennent fréquemment chez les patients sous traitements, avec par exemple l'apparition d'abcès, de cellulite, de sepsis, et des cas d'herpès. Les plus graves (**tuberculose**, aspergillose) mettent en jeu le pronostic vital des patients. Ce sont des médicaments qui induisent de nombreux effets indésirables de nature hématologique (leucopénie, anémie), neurologique (exacerbation d'affection démyélinisantes), cardiaque (insuffisance cardiaque, arythmie), oculaires (kératite, orgelet).

L'ensemble des effets indésirables témoigne de la nécessité d'un suivi assidu du patient avant et après le traitement (examen clinique, thérapies complémentaires, intradermoréaction à la tuberculine...).

Enfin, ce médicament est contre indiqué chez des sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à cette classe de médicaments, atteints de tuberculose et insuffisants cardiaques. Les patientes en âge de procréer doivent être mises sous contraception. La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués du fait d'un manque de données cliniques (risque d'infection *in utero*, pas de teratogénicité) (eVIDAL, 2013; GETAID, 2011e).

Les effets indésirables de l'adalimumab et de l'infliximab sont proches.

Des réactions allergiques sont possibles et se traduisent par une réaction au site d'injection ou encore une dyspnée. Des cas d'immunisation à l'adalimumab chez certains patients donnent lieu à une réduction de l'efficacité de ce médicament. **Des éruptions cutanées**, céphalées, troubles visuels, nausées, vomissements, douleurs abdominales, élévation des transaminases, des douleurs musculo-squelettiques sont très fréquemment rencontrés par les patients. Enfin, le risque de cancer (lymphomes, cancer de la peau (sauf mélanome)) n'est pas négligeable sous ce traitement et est à considérer. Enfin l'adalimumab présente les mêmes contre-indications que l'infliximab (eVIDAL, 2013; GETAID, 2011a).

2.2.1.5 Les antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être complémentaires aux thérapies précédemment citées. Ils sont prescrits dans le cadre des **complications infectieuses** (infection des ulcères, fistules) et **post-opératoires** (pochite) **des MICI**. Ils ont pour effet de diminuer la translocation bactérienne dans des complications telles que le mégacolon toxique ou encore la colite fulminante.

Par exemple, le **metronidazole** est le **traitement de première intention de la pochite** (1 à 1.5g/jours) et est délivré dans la prise en charge des fistules. La **ciprofloxacine** est aussi efficace que le métronidazole dans le traitement de la pochite.

Néanmoins, l'utilisation d'antibiotiques comme adjuvants des traitements de la MC et de la RCH actives reste encore très controversée (Sartor, 2004; Triantafillidis and Triantafillidis, 2008).⁸

2.2.2 Les traitements symptomatiques des manifestations digestives

Une approche symptomatique fait également partie de la prise en charge des MICI. Elle concerne le traitement des douleurs abdominales et des diarrhées par des thérapeutiques conventionnelles : anti-spasmodiques (phloroglucinol, SPASFON®), anti-diarrhéiques (lopéramide, IMODIUM®), par exemple (Larrieu, 2012).

2.2.3 Les traitements des manifestations extra-digestives

Les malades font face à de nombreuses manifestations extra-digestives. Leur prise en charge s'accompagne donc d'une éducation thérapeutique également liée à leurs problèmes osseux, oculaires, articulaires, thrombotiques et hépatiques et résumée dans le **Tableau 4**.

La prise en charge de ces pathologies peut nécessiter un changement du traitement de crise ou de fond de l'inflammation intestinale. Elle comprend également des mesures hygiéno-diététiques et préventives. Par exemple, il est plus simple de prévenir la déminéralisation osseuse que de la traiter efficacement.

⁸ Indication thérapeutique détaillée en partie III-3

PATHOLOGIE	FREQUENCE chez les patients	THERAPEUTIQUE	CONSEILS ET CONDUITE A TENIR
Lésions ano-périnéales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 60% (MC) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiseptiques locaux pour traiter les dermites. ▪ Antibiotiques (métronidazole et ciprofloxacine) pour éviter leur infection ▪ Corticostéroïdes (injection locale pour traiter les ulcères creusants) ▪ Immunosuppresseurs ou anti-TNFα ▪ Colles biologiques⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hygiène ano-périnéale ▪ Bain de sièges tièdes (antalgiques) ▪ Contrôler la diarrhée et les douleurs (régime alimentaire++) ▪ Corriger les carences en fer, zinc et vitamines.
Spondylarthrites <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthrite axiale (1) ▪ Arthrite périphérique (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 25-50% (1) ▪ 10% (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infliximab ou adalimumab (1) ▪ Coxib¹⁰, salazopyrine et anti-TNFα (formes résistantes) (2) 	AINS et etanercept à éviter (risque de rechute des MICI)
Maladie du métabolisme osseux : ostéopénie et ostéoporose	15-50%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MICI contrôlées traitement immunomodulateur ▪ Supplémentation Calcium et VitD ▪ Biphosphonates si formes sévères et risque de fractures ▪ Hormonothérapie substitutive chez les patientes ménopausées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectuer une activité physique ▪ Adapter son régime alimentaire
Maladie de peau : Erythème noueux (1) <i>Pyoderma gangrenosum</i> (2)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-7,5% (1) ▪ 0.6-2.1% (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prise d'AINS temporaire (1) ▪ Infliximab (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Repos (position allongée) (1)
Uvéite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 60 % (RCH) ▪ 23% (MC) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Collyre à base de corticoïdes ▪ Si récurrence : infliximab 	
Cholangite sclérosante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2% (MC) ▪ 9% (RCH) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acide urédesoxycholique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention de la diarrhée induite par le traitement
Maladies thrombo-emboliques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1.2-6.7% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Héparine à bas poids moléculaire ou Anti-vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mesures hygiéno-diététiques liées aux MICI et aux traitements : éviter les aliments riches en vitamine K, pratiquer une activité physique (éviter les sports de contact)

Tableau 4: Prise en charge des pathologies extra-digestives les plus fréquentes chez les patients MICI
(Louis and Marteau, 2010; Marteau et al., 2003)

⁹ Administration sur le trajet de la fistule de composants biologiques adhésifs, hémostatiques (fibrinogène, facteur XIII de la coagulation), facilement colonisé par les fibroblastes.

¹⁰ Inhibiteurs de la cyclooxygénase 2

2.3 Approche chirurgicale

2.3.1 Rectocolite hémorragique

2.3.1.1 Objectif de la chirurgie

L'inflammation présente au cours de la RCH est localisée au niveau du côlon et du rectum uniquement. C'est pourquoi, **l'intervention chirurgicale dans le cadre de la RCH est considérée comme curative.**

Elle est indiquée d'une part dans les **situations d'urgences** qui mettent en jeu le pronostic vital des patients telles que la colectasie, la péritonite (liée à une perforation colique ou un abcès), une hémorragie digestive importante ; et d'autre part **en cas d'échec des traitements médicamenteux** (Maggiore, 2012).

2.3.1.2 Les interventions chirurgicales

a) Colectomie subtotale avec iléostomie

La colectomie subtotale avec iléostomie est réservée aux situations d'urgence où les risques de sepsis sont importants. Elle consiste en **l'ablation du côlon voire du rectum** (lorsqu'il est touché) et **au raccord du grêle à la peau**. En effet, la stomie permet l'évacuation de gaz et de selles au niveau d'une **poche de recueil**. Généralement, une nouvelle intervention qui va remettre en ordre la continuité digestive est réalisée dans les 3 mois suivant la colectomie subtotale (Faharat et al., 1999; Maggiore, 2012).

b) Anastomose iléo-anale

L'anastomose iléoanales est actuellement le **traitement chirurgical de référence de la RCH** car en plus de favoriser la guérison des patients elle permet le maintien de la fonction sphinctérienne. Elle consiste à retirer le côlon et le rectum tout en raccordant le grêle à l'anus. Pour cela il est nécessaire de recréer un réservoir dans la partie distale du grêle. L'une des complications d'une telle chirurgie est l'inflammation du réservoir appelée **pochite** (Maggiore, 2012).

c) Anastomose iléo-rectale

Peu indiquée en cas de RCH, l'anastomose iléo-rectale nécessite que le rectum ne soit pas touché par l'inflammation. Elle consiste à retirer le côlon et à raccorder le grêle au rectum (Maggiore, 2012).

2.3.2 Maladie de Crohn

2.3.2.1 Objectifs de la chirurgie

La chirurgie n'occupe pas une place curative dans la MC puisque l'inflammation peut récidiver dans n'importe quel segment du tube digestif. Elle est donc effectuée **en cas de situations d'urgence** avec mise en jeu du pronostic vital (abcès, péritonite, occlusion) des patients mais également **à des fins symptomatiques**.

La prise en charge chirurgicale va dépendre de la zone digestive atteinte. Elle peut concerner des lésions du grêle, les lésion ano-périnéales et enfin les lésions coliques et rectales (Maggiori, 2012).

2.3.2.2 Les interventions chirurgicales

a) Colectomie subtotale avec iléostomie

La colectomie subtotale est réservée, comme dans le cas de la RCH, à des situations d'urgence (Maggiori, 2012).

b) Chirurgie de l'atteinte du grêle

Ce groupe d'interventions chirurgicales est réservée à des formes sténosantes (à risque occlusif) et perforantes de MC (abcès, fistules)

Elle concerne le plus souvent une résection **iléo-colique** qui concerne la zone terminale du grêle (la plus fréquemment atteinte) et celle du caecum (partie droite du côlon). Elle implique donc la réalisation d'une anastomose entre les parties saines du grêle et du côlon.

Le chirurgien peut avoir recourt à une résection du grêle sans toucher au côlon si la partie terminale du grêle n'est pas endommagée par l'inflammation.

La **stricturoplastie** est également une intervention pratiquée lors d'une atteinte du grêle. Elle concerne l'agrandissement d'une partie de l'intestin afin de lever les sténoses sans avoir recourt à la résection (Maggiori, 2012).

c) Chirurgie de l'atteinte du côlon et du rectum

Ce groupe de chirurgie est réservé à des formes compliquées de MC (sténosantes, perforantes), réfractaires au traitement médicaux et enfin aux formes dysplasiques.

Ces chirurgies peuvent faire appel à l'anastomose ileo-anales, iléo-rectale mais peuvent également avoir recourt à des colectomies.

En effet, la colectomie segmentaire peut être réalisée lorsque moins d'un tiers du côlon est lésé.

Enfin, la **coloprotectomie avec ileostomie définitive** est la chirurgie qui altère le plus la qualité de vie des malades. Néanmoins, elle reste le **traitement chirurgical de référence dans les formes pancoliques de MC**. Elle concerne l'ablation totale du côlon et du rectum avec mise en place d'une iléostomie définitive (Maggiore, 2012).

d) Chirurgie de l'atteinte ano-périnéale

Ce type de chirurgie est effectué en cas d'inefficacité des thérapeutiques et de la survenue de certaines complications. La principale difficulté dans cette opération est de ne pas altérer la continence anale.

La **fistulotomie** s'effectue en cas de fistule basse et superficielle et consiste en la section des tissus sur le trajet du canal fistulaire et la mise en place d'un dispositif de drainage (séton).

Le chirurgien peut dans certains cas avoir recours à **l'entérostomie de dérivation** ou diversion afin de retarder une éventuelle protectomie, notamment chez le sujet âgé.

Enfin, une **protectomie** est la chirurgie de dernier recours. Réalisée en cas d'échec des autres opérations, elle est également indiquée lors de lésions ano-périnéales très sévères (sténoses anales, fistules recto-vaginales). Il s'agit de **l'ablation chirurgicale du rectum et du sphincter anal** (Regimbeau et al., 2000).

2.3.3 Conseils aux patients

La prise en charge des patients opérés s'accompagne de règles hygiéno-diététiques et d'une aide psychologique. Ce sont des règles simples que peut énoncer le pharmacien à l'officine pour la prise en charge de ces patients.

L'alimentation post-opératoire est généralement sans résidus afin d'éviter diarrhées et douleurs abdominales.

D'autre part, l'apparition de diarrhées aiguës expose les sujets opérés (résection intestinale ou colique) à des complications liées à la **déshydratation**. Il faudra leur conseiller de boire beaucoup d'eau salée (bouillon, eau de vichy) et de consulter un médecin dès les premiers signes.

De plus, l'iléostomie avec résection du côlon sensibilise fortement les sujets à la déshydratation car c'est une zone qui réabsorbe en grande partie l'eau et les

électrolytes. Le patient doit être averti de ce risque et prié de boire de l'eau riche en sels minéraux en conséquence. Les phénomènes de malabsorption devront également être corrigés par des compléments alimentaires et un régime approprié.

Le **risque d'éventration** après chirurgie limite la reprise du sport au cours des premiers mois. Ce risque peut être augmenté par un surpoids et une toux. Il faut donc bien informer le patient de cette complication.

Enfin, la mise en place de stomies avec poche de recueil affecte lourdement la qualité de vie des malades et a recours à des mesures d'hygiène drastiques. La stomie doit être nettoyée délicatement avec un matériel à usage unique, de l'eau du robinet et un savon doux. Le liquide iléal peut l'irriter dans certains cas et nécessitera un soin par une poudre ou pâte spéciale dans la zone lésée. La poche devra être changée au minimum tous les jours (Larrieu, 2012; Marteau et al., 2003).

2.4 Organigramme des soins

La prise en charge thérapeutique des malades MICI implique la mise en place de mesures hygiéno-diététiques avec un traitement médical qui va traiter la crise (traitement d'attaque) et limiter les rechutes (traitement d'entretien). Elle s'effectue à 4 niveaux : (1) diagnostic, (2) caractérisation de la MICI, (3) prise en charge multidisciplinaire, (4) traitement de crise, (5) traitement d'entretien. Le diagnostic fait appel à un gastroentérologue qui va réaliser une endoscopie avec biopsie dans le cadre de la MC et une rectoscopie voire iléo-scopie avec biopsie pour la RCH. La prise en charge multidisciplinaire va s'appuyer sur la caractérisation de la MICI (activité, sévérité, extension des lésions, présence ou non de complications) et le profil du patient (terrain, état psychologique et comportement face à l'éducation thérapeutique). Enfin, des traitements visant au maintien de la rémission de la MICI seront mis en place. La chirurgie intervient en cas d'échec des thérapeutiques. La **Figure 13** récapitule l'arbre décisionnel de la prise en charge des patients MC et RCH (eVIDAL, 2013).

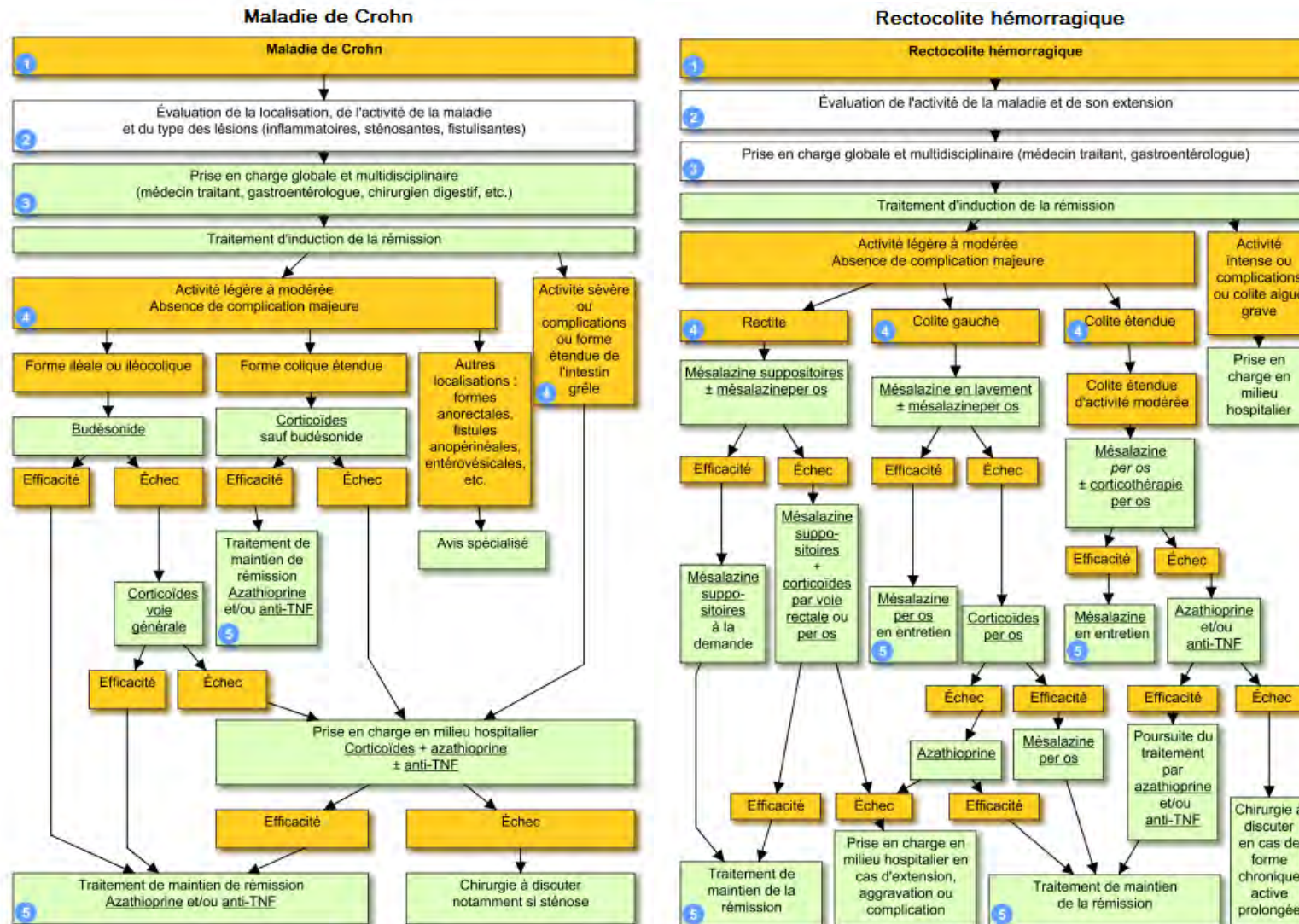


Figure 13 : Organigramme des soins des patients MICI. (eVIDAL, 2013)

Les MICI sont un réel problème de santé publique. D'une part, car ce sont des maladies lourdes qui touchent des malades jeunes à vie et d'autre part, car les mesures de prise en charge médicale actuelles sont contraignantes (effets indésirables, stomies), coûteuses et peuvent s'avérer inefficaces sur le long terme. Ce sont là des inconvénients qui altèrent lourdement la qualité de vie des patients et également notre système de soins.

Actuellement, les données sur la physiopathologie et la survenue des MICI sont insuffisantes pour donner lieu à l'émergence de réelles médications curatives. C'est pourquoi d'autres pistes thérapeutiques devront être explorées. L'étude de l'implication du microbiote intestinal dans l'histoire naturelle des MICI est l'une d'entre elles.

II. Le microbiote intestinal

1. Notion de microbiote intestinal

Le microbiote, anciennement appelé flore digestive, est une notion récente dont le domaine d'étude s'est développé en France dans les années 1970-80. Les principaux investigateurs de ce courant se nomment Edmont Sacquet, Pierre Raibaud, et Robert Ducluzeau, Cyril Tancrede et Antoine Andremont (Corthier, 2007).

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes qui colonisent notre tube digestif. La grande majorité de microorganismes réside dans **notre intestin** et prend le nom de microbiote intestinal.

Il est constitué **principalement de bactéries**, mais aussi minoritairement d'archées, de levures et de virus. Les micro-organismes sont dix fois plus nombreux que nos cellules (10^{14} bactéries contre 10^{13} cellules).

Véritable forme de **commensalisme**, les bactéries présentes dans notre tractus digestif perdurent par la consommation de produits alimentaires ou issus de la desquamation de nos tissus et par cela même, nous permettent d'exercer les mécanismes physiologiques nécessaires pour assurer notre bonne santé. C'est pourquoi le microbiote est aujourd'hui considéré comme un **organe à part entière** (Louis and Marteau, 2010; Marteau, 2013).

2. Mise en place du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal s'acquiert **à la naissance**. En effet, le nouveau-né naît stérile et son tractus digestif est colonisé dès l'accouchement par la flore de sa **mère** : vaginale (lactobacilles) et fécale (entérobactéries et bifidobactéries). Cette colonisation est donc régie par les microorganismes de l'entourage de l'enfant (transmis lors de gestes affectifs, allaitement) mais également par des facteurs environnementaux (alimentation, hygiène).

En outre, les premières bactéries qui nous colonisent sont aéro-anaérobies facultatives telles qu'*Escherichia coli*, des entérocoques ou encore des staphylocoques. Elles consomment l'oxygène présent dans le tractus digestif de l'enfant favorisant ainsi l'implantation de bactéries anaérobies strictes du genre *Firmicutes*, par exemple.

C'est entre **2 et 4 ans** que la composition du microbiote de l'enfant se stabilise. **L'individu a alors constitué un microbiote qui lui est propre et le définit** (Campeotto et al., 2007).

Cependant, certaines données viennent perturber cette chronologie. En effet, la présence de bactéries dans le méconium et le liquide amniotique laisse à penser que le nouveau-né est au contact d'espèces bactériennes avant la naissance (DiGiulio et al., 2008).

Les mécanismes de mise en place de la flore intestinale sont encore méconnus. La mère développe une tolérance immunitaire au fœtus par la sécrétion de cytokines (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGFβ) qui vont occasionner le passage d'immunoglobulines maternelles au travers de la barrière placentaire. Ces dernières vont transmettre l'immunotolérance au fœtus, lui permettre de reconnaître ses propres cellules et favoriser le passage de molécules transplacentaires. De là, le fœtus est exposé à des antigènes de l'environnement présents dans le liquide amniotique qu'il déglutit. Il reste donc à démontrer une éventuelle tolérance anténatale à certains antigènes de l'environnement bien que cette hypothèse soit déjà contestée. La **tolérance immune du nourrisson** favoriserait donc sa colonisation par des micro-organismes extérieurs (Dore and Corthier, 2010; Langhendries et al., 2010).

La stabilisation des souches au sein du tractus digestif va reposer sur leur capacité à se multiplier aussi voire plus rapidement qu'elles sont éliminées. Il existe des souches qui ont développé des propriétés d'adhésion à l'épithélium, d'autres des biofilms, qui favorisent leur implantation. Enfin, la présence de mucus au sein de la paroi digestive permettrait aux micro-organismes à croissance lente de coloniser le tractus (Dore and Corthier, 2010).

Certains facteurs environnementaux peuvent faire varier la composition et l'implantation du microbiote de l'enfant. Un nouveau-né nourri au **lait** artificiel présentera plus de *Coriobacterium* qu'un nouveau-né nourri au lait maternel. Il acquière également une flore intestinale plus diversifiée que le nourrisson allaité. Cette différence en matière de diversification tend à se réduire quand une alimentation mixte est introduite dans son régime alimentaire. Par ailleurs, le **mode d'accouchement** peut faire varier la mise en place du microbiote intestinal : les nourrissons nés par voie basse ont une installation et une composition de la flore différente des nourrissons nés par césarienne. En effet, ces derniers ne sont pas exposés à la flore vaginale et auront peu d'*Escherichia coli*, *Bacteroides* et *Bifidobacterium* dans leur tractus digestif. En conséquence, la mise en place de la flore anaérobie stricte est plus tardive (constat

également effectué chez les prématurés). De plus, les **mesures d'hygiène** au cours de l'accouchement tendent à réduire la colonisation bactérienne des nouveau-nés dans les pays occidentalisés (Campeotto et al., 2007; Di Mauro et al., 2013).

Enfin, des **facteurs génétiques** peuvent influencer sur la colonisation du microbiote. La composition du microbiote intestinal de jumeaux monozygotes est proche et semble témoigner de l'intervention de facteurs génétiques dans l'implantation et la qualité de la flore. Par ailleurs, il a été constaté un gradient Nord-Sud pour le microbiote des nouveaux nés Européens. Le genre *Bifidobacterium* prédomine pour des naissances au Nord de l'Europe (Suède) et *Bactéroides*, au Sud de l'Europe (Espagne) (Dore and Corthier, 2010).

3. Composition du microbiote intestinal

3.1 Méthodes d'analyse de la composition du microbiote intestinale

L'analyse du microbiote intestinal est actuellement en plein essor. Celle qui reposait sur des données de microscopie avant 1995, bénéficie des progrès de la science en termes de biologie moléculaire.

En effet, les premières techniques d'analyse du microbiote résultaient de données de microscopie et de cultures axéniques. Ces techniques ont pu mettre en évidence les bactéries dominantes du microbiote intestinal (4 *phyla* contre 30 existants) mais ont trouvé leurs limites dans la diversité des bactéries détectées conséquence en partie d'une mise en culture difficile des bactéries anaérobies.

Aujourd'hui, les études de métagénomiques ont permis l'identification d'un grand nombre de micro-organismes de notre tractus intestinal (De Preter and Verbeke, 2013; Lagier et al., 2012).

Les différentes approches dites « omiques » sont utilisées pour identifier de nouveaux marqueurs spécifiques. Génomique, transcriptomique et protéomique délivrent des informations intéressantes en matière de génotype mais des données limitées sur le phénotype. L'une des plus utilisée dans l'identification des bactéries du microbiote est l'étude de **l'ARN ribosomal 16S** (ARNr 16S) et l'ADN ribosomal 16S (ADNr 16S). Ces structures sont étudiées car elles présentent de nombreux avantages : l'ARNr 16S est présent dans toutes les bactéries et sa fonction ne varie pas. L'ADNr 16S se compose

d'une région constante qui définit le *phylum* et d'une région variable qui caractérise le genre et l'espèce de la bactérie considérée.

La **méthode qualitative** classique utilisée pour étudier ces régions est la PCR. En plus d'identifier les souches bactériennes, elle permet d'analyser leurs liens phylogéniques. D'autres techniques assez courantes peuvent également être sollicitées : l'électrophorèse en champ pulsé (ECP), le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (PLFR) et le typage bactérien (ou « *ribotyping* »).

Le PLFR a recours à l'amplification d'une région particulière de ADNr 16S. Le fragment obtenu est ensuite digéré par des enzymes de restriction sélectionnées en fonction du genre bactérien étudié. Le profil PLFR est ensuite défini après migration des différents fragments de restrictions sur gel d'agarose. De la même manière, l'ECP implique l'amplification et la digestion de longs fragments d'ADN (50 à 1000 kB) sur un gel d'agarose soumis à un champ électrique pulsé. Elle permet d'établir le génome complet de la bactérie à identifier. Le *ribotyping* est une empreinte bactérienne qui a recours à la digestion de l'ADN bactérien entier par des enzymes de restrictions. Les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse et transférés sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle seront hybridées des sondes correspondant à différentes régions du génome bactérien (ARNr 16S, 5S, et 23S).

Les **méthodes quantitatives** permettent d'évaluer la proportion de chaque population bactérienne dans l'intestin. Elles regroupent 3 grandes techniques : l'hybridation « dot blot », l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et la PCR en temps réel.

L'hybridation dot blot est une technique semi-quantitative. Les ADN et ARN bactériens sont dénaturés et transférés sur une membrane chargée positivement. C'est à ce niveau qu'ils seront hybridés à des sondes radioactives spécifiques de région de l'ARNr 16S.

La PCR en temps réel quantifie les fragments d'ADN d'intérêt à partir de l'intensité de fluorescence obtenue au cours de l'amplification, ceci grâce à la présence d'agents intercalant de l'ADN marqués. L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la quantité de fragments d'ADN étudiés. La technique FISH permet de quantifier les populations bactériennes sur des coupes de tissus ou des échantillons de selles. En effet, elle nécessite l'utilisation de sondes fluorescentes qui vont s'hybrider directement dans l'échantillon. L'intensité du signal est ensuite quantifiée par microscopie ou cytométrie

en flux. Elle nous renseigne donc à la fois sur la proportion de bactéries mais également sur sa distribution au sein de l'échantillon considéré (Cinquin, 2005).

Cependant les données de protéomiques et de métagénomiques ne fournissent pas de renseignements sur le lien entre le microbiote intestinal et le métabolisme de l'hôte utiles à l'étude de situations physiologiques ou physiopathologiques. C'est pourquoi l'**approche métabolomique** est aujourd'hui envisagée. Elle intègre des informations intéressantes sur l'état de la cellule cible (modifications géniques, post-transcriptionnelles, signalétiques...) qui vont refléter son phénotype physiologique ou pathologique. Le microbiote exerce une fonction métabolique importante dans l'intestin. La métabolomique étudie donc le profil métabolique des microorganismes en évaluant les métabolites qu'ils produisent. Cependant, les changements de concentrations des métabolites obtenus sont soumis à des variations relatives à des agents extérieurs tels que l'alimentation ou encore les médicaments. Ceci étant considéré, l'étude du profil métabolique du microbiote intestinal reste un élément de choix pour apprécier l'interaction nutriments, métabolisme intestinal et composition du microbiote dans des conditions physiologique et pathologique telles que les MICI (De Preter and Verbeke, 2013).

3.2 L'écosystème digestif

Le tractus digestif présente des environnements différents de la bouche à l'anus. C'est pourquoi les micro-organismes qui le colonisent vont varier en fonction du pH, du potentiel d'oxydoréduction, des substrats et des sites d'adhésion qui caractérisent l'organe cible ou la niche écologique. Les micro-organismes se concentrent majoritairement dans la **région intestinale** : côlon et iléon (Marteau, 2013) (**Figure 14**).

La bouche renferme 700 espèces de micro-organismes réparties dans 9 *phyla* bactériens et un *phylum* archéen. Elles colonisent les dents, les gencives, la langue et la muqueuse buccale. Les organismes majoritaires appartiennent aux genres *Streptococcus* et aux espèces *Actinomyces spp.* La surface d'attachement de ces bactéries est un élément clé de cette colonisation. Par exemple, les dents supportent des agrégats de bactéries organisés en biofilm générant la plaque dentaire favorable au développement des caries.

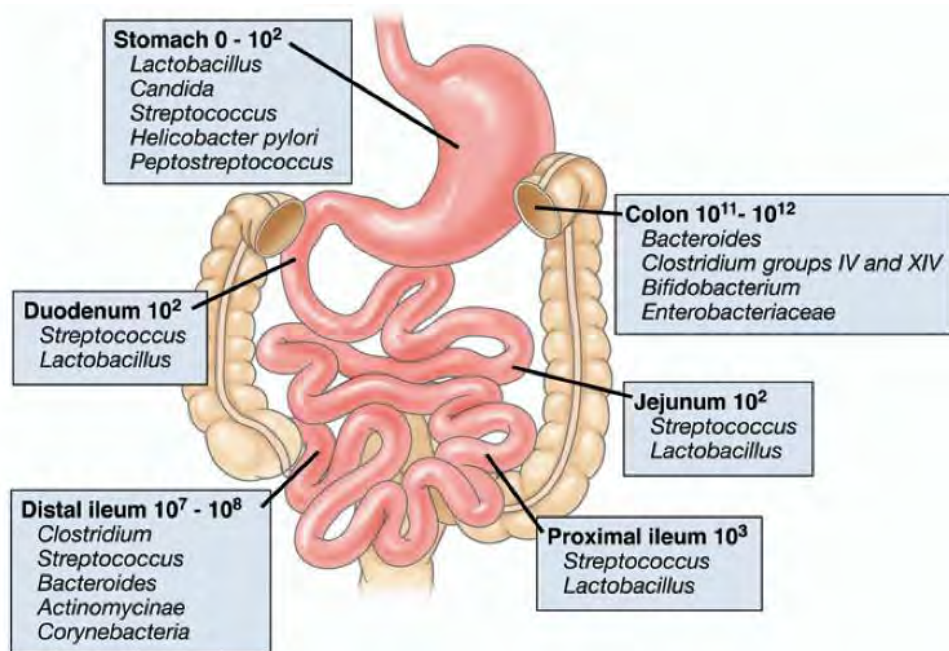


Figure 14 : Répartition des différentes espèces bactériennes dans le tube digestif (Sartor, 2008)

L'œsophage a une composition microbienne proche de celle de la bouche et compte une diversité de 6 *phyla* de 95 espèces. L'estomac présente un pH peu propice à l'implantation de micro-organismes, c'est donc une première barrière qui prévient l'entrée de micro-organismes exogènes. Les micro-organismes qui l'occupent se situent principalement dans le mucus stomacal et développent des adhésions. L'un des plus connus est *Helicobacter pylori*. L'intestin grêle est une zone plus favorable à la colonisation. La présence de mucus permet l'implantation de nombreux micro-organismes luminaux et pathogènes. Néanmoins le temps de séjour court des composés luminaux limite leur croissance à cet endroit. C'est dans le côlon que la multiplication des micro-organismes devient optimale : le temps de transit lent, l'abondance de facteurs alimentaires (polysaccharides) et de mucus en sont responsables. C'est une zone qui favorise également la diversité microbienne avec l'identification de plus de 800 espèces, chiffre encore largement sous-estimé (Dethlefsen et al., 2006; Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

D'autre part, on peut parler de plusieurs types de microbiotes intestinaux : le microbiote fécale, le microbiote luminal et le microbiote associé à la muqueuse intestinale. Le premier est étudié grâce au recueil de matières fécales, le dernier par des biopsies réalisées au décours d'une coloscopie de contrôle (Louis and Marteau, 2010).

De manière générale, les micro-organismes s'adaptent aux conditions du tractus digestif par divers moyens de sélection dont la mise en place de structures protectrices : **les biofilms**. Les biofilms sont des matrices de protection qui renferment une ou plusieurs populations bactériennes adhérant les unes aux autres ou à un support. Ces structures sont présentes dans l'ensemble du tube digestif. Elles sont notamment mises en place pour pallier le transit rapide dans le grêle. Les genres *Bacteroides* et *Fusobacterium* créent des biofilms associés au mucus. *Fusobacterium* permet la co-agrégation de plusieurs colonisateurs (*Helicobacter pylori*, certaines bactéries buccales) au sein des biofilms en générant des relais. Le biofilm a un rôle protecteur vis-à-vis des pathogènes mais va également permettre une meilleure adhérence aux parois. L'hôte favorise la création des biofilms élaborés par la flore commensale par la sécrétion d'IgA (Bollinger et al., 2007; Probert and Gibson, 2002).

3.3 Présentation des micro-organismes de notre intestin

De manière générale, le microbiote intestinal se compose de nombreux micro-organismes aux diverses origines : bactéries, virus, archées, levures et virus (Lagier et al., 2012) (**Figure 15**).

Sa composition bactérienne est la plus étudiée. L'analyse en biologie moléculaire de l'ARN 16S bactérien a identifié 4 *phyla* majoritaires dans le tractus intestinal : ***Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria***. 95% des bactéries de notre tractus digestifs sont **anaérobies** et près de 80% sont **Gram +** (**Figure 15**) (**Annexe**).

Elles appartiennent majoritairement au *phylum Firmicutes* (64%) apparenté aux genres *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus* et *Lactobacillus*. Le *phylum Bacteroides* représente 23% de la population bactérienne de l'intestin et se compose des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*. Les *Protéobacteria* sont minoritaires par rapport aux autres genres (8%) et sont représentées par les genres *Escherichia*, *Desulfovibrio* et *Helicobacter*. Enfin, les *Actinobacteria* (5%) regroupent les bifidobactéries (Lagier et al., 2012; Sartor, 2008).

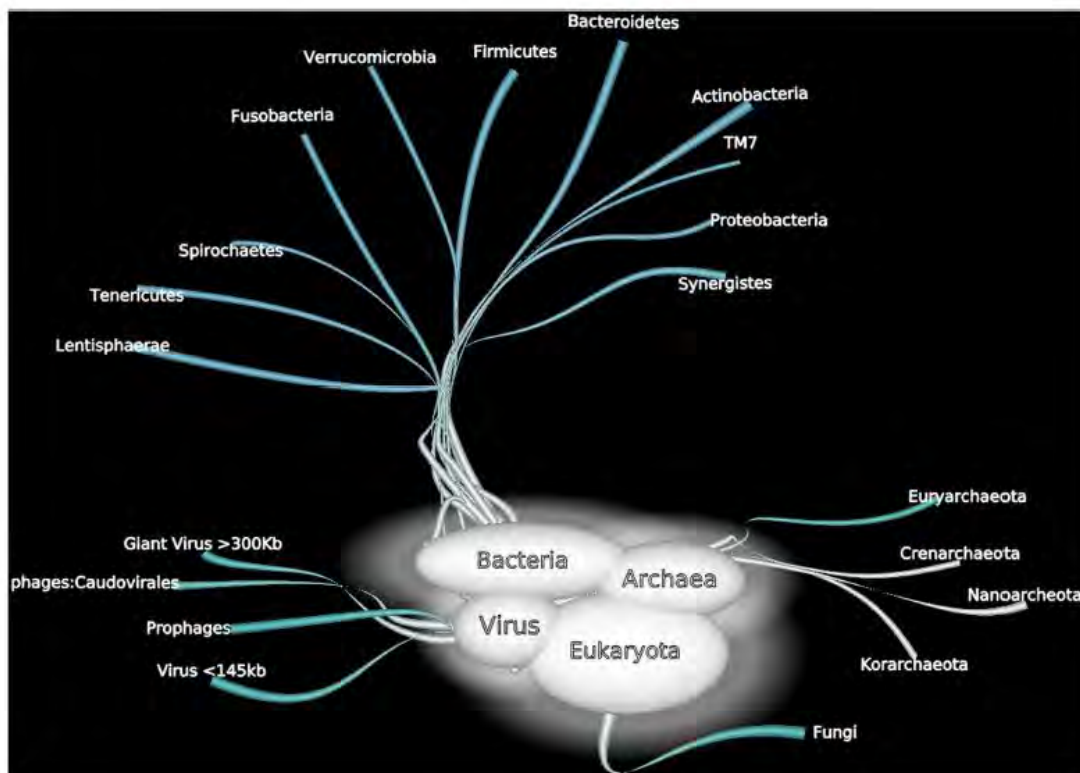


Figure 15 : Etat des lieux (non exhaustif) des micro-organismes de nos intestins : Bactéries, Archées, Virus et Levures (Lagier et al., 2012)

En outre, il existe des **micro-organismes de passage** dans notre tractus digestif. Ce sont le plus souvent des levures ou des bactéries lactiques mais aussi certains pathogènes (Marteau, 2013).

Les organismes eucaryotes tels que les **levures** et les champignons peuplent donc aussi notre tractus digestif. Les plus communes sont les levures issues des espèces *Candida* et *Saccharomyces* détectées par des techniques de culture et de microscopie. Néanmoins la diversité de ces organismes est encore très sous-estimée (Lagier et al., 2012).

Les **archées** sont présentes chez 4% des individus. En effet, l'analyse de leur ADNr 16S a permis d'identifier au sein de nos fèces la présence de *Méthanobrevibacter smithii* et *Méthanobrevibacter stadtmanae* (Dridi et al., 2011).

Enfin, les **virus** de notre tractus digestifs sont pour l'essentiel des phages (ADN) et des virus végétaux (ARN) (Lagier et al., 2012).

3.4 Facteurs de variation du microbiote intestinal

La diversité des espèces dominant notre tractus digestif est **stable** dans le temps à l'exception des lactobacilles qui sont souvent transitoires car apportés par notre

alimentation. On parle ainsi de **normobiose**. Les modifications du microbiote intestinal ou **dysbiose** sont généralement la conséquence d'une colonisation par des micro-organismes exogènes ou de la modification des niches écologiques (temps de transit, alimentation, pH). Cependant, il est difficile d'induire un changement durable du microbiote intestinal (Dore and Corthier, 2010).

3.4.1 Facteurs intrinsèques

3.4.1.1 Variation du microbiote intestinal avec l'âge

Les changements de régime alimentaire, l'évolution du système immunitaire au cours de la vie sont des facteurs qui vont participer aux modifications du microbiote intestinal. En effet, le microbiote de la personne âgée sera différent de celui de l'enfant.

Premièrement, le genre *Bacteroides* augmente avec l'âge et sa diversité se réduit fortement chez la personne âgée. Cette élévation est responsable d'une chute du nombre et de la diversité des espèces du genre *Bifidobacterium* dont *Bifidobacterium adolencensis*, *Bifidobacterium angulatum* et *Bifidobacterium longum* à ces âges. Par ailleurs, les populations du genre *Eubacterium* augmentent au fil des années. *Eubacterium* a été mis en cause dans l'apparition de l'arthrite du sujet âgée. L'émergence de souches à *Clostridium* au cours du temps et leurs diversifications est également observée. De nombreuses espèces ont été isolées des fèces des personnes âgées dont des pathogènes (*Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium malenominatum*) (Woodmansey, 2007).

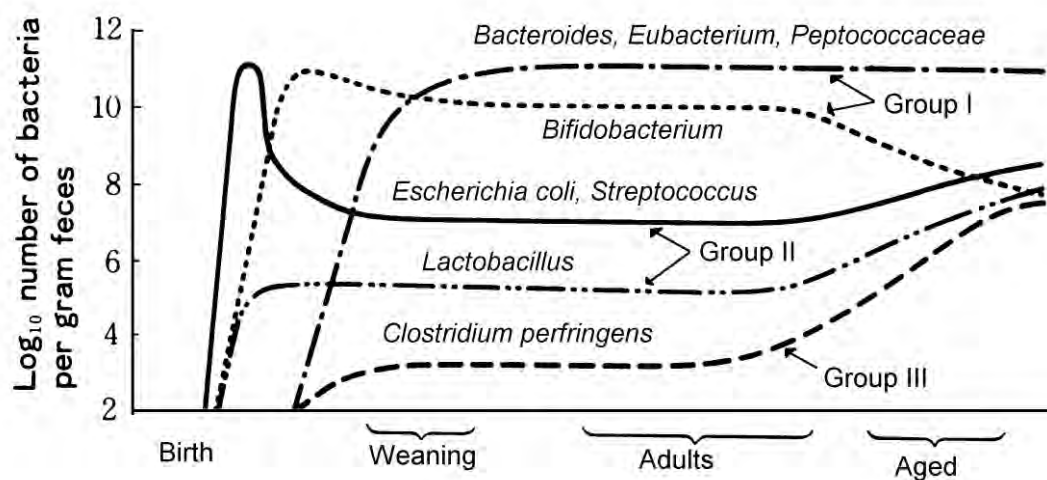


Figure 16 : Age et microbiote intestinal
(Mitsuoka, 1992)

3.4.1.2 Le système nerveux central

Certaines données témoignent d'un véritable **dialogue entre le microbiote intestinal et notre cerveau**.

En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire semble influencer sur la composition du microbiote *via* la sécrétion de neurotransmetteurs, de neuropeptides, de cytokines, de facteurs de croissance, des modifications du pH et de la motilité. Par exemple, le cerveau régule la sécrétion de cortisol, forte en cas de stress. Le cortisol va moduler la composition du microbiote et agir sur certains paramètres de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale (Di Mauro et al., 2013; Montiel-Castro et al., 2013).

De façon plus surprenante, le microbiote peut à son tour influencer sur le système nerveux central (SNC). Cette constatation repose sur des observations faites sur des modèles mais également sur des faits cliniques. Par exemple, l'infection par *Helicobacter pylori* induit un comportement alimentaire anormal chez la souris (prise d'aliments à n'importe quel moment de la journée et de manière très répétée). L'étude de la biochimie du SNC de la souris montre une baisse de la pro-opiomélanocortine¹¹ au sein du noyau arqué et d'une élévation significative du TNF α dans l'éminence médiane de l'hypothalamus corrélée à l'infection. D'autre part, des comparaisons comportementales et biochimiques entre souris axéniques et souris colonisées par un microbiote intestinal connu consolident l'impact de ce dernier sur le SNC. Les souris axéniques ont moins de récepteurs au NMDA (sous unité NR2B) et à la sérotonine (5-HT1A) au sein de leur SNC que les souris sauvages. Il a également été montré que *Bacteroides thetaiomicon* est impliquée dans l'expression de gènes intestinaux codant pour le métabolisme, la perméabilité intestinale, l'angiogenèse, la consommation de glutamate, la production de GABA et le relargage de neurotransmetteurs.

D'autre part, des modèles de dépression induite chez la souris mettent en évidence des changements du microbiote intestinal probablement corrélés aux modifications comportementales de l'animal.

Des présomptions cliniques viennent renforcer ce concept chez l'Homme. En effet, des praticiens utilisent en routine des laxatifs ou des antibiotiques pour prendre en charge les perturbations mentales des patients atteints d'encéphalopathie hépatique. Certains rapports font état de développement de psychoses suite à la prise d'antibiotiques. Enfin,

¹¹ Précurseur d'un grand nombre d'hormones hypothalamo-hypophysaires

des études cliniques ont montré que les femmes souffrant d'une dépression ont une élévation anormale du métabolisme intestinal des carbohydrates indirectement liée à une dysbiose (Bercik et al., 2012; Park et al., 2013).

Ces données rendent compte de l'importance de l'approfondissement de nos connaissances sur le dialogue entre l'hôte et le microbiote intestinal. Elles pourraient notamment favoriser une meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques des MICI.

3.4.1.3 La compétition entre les microorganismes de la flore intestinale

Les relations entre les organismes du microbiote relèvent de véritables mécanismes de **compétitions**. En effet, les micro-organismes mettent en œuvre des processus afin de coloniser le milieu en inhibant la propagation de leurs voisins par : (1) émission de toxines (*Williopsis spp*, *Clostridium tetani*), (2) production de peptides antimicrobiens (bacteriocine par *Lactobacillus Bulgarius*, Colicine par *Escherichia Coli*), (3) métabolismes des nutriments (variation de pH, émission de produits toxiques : acide lactique produit par *Lactobacillus rhamnus* délétère pour *Salmonella*), (4) répression des adhérences (*Lactobacillus delbrueckii* empêche l'adhésion d'*Escherichia coli*). D'autres s'associent dans des structures de résistances telles que les biofilms. Cet ensemble d'interrelations entre les microorganismes participe donc à l'évolution de la composition du microbiote intestinal (Abedi et al., 2013; Bevins and Salzman, 2011; Guyard et al., 2000; Stephani et al., 2011).

3.4.2 Facteurs extrinsèques

Les modifications du microbiote sont le plus souvent imputables à des facteurs exogènes tels que (1) l'alimentation, (2) la promiscuité et les conditions d'hygiène, (3) les médicaments, (4) les probiotiques, (5) ou encore les pathologies.

3.4.2.1 L'alimentation

L'**alimentation** est un facteur de variation du microbiote. D'une part, elle influence la maturation du microbiote du nourrisson par sa diversification (introduction des légumes, de la viande).

D'autre part, des études comparatives entre des populations asiatiques et occidentales ont montré des divergences de microbiotes. En effet, des japonais soumis 10 mois à un régime occidental subissent une augmentation des fusobactéries au sein de leur microbiote intestinal.

Des aliments peuvent également orienter l'émergence de certains germes à condition qu'ils soient ingérés sur le **long terme** (Dethlefsen et al., 2006; Finegold and Sutter, 1978).

Les modifications du microbiote induites par les régimes alimentaires sont résumées dans le **tableau 6**.

REGIME	BACTERIES ALTEREES	EFFETS SUR LES BACTERIES
Riche en graisse	<i>Bifidobacteria</i>	↓
Riche en graisse et sucres	<i>Clostridium innocuum</i> <i>Catenibacterium mitsuokai</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Bacteroides</i>	↑
Pauvre en carbohydrates	<i>Bacteroides</i>	↑
Hypocalorique	<i>Clostridium coccooides</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bifidobacteria spp.</i>	↓ (croissance limitée)
Carbohydrates complexes	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	↓
	<i>Bifidobacterium. longum</i> , <i>Bifidobacterium.breve</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	↑
Sucre raffinés	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i>	↑
Végétarien	<i>Escherichia coli</i>	↓
Riche en oméga 6	<i>Bacteroides</i> <i>Firmicutes</i> <i>Actinobacteria</i>	↓
	<i>Proteobacteria (δ-Proteobacteria)</i>	↑
Graisse saturés (graisse du lait animal)	<i>δ-Proteobacteria</i>	↑

Tableau 5 : Résumé des régimes inducteurs de dysbiose

Tableau traduit de (Brown et al., 2012)

La consommation de fibres semble augmenter le taux de bifidobactéries lorsque ces populations sont faiblement représentées dans le tractus digestif. La mise en place d'un régime végétarien fait varier la composition du microbiote car il est riche en fibres. En conséquence, la concentration en AGCC est diminuée et il en résulte une diminution du pH intestinal. Les modifications des conditions de la niche écologique donnent lieu à une variation de la composition de la flore. Elles défavorisent l'implantation d'*Escherichia coli* et des *Enterobacteriaceae* pathogènes. Un régime occidental riche en graisses et en sucre conduit à une recrudescence de la colonisation intestinale par les *Firmicutes* au détriment des *Bacteroides*. L'augmentation de la consommation de sucres raffinés favorise la croissance de *Clostridium difficile*. Un régime enrichi en acides gras saturés conduit à l'augmentation des δ -*Proteobacteria* et riche en oméga 6 facilite la recrudescence des *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Proteobactéria* (Brown et al., 2012).

3.4.2.2. Les médicaments

Les **antibiotiques** impactent sur la composition du microbiote intestinal. Ils éliminent les souches qui leur sont sensibles et ont parfois pour conséquence la recrudescence de souches pathogènes minoritaires de notre flore. Ainsi certains de leurs effets indésirables sont infectieux : développement de candidoses digestives sous céphalosporines, colite pseudomembraneuse liée à *Clostridium difficile* sous amoxicilline (DOROSZ, 2012; Robinson and Young, 2010).

D'autres médicaments modulent la composition du microbiote intestinal. Ils agissent sur ce dernier par des modifications des conditions de la niche écologique telles que la variation du pH (inhibiteurs de la pompe à proton, anti-histaminiques H2), l'altération du mucus (AINS), ou encore des modifications de la motilité intestinale (opioïdes, laxatifs) (Simren et al., 2013).

3.4.2.3 Les probiotiques et les prébiotiques

Les **probiotiques** et les **prébiotiques** sont deux facteurs qui vont influencer la composition de la flore bactérienne. L'un en délivrant des microorganismes bénéfiques à l'homéostasie des fonctions intestinales (lactobacilles, bifidobactéries, *Saccharomyces boulardii*), l'autre favorisant la croissance bactérienne colique (les FOS stimulent la

croissance des bifidobactéries et de *Faecalibacterium prausnitzii*) (Marteau, 2013; Scaldaferri et al., 2013).

3.4.2.4 Hygiène et infections

Les **conditions d'hygiène** influencent la composition du microbiote intestinal. C'est en effet le cas, lorsque l'on compare le microbiote d'un Africain des zones rurales où les conditions d'hygiène sont basses à un Européen citadin. En effet, la première population présente un microbiote intestinal plus riche en *Bacteroides* que la seconde. Les *Firmicutes* sont, par opposition, plus représentés lorsque le sujet est exposé à un environnement plus hygiénique (Simren et al., 2013).

Des conditions d'hygiène diminuées prédisposent, d'autant plus dans l'enfance à la recrudescence d'infections et notamment de **gastroentérites**. Ces pathologies induisent des dysbioses avec une **augmentation des bactéries aérobies et une diminution des anaérobies strictes** (Joly et al., 2007).

Cet ensemble de facteurs extrinsèques ne modifie pas de manière irréversible la composition du microbiote intestinal. C'est un organe très stable qui participe à de nombreuses fonctions de la physiologie humaine.

4 Les grandes fonctions du microbiote intestinal

4.1 Digestion, absorption et métabolisme

L'une des fonctions physiologiques majoritaire de l'intestin est l'absorption des nutriments. La digestion est engagée dans l'estomac et aboutie dans le jéjunum. L'absorption des nutriments a lieu en majorité dans le jéjunum, l'iléon (vitamine B12, sels biliaires) et le côlon (eau, électrolyte) (Teisserenc, 2002).

Les micro-organismes de notre tractus intestinal fournissent de nombreuses enzymes qui participent ce processus. Ainsi ces enzymes contribuent à 3 métabolismes nécessaires à la digestion : le métabolisme des glucides, le métabolisme des lipides et le métabolisme des protéines.

Le **métabolisme des glucides** (Figure 17) va aboutir à partir de l'hydrolyse d'amidon, de cellulose et des xylanes, à la production **d'acides gras chaînes courtes** (AGCC) (butyrate, acétate, propionate) et de **gaz intestinaux**. Les AGCC permettent d'apporter de l'énergie à l'organisme et stimuler l'absorption de sodium dans le côlon. Le butyrate

est directement consommé par l'entérocyte devenant sa principale source énergétique. Il va également permettre une **immuno-modulation** de la muqueuse. Le propionate et l'acétate sont absorbés par l'épithélium et redistribués dans la circulation générale. La fermentation bactérienne aboutie à la production d'hydrogène principalement. Il est réutilisé pour la réduction du sulfate par des souches sulforéductrices (*Desulfovibrio*), créant des **sulfures toxiques** pour l'épithélium intestinal (augmentation de l'apoptose, dommages à l'ADN, déplétion des cellules calciformes, ulcérations). Le méthane est produit par des *archaea* méthanogènes dont *Methanobrevibacter smithii*. L'élimination des gaz se fait par voie rectale ou pulmonaire.

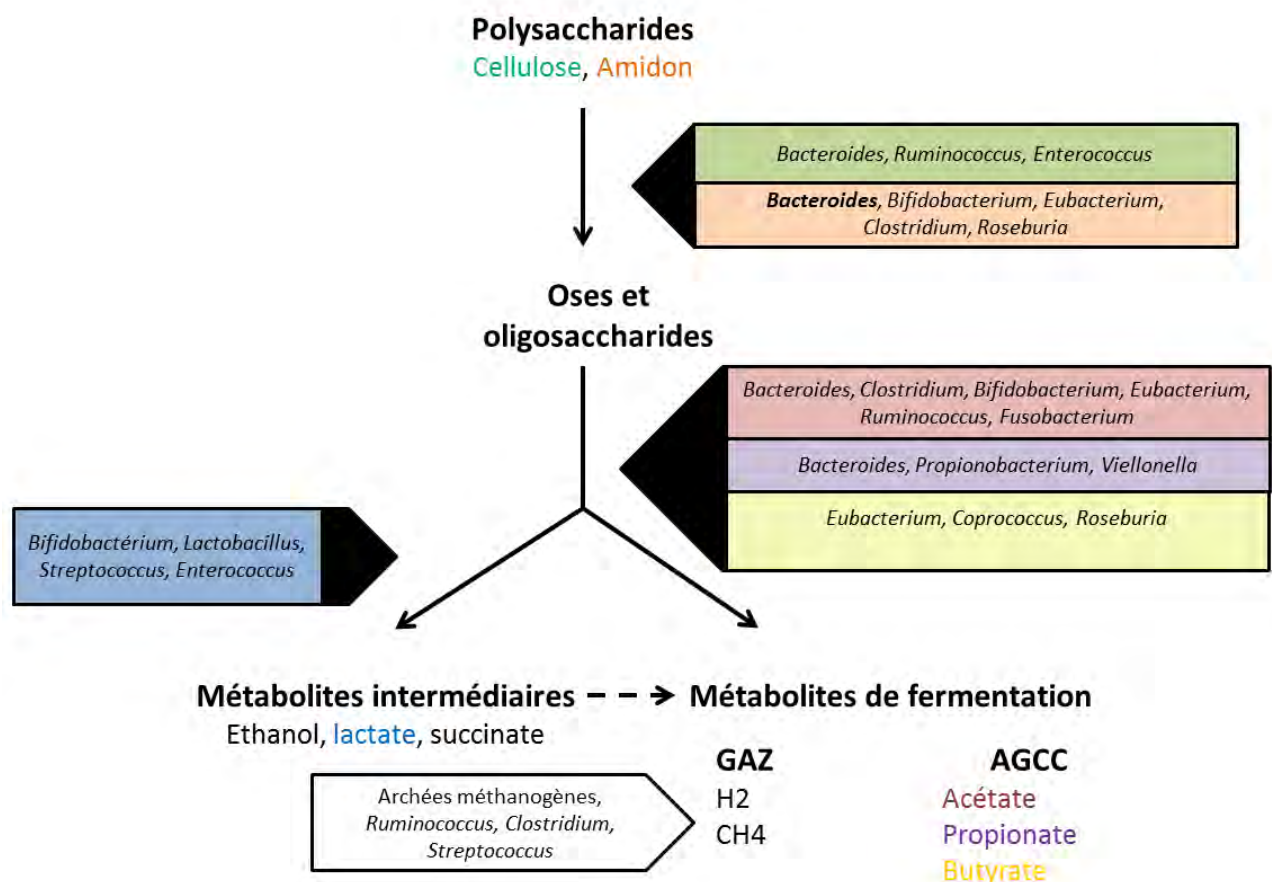


Figure 17 : Les microorganismes intestinaux impliqués dans le métabolisme glucidique

Inspiré de (Gérard and Bernalier-Donadille, 2007)

En vert les microorganismes qui dégradent la cellulose, en orange l'amidon. En rose, les microorganismes producteurs d'acétate, en violet de propionate, en jaune de butyrate, en bleu de lactate et en noir et blanc de gaz intestinaux.

Les lipides présents dans le côlon ont plusieurs origines : cycle entéro-hépatique (acides biliaires, hormones stéroïdes), alimentation, desquamation de l'épithélium colique ou bactéries. Les acides gras non absorbés par l'intestin grêle le seront dans le côlon. Le

microbiote va participer au **métabolisme des lipides (Figure 18)**, dont les stérols par la conversion de cholestérol en coprostanol, éliminé dans les fèces. Les microorganismes responsables de cette réaction sont peu connus. Les acides biliaires proviennent du cycle entéro-hépatique et seront déconjugués par les bactéries intestinales. Cette réaction permettra leur réabsorption par la barrière intestinale grâce à l'acquisition de propriétés hydrophobes. Les hormones stéroïdes, comme certains xénobiotiques subissent les mêmes réactions que les acides biliaires sous l'action principale d'*Escherichia coli*, des *Bacteroides* et plus minoritairement des *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium* et *Peptococcus*. D'autre part, les acides gras et les triglycérides sont métabolisés par les lipases du microbiote. Les acides gras insaturés subissent des réductions mais les acides gras à plus de 22 carbones ne sont pas métabolisés par la flore intestinale.

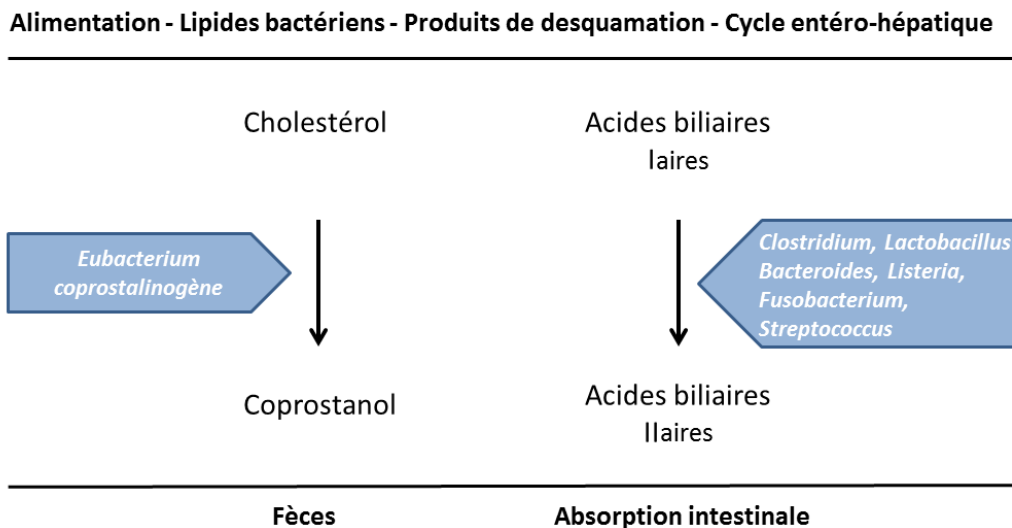


Figure 18 : Les microorganismes intestinaux impliqués dans le métabolisme des stérols

Enfin, le microbiote intestinal participe au **métabolisme des protéines (Figure 19)**. De nombreuses protéases bactériennes hydrolysent les protéines en acides aminés réutilisés par les microorganismes (*Veillonella*, *Peptococcus*, *Acidaminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*) comme source d'azote et d'énergie. L'activité de ces enzymes est régie par le pH, c'est pourquoi le côlon distal est la zone la plus favorable au métabolisme des protéines. Ces processus de dégradation et de partage des acides aminés entre microorganismes aboutissent à la production d'ammoniac (NH₃) et d'AGCC (propionate, butyrate, acétate) par des réactions de déamination, mais aussi de

molécules toxiques telles que le **p-crésol** et **des sulfures** (Gérard and Bernalier-Donadille, 2007).

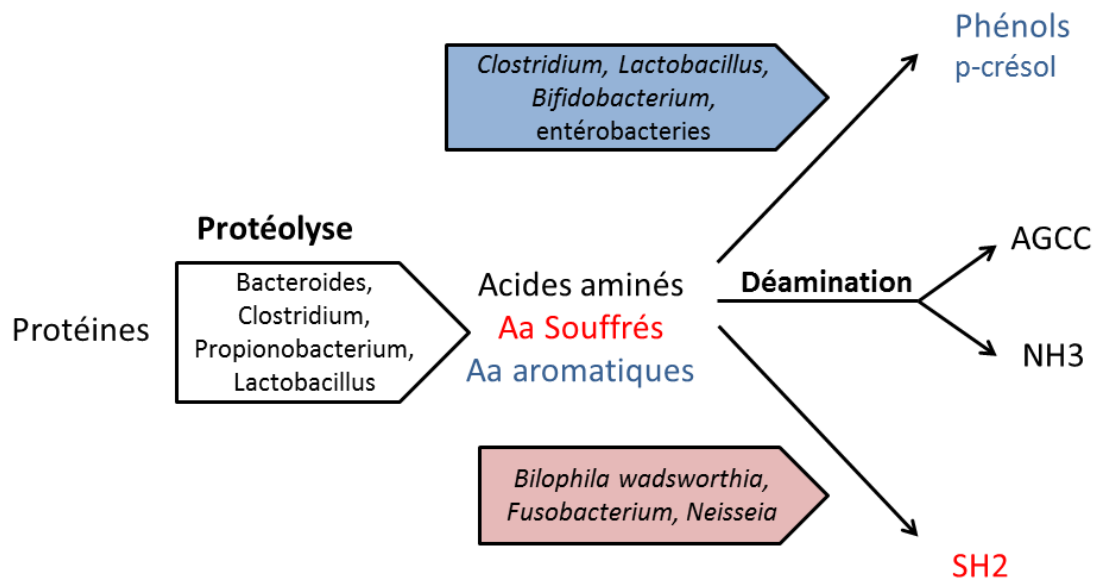


Figure 19 : Microorganismes impliqués dans le métabolisme protéique

D'autre part, la production d'acides aminés tels que la lysine ou la thréonine par le microbiote intestinal va faire de lui une importante **source de vitamine K et B pour l'organisme** (Stephani et al., 2011).

Enfin, le microbiote peut participer au métabolisme de médicaments qui vont subir des processus de modifications proches de ceux des hormones stéroïdiennes. On peut citer notamment l'exemple de la sulfazalazine, pro-drogue transformée en produit actif par les bactéries coliques (Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Louis and Marteau, 2010; Rajilic-Stojanovic, 2013).

4.2 Fonction immunologique

4.2.1 Maturation du système immunitaire

L'étude de souris axéniques¹² et la gnotobiologie¹³ ont permis de mettre en évidence la participation du microbiote dans la maturation du système immunitaire. En effet, ces modèles naissent avec des **altérations de structures et de fonction du système immunitaire intestinal qui seront rétablies par l'inoculation d'un microbiote**. Ces altérations concernent : (1) une accumulation du mucus, (2) une faible fonction

¹² Souris stériles, sans microbiote.

¹³ Concept détaillé en III-1

péristaltique, (3) un manque de diversification des immunoglobulines, (4) une phagocytose et un chimiotactisme des macrophages diminués, (5) une hypoplasie des plaques de Peyers, (6) une baisse des lymphocytes intraépithéliaux, (7) de faibles niveaux cytokiniques, (8) une angiogenèse perturbée. Il en résulte **une intolérance aux antigènes alimentaires** chez ces souris (Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

Certaines espèces ont été identifiées comme bénéfiques dans les processus de maturation du système digestif. Ainsi, *Bacteroides thetaiotaomicron* est une bactérie commensale qui a montré des propriétés pro-angiogéniques bénéfiques dans le développement des villosités intestinales ; le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* inhibe les lymphocytes Th17 et augmente la production d'IL-10 (Stephani et al., 2011).

4.2.2 Effet de barrière

Le microbiote intestinal exerce des fonctions protectrices vis à vis des pathogènes extérieurs mais également des micro-organismes délétères minoritaires qui le composent (*Clostridium difficile*) via un effet de barrière.

En outre, les micro-organismes commensaux vont **prévenir des phénomènes de colonisation pathogène** par des processus de compétition : métabolismes des nutriments, modification de pH, sécrétion de peptides antimicrobiens, effets sur les voies de signalisation cellulaire (limitation des facteurs de virulence). La production de colicine et microcine (peptides antimicrobiens) par *Escherichia coli*, la synthèse de Ruminococcine A par *Ruminococcus gnavus* dirigée contre *Clostridium difficile*; l'émissions de protéases par *Saccharomyces boulardii* qui digèrent la toxine A de *Clostridium difficile* sont de nombreux exemples de cet effet de barrière exercé par le microbiote intestinal en réponse aux pathogènes.

Les effets antibactériens induits par le microbiote **améliorent la réponse de l'hôte aux pathogènes**. Par exemple, une réponse défaillante de l'hôte pour *Toxoplasma gondii* est observée en cas d'altération de la reconnaissance innée de la flore commensale (Stephani et al., 2011).

D'autre part, le microbiote intestinal est également impliqué dans le **maintien de la barrière intestinale**. Par exemple, *Escherichia Coli*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* protègent les cellules épithéliales des effets pro-apoptotiques de certains germes. D'autres micro-organismes maintiennent l'intégrité de l'épithélium en up-régulant des

gènes impliqués dans la translocation des jonctions serrées ou le maintien des desmosomes (Di Mauro et al., 2013; Gérard and Bernalier-Donadille, 2007).

L'effet de consolidation de la barrière par les bactéries est également un mécanisme de défense dirigé contre les pathogènes invasifs. En effet, des lactobacilles inhibent l'adhésion épithéliale de *Escherichia Coli* entéropathogène en stimulant la synthèse de mucine, renforçant la barrière protectrice de mucus (Stephani et al., 2011).

Le microbiote exerce donc des effets immunogènes et nutritifs bénéfiques pour l'hôte qui en contrepartie lui apporte l'écosystème nécessaire à son développement. Cette relation se nomme **commensalisme**.

5. Relation hôte-microbiote intestinal

Le microbiote exerce un véritable dialogue avec l'épithélium intestinal sans générer une réaction immunitaire dirigée contre lui. Ce phénomène prend le nom de **tolérance orale** et s'exerce à plusieurs niveaux. (Figure 20)

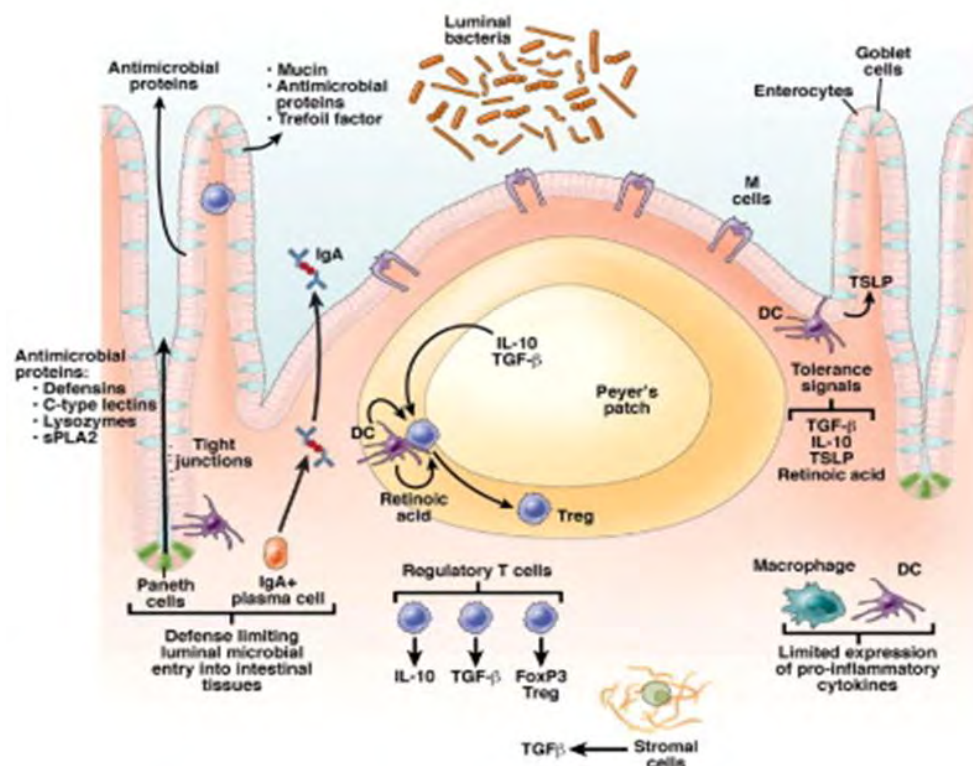


Figure 20 : La tolérance orale
(Abraham and Medzhitov, 2011)

L'épithélium intestinal met en place des systèmes qui font de lui une véritable barrière physique. Le **renouvellement** continu de la barrière épithéliale (tous les 5 jours), la

production de **mucus** par les cellules caliciformes vont limiter la translocation bactérienne et réduire son contact avec les microorganismes (Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

D'autre part, la présence des plaques de Peyers concourt à la régulation de la population microbienne par la **production de peptides antimicrobiens**. Les cellules épithéliales participent à cette modulation par les PRR. La **régulation de l'expression des PRR** permet la mise en place de l'immunotolérance orale. En effet, l'expression de TLR4 (avec son corécepteur MD2) et de TLR2 est diminuée, la localisation de TLR5 est au pôle basolatéral des cellules épithéliales de l'intestin. De plus, les cellules épithéliales de l'intestin mettent en œuvre des molécules inhibitrices de leur TLR (**Tollip**) (Melmed et al., 2003).

Par ailleurs, la tolérance orale sollicite des **populations régulatrices** dans les diverses classes de cellules de l'immunité : les macrophages, les cellules dendritiques, les LB et les LT. Les cellules dendritiques sont des acteurs importants de cette immuno-régulation car elles favorisent la réponse lymphocytaire Tregulatrice par la production de **TGFβ**. Les cellules dendritiques émettent des dendrites trans-épithéliales qui évaluent la composition du microbiote intestinal et produisent à sa rencontre du **rétilnal** (oxydation de la vitamine A), puissant immuno-modulateur (inhibition de IFN γ , IL-4 et IL-21) (Stephani et al., 2011).

Le **microbiote intestinal favorise également la réponse T régulatrice**. Certaines souches de lactobacilles et bifidobactéries déséquilibrent la balance T *helper*/T régulateurs au profit des T régulateurs. Le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* inhibe la réponse Th17 et stimule la sécrétion IL-10. De plus, la présence d'une diversité de *Firmicutes* et de *Faecalibacterium prausnitzii* est associée à une réduction des rechutes des patients MC accompagnée d'une augmentation de la production d'IL-10 par les populations de lymphocytes T (Stephani et al., 2011).

Le microbiote intestinal maintient l'immuno-régulation par la production de butyrate qui *down*-régule la synthèse de certaines cytokines pro-inflammatoires et participe à la protection de la barrière intestinale. De la même manière, des protéases bactériennes inactivent des cytokines pro-inflammatoires en les clivant. C'est le cas de *Porphyromonas gingivalis* qui émet des protéases inhibitrices de l'IL-1 et IL-6.

D'autres bactéries du microbiote exercent leur fonction immuno-régulatrices par la modulation des voies de signalisation cellulaire. Par exemple, la co-incubation de

Salmonella enterica avec *Bacteroides thetaiotaomicron* a montré que *Bactéroides thetaiotaomicron* peut empêcher la translocation de NF-κB induite par *Salmonella enterica* réduisant ainsi l'inflammation intestinale (Round et al., 2010; Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

La pérennité du commensalisme requiert le développement d'une tolérance immune de l'hôte à la flore commensale. Cet équilibre peut être rompu et donner lieu à l'émergence de pathologies.

6. Microbiote intestinal et pathologies (hors MICI)

L'avancée de nos connaissances sur le microbiote intestinal a permis de l'identifier comme un facteur responsable de nombreuses pathologies digestives et extra-digestives. Elles sont le plus souvent caractérisées par une dysbiose.

6.1 Pathologies digestives

6.1.1 Les diarrhées infectieuses et post-antibiotiques

Les **diarrhées infectieuses** sont la conséquence d'une dysbiose, reflet de modifications de l'écosystème intestinal. Elles résultent d'une augmentation des bactéries aérobies qui se généralise à l'ensemble de l'intestin. Elles conduisent à un afflux d'eau et de sels, et une perturbation de la motricité à l'origine de la diarrhée. Les bactéries aérobies sont des colonisateurs naturels du côlon droit, niche écologique propice à leur développement. L'infection intestinale liée à un pathogène extérieur est régie par une rupture de la barrière protectrice établie par la flore (Joly et al., 2007).

La **pullulation du grêle** est induite par une colonisation bactérienne importante d'une partie ou de la totalité de l'intestin grêle associée à une malabsorption. Elle se caractérise par des diarrhées, un excès de gaz et des douleurs abdominales liés à une altération du métabolisme des nutriments parfois prématurée (Marteau, 2013).

Les **diarrhées post-antibiotiques** sont de plusieurs types : diarrhée simple, colite hémorragique ou colite pseudomembraneuse. Le microbiote intestinal est dans ce cas déséquilibré et les mécanismes de compétition entre microorganismes, bénéfiques dans la limitation de certaines souches délétères pour l'hôte, rompus. Ces phénomènes sont liés à une interruption de la multiplication bactérienne par l'antibiothérapie ou une

éradication transitoire des bactéries commensales. Les micro-organismes des diarrhées post-antibiotiques rencontrés sont *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Clostridium perfringens* type A, *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella oxytoca*.

La diminution des bactéries anaérobies induit des désordres métaboliques tels que l'augmentation de la pression osmotique impliquant des diarrhées osmotiques, la diminution de l'absorption des électrolytes et des acides biliaires favorisant une diarrhée sécrétoire cholérétique.

La production de toxine A et B dans le cadre des colites pseudomembraneuses générée par *Clostridium difficile* affecte lourdement la paroi épithéliale intestinale et mène à une inflammation locale aiguë (Joly et al., 2007).

6.1.2 Syndrome du grêle court

C'est le syndrome de la complication de la résection de l'intestin grêle (longueur restante entre 1m50-2m d'intestin). Le microbiote intestinal doit s'adapter à l'absence d'une partie de l'intestin : diminution du transit intestinal, baisse de l'absorption des nutriments. La flore intestinale est moins diverse et une dysbiose survient. Ces modifications du microbiote limitent le métabolisme des lipides, glucides, et protéines, et peuvent conduire à des encéphalopathies lactiques. Cette complication résulte de l'élévation de micro-organismes acidorésistants *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus fermenti* producteurs d'acide lactique, qui en excès devient toxique pour le cerveau (Joly et al., 2007).

6.1.3 Le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable se caractérise par des douleurs viscérales aiguës voire insomniantes accompagnées de troubles de la motilité. L'implication du microbiote intestinal a été suspectée dans cette pathologie du fait de sa survenue brutale au décours d'une gastroentérite ou d'une antibiothérapie. L'efficacité des probiotiques et de certains antibiotiques sur ce syndrome semble suggérer un rôle du microbiote dans sa physiopathologie (colonisation du grêle importante, anomalie de fermentation, protéases bactériennes). D'autre part des études de métagénomique ont identifié une dysbiose chez les patients avec par exemple une diminution des *Lactobacillus*, une

augmentation des *Veillonella spp*, *Ruminococcus productus* (Joly et al., 2007; Salonen et al., 2010).

6.1.4 Les cancers digestifs

Le microbiote a sa part de responsabilité dans la survenue de cancers digestifs. Il a été observé des différences dans la composition de microbiote entre des sujets atteints de cancers coliques et la population saine (Marteau, 2013).

D'autre part, riches sont les données impliquant le microbiote intestinal dans la cancérogénèse. On peut citer l'exemple de la *Cytolethal distending toxin* ou toxine CDT produites par de nombreuses espèces bactériennes de notre microbiote (*Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Helicobacter pylori*). Elle induit des dommages à l'ADN et une inflammation locale chronique probablement responsable de la survenue de cancers colorectaux ou hépatiques (Guerra et al., 2011).

D'autre part, le métabolisme des nutriments par le microbiote produit des métabolites (p-cresol, sulfure) toxiques pour l'épithélium colique et potentiellement carcinogènes (Rajilic-Stojanovic, 2013).

6.2 Pathologies extradiigestives

De façon plus surprenante le microbiote intestinal est impliqué dans de nombreuses pathologies extradiigestives. Les **maladies métaboliques** sont les premières concernées (**Figure 21**).

Diabète de type II, obésité, stéatose hépatique sont des syndromes métaboliques caractérisés par une dysbiose. En effet, le microbiote des sujets obèses est peu diversifié et présente une baisse du ratio *Bacteroides/Firmicutes*, et une diminution du nombre de bactéries anti-inflammatoires (*Faecalibacterium prausnitzii*). Le microbiote des patients diabétiques montre une réduction quantitative du *phylum Firmicutes* et du genre *Clostridium*, et un déséquilibre du ratio *Bacteroides/Firmicutes* corrélé à la concentration plasmatique de glucose. La dysbiose qui qualifie la stéatose hépatique alcoolique se traduit par une réduction importante de la variété et du nombre de *Lactobacilli* et d'une baisse quantitative des *Bacteroides*, *Proteobacteria* et *Fusobacteria* (Burcelin et al., 2011; Hartmann et al., 2012).

Les maladies métaboliques sont caractérisées par une **inflammation à bas bruit**. De nombreuses données sur l'animal font le lien entre endotoxémie et maladies métaboliques. En effet, des souris soumises à un régime riche en graisse, ou à une

consommation d'alcool voient leur concentration plasmatique de LPS augmenter. Une concentration élevée en LPS conduit à une inflammation des tissus adipeux, hépatique et musculaire. L'inflammation tissulaire peut être réduite par une prise d'antibiotique ou ineffective dans les modèles de souris déletées de TLR4. De plus, les patients obèses ont une concentration plasmatique de LPS plus élevée que leurs contrôles. Elle est directement corrélée au volume de graisse intra-abdominale et aux valeurs de l'hémoglobine glyquée (Hb1ac) (Burcelin et al., 2011; Troseid et al., 2013).

Par ailleurs, le microbiote intestinal semble impliqué dans la survenue de **désordres cardiovasculaires**. En effet, une signature microbienne est observée dans 50% des plaques d'athérosclérose des sujets. De plus, leurs complications sont fréquemment corrélées à une augmentation de triméthylamine N-oxyde produit par le métabolisme du microbiote. Une endotoxémie au LPS élevée semble être liée à la survenue de problèmes vasculaires (Burcelin et al., 2011).

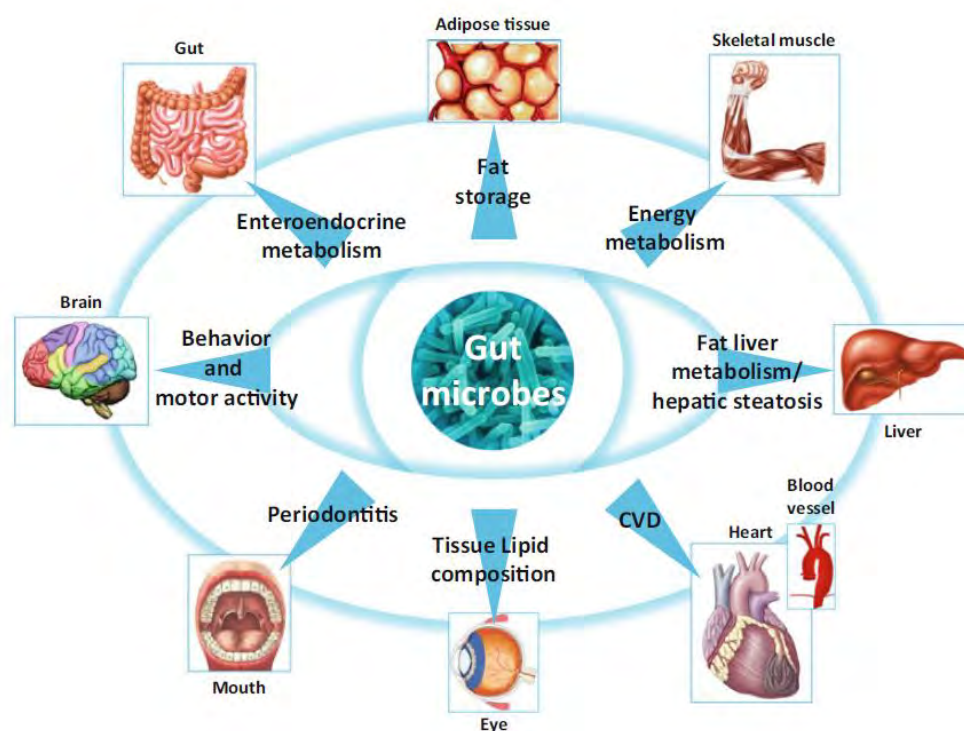


Figure 21 : Maladies métaboliques et microbiote intestinal (Burcelin et al., 2011)

La **parodontite** est une inflammation chronique du parodonte¹⁴ dirigée contre le microbiote buccal et induite par des pathogènes Gram -. Certaines données font état d'un lien entre obésité et « paro-pathogènes ». En effet, ces derniers seraient probablement associés à des variations de la concentration en LPS plasmatique corrélée à une augmentation de la translocation bactérienne de la bouche vers la circulation sanguine. Le LPS relargué par ces microorganismes dans la circulation générale prend pour cible le cœur, le foie, les muscles squelettiques ou encore le tissu adipeux. Il en résulte un syndrome métabolique. La prise d'antibiotiques dirigés contre ces pathogènes met l'accent sur la valeur de cette théorie car elle améliore le contrôle métabolique des patients diabétiques.

La survenue de cet ensemble de pathologies serait donc la conséquence des fonctions métaboliques et inflammatoires du microbiote intestinal (Burcelin et al., 2011).

Enfin, un impact du microbiote intestinal est suspecté dans l'apparition de maladies allergiques telles que **l'eczéma ou l'asthme**. En effet, les sujets allergiques présentent une dysbiose qui se décrit par une augmentation intestinale de *Clostridium difficile* et une baisse des *Bacteroides*, *Lactobacilli* et *Bifidobacteria*. L'amélioration des conditions sanitaires influe également sur ces problèmes. Leur recrudescence pourrait s'expliquer par une baisse de l'exposition aux microorganismes en particulier à des stades précoces de la vie (Ly et al., 2011).

¹⁴ Ensemble des structures qui assurent la fixation et le soutien de la dent sur les maxillaires (gencives, cément par exemple)

La composition du microbiote intestinal définit chaque individu depuis sa naissance. Ses caractéristiques sont partagées par des groupes de populations exposés à différents facteurs environnementaux (conditions d'hygiène, alimentation, infection) qui concourent à ses variations.

Une véritable relation de commensalisme s'instaure entre l'hôte et son microbiote intestinal : l'hôte lui procurant l'environnement et les substrats nécessaires à son développement et le microbiote exerçant des fonctions physiologiques bénéfiques à la santé de l'hôte (digestion, immunité). Ces liens solides font du microbiote intestinal un organe à part entière. Mais comme tout organe, ce dernier peut s'altérer et devenir pathologique.

En effet, le rôle du microbiote intestinal est aujourd'hui reconnu ou suspecté dans de nombreuses maladies digestives et extra-digestives. Il influence la physiopathologie et la clinique de ces désordres. C'est pourquoi, son éventuelle implication dans les MICI est abordée et approfondie par les communautés scientifiques et médicales.

III. Place du microbiote intestinal dans les MICI

Les MICI sont des pathologies qui résultent d'une réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale chez des sujets prédisposés génétiquement. En effet, de nombreux arguments convergent en faveur de la responsabilité du microbiote intestinal dans l'induction et l'entretien de l'inflammation observée au cours des MICI comme par exemple, l'apparition d'une MICI au décours d'une infection intestinale ou d'une diarrhée post-antibiotique.

Néanmoins, la chronologie des évènements physiopathologiques impliqués dans ces maladies inflammatoires n'est pas élucidée. Pour le moment, les données actuelles nous permettrons seulement d'établir le constat d'un éventuel lien entre microbiote et MICI.

1. Place du microbiote intestinal dans le phénotype des MICI : un faisceau de présomptions

1.1 Les preuves expérimentales de l'implication du microbiote intestinal dans les MICI

L'étude de **modèles animaux de colite** ou **gnotobiotiques** témoigne de l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie des MICI.

En effet, les modèles de colite reproduisent une partie des symptômes et des mécanismes physiopathologiques que l'on veut étudier chez l'Homme. Ils concernent des animaux modifiés génétiquement, majoritairement « *knock-out* » (KO) ou des modèles où la colite a été induite soit par des agents chimiques soit par transfert de cellules inflammatoires activées. Le modèle KO pour le gène codant l'IL-10 induit une colite aiguë ou chronique de type transmurale et contribue le plus souvent à l'identification du rôle de chaque intervenant dans la physiopathologie de la colite. Les modèles génétiques de colite ne peuvent pas être utilisés dans l'étude des étiologies des MICI. Le modèle DSS est une colite induite chimiquement dont les caractéristiques phénotypiques se rapprochent plus de la RCH que de la MC. Elle est mise en place par l'ajout de DSS pendant 7 jours dans l'eau des rongeurs lorsque l'on souhaite étudier la colite aiguë. L'induction d'une colite chronique a recours à une alternance eau-DSS. Le microbiote intestinal est impliqué dans la survenue de la colite dans ce modèle car les animaux élevés en milieu stérile ne développent pas de colite. Les modèles immunologiques sont obtenus par transfert de cellules T exprimant fortement CD45

(impliqué dans l'activation lymphocytaire) à des souris SCID¹⁵. Ils donnent lieu à une colite th1 et transmurale proche de la MC. Ce modèle est utilisé le plus souvent pour étudier le rôle des lymphocytes T dans la physiopathologie des MICI notamment les phénomènes de rupture de la tolérance à la flore commensale (Pizarro et al., 2003).

D'autre part, les modèles gnotobiotiques sont utilisés pour étudier le microbiote intestinal. Il s'agit d'animaux axéniques conditionnés en milieu stérile auxquels on inocule des bactéries connues ou une flore complexe issue d'un échantillon de matières fécales. Les animaux gnotobiotiques permettent : (1) d'étudier les liens entre le microbiote intestinal et l'hôte d'autant plus lorsque la flore inoculée est connue, (2) d'évaluer les effets d'un régime alimentaire, de toxiques ou de souches bactériennes sur le microbiote intestinal inoculé, particulièrement sur le microbiote humain.

L'ensemble des modèles permet d'évaluer l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie des MICI mais trouve ses limites car la physiologie intestinale du rongeur est différente de celle de l'homme (Cinquin, 2005).

Le microbiote intestinal est dans un grand nombre de ces modèles nécessaire à l'induction de la colite (DSS, KO pour le gène de l'IL-2 et IL-10). Les études sur les animaux gnotobiotiques ont mis en évidence un lien entre phénotype de l'entérocolite et espèce bactérienne inoculée (localisation de l'inflammation, sécrétion cytokinique). Par exemple, les souris KO pour le gène de l'IL-10 inoculées avec *Escherichia coli* développent une colite proximale et avec *Enterococcus faecalis* une colite distale.

Enfin, ces études ont mené à l'émergence du concept de **flore colitogène**. En effet, l'inoculation d'une flore intestinale d'un animal souffrant d'une colite à un animal sain transmet l'inflammation intestinale à l'animal receveur. Par exemple, les souris KO pour le gène codant l'IL-22 présentent une réduction de la sécrétion de certains peptides antimicrobiens et produisent peu de mucus. Ces caractéristiques rendent ces souris très sensibles à la colite induite par du DSS. Leur microbiote intestinal est différent de celui des souris saines. L'inoculation de la flore fécale des souris KO pour le gène codant l'IL-22 à des souris saines accroît la sensibilité au DSS de ces dernières. Un modèle de colite de type RCH (souris TRUC) peut transmettre l'inflammation intestinale à des souris sauvages (Seksik, 2010; Zenewicz et al., 2013).

¹⁵ Souris immunodéficientes

1.2 Implication du microbiote dans la clinique des MICI

Les MICI sont préférentiellement présents dans le côlon et l'iléon distal, zones où se trouve la plus forte concentration de microorganisme du corps. Elles sont caractérisées par une augmentation de la colonisation de la muqueuse des microorganismes intestinaux.

D'autre part, la preuve clinique qui implique le microbiote intestinale dans les MICI tient dans la **sérologie des patients**. En effet, les patients MICI ont des lymphocytes immuno-réactifs dirigés contre de nombreuses espèces bactériennes et fongiques. 50% des patients MC ont une sérologie positive pour *Escherichia coli* (OmpC), *Pseudomonas fluorescens* (I2), *Clostridium spp*, *Roseburia*, *Thermotoga*, *Butyvirio* (CBir1), *Saccharomyces cerevisiae* ou *Candida albicans* (pASCA). 80% de ces patients ont une sérologie positive pour ces microorganismes corrélée à la sévérité de leur pathologie. Les patients RCH développent des auto-anticorps dirigés contre les protéases des PNN et monocytes : les pANCA. Ces anticorps particuliers réagissent également contre les bactéries entériques (Kuna, 2013; Sartor, 2008).

De plus, les rechutes post-opératoires plaident en la faveur de l'implication du microbiote de l'intestin dans les MICI. En effet, une résection de l'iléon terminal avec iléostomie n'engendre pas de risque de rechute par rapport à la création d'une anastomose entre les parties saines (continuité digestive) (Seksik, 2010).

1.3 Microbiote intestinal et facteur de risque des MICI

Les analyses d'association pangénomiques aux MICI ont donné lieu à l'identification d'un grand nombre de polymorphismes génétiques associés à ces maladies. Parmi eux, un grand nombre de gènes sont **impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des micro-organismes**.

nod2/card15 code pour un PRR qui reconnaît de nombreuses bactéries. Il est aujourd'hui considéré comme un gène de prédisposition à la MC. *Atg16l* est un gène qui code pour une protéine d'un complexe impliqué dans l'autophagie, donc la clairance de certains microorganismes. *il-23r* code pour le récepteur de l'IL-23, cytokine ayant un rôle dans la différenciation du profil Th17 en lien avec une fonction antifongique et antibactérienne.

De plus, les mutations des protéines NOD2/CARD15 et ATG16L sont associées à un déficit en défensines, peptides antimicrobiens (Seksik, 2010).

D'autre part, certains facteurs environnementaux suspectés dans les MICI sont des facteurs impliqués dans la variation du microbiote intestinal : alimentation, antibiotiques ou encore les conditions d'hygiène. Ceci renforce l'hypothèse d'un lien entre MICI et microbiote intestinal et d'autant plus entre dysbiose et MICI.

1.4 La dysbiose associée aux MICI

L'étude de la composition du microbiote des patients MICI fait apparaître une dysbiose. En effet, de nombreuses données font état de variation des différents *phyla* bactériens au sein du microbiote associé à la muqueuse et du microbiote fécal des malades. Un lien entre dysbiose et MICI est donc envisagé (**Figure 22**).

Premièrement, **les patients MICI ont une augmentation de la concentration bactérienne dans l'intestin** par rapport aux patients sains. Cette élévation est localisée et peut diverger selon que le patient considéré est atteint de RCH ou de MC. Les patients MICI ont une concentration bactérienne importante qui se distribue essentiellement dans **l'iléon**. Elle est également élevée dans le caecum et le rectum des patients atteints de MC (Kaur et al., 2011).

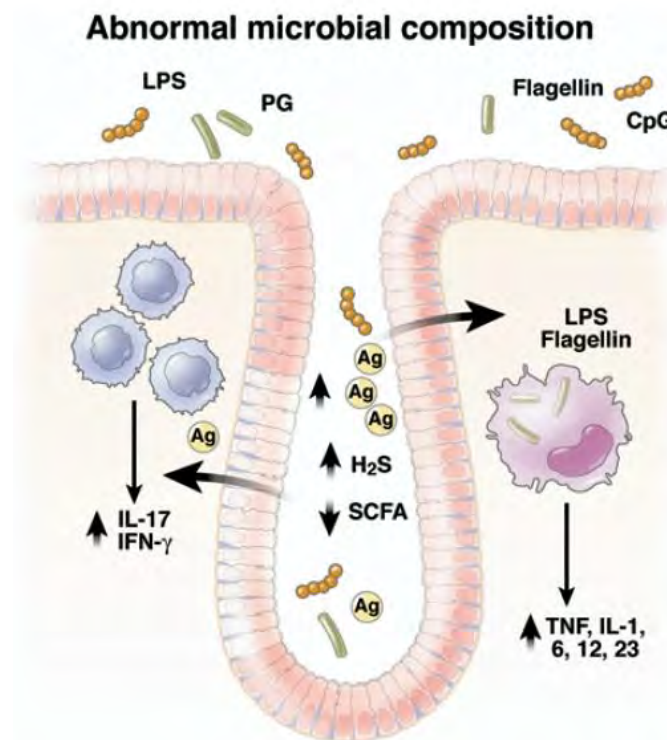


Figure 22 : Mécanisme général proposé pour l'implication d'une dysbiose dans la physiopathologie des MICI
(Sartor, 2008) SCFA=AGCC

La dysbiose microbiote donne lieu à des perturbations métaboliques avec la réduction de produits immuno-régulateurs et protecteurs pour la barrière intestinale (acides gras chaîne courte). L'augmentation du taux de bactéries est corrélé à un taux élevé d'antigènes à la surface de la barrière épithéliale intestinale probablement à l'origine d'une stimulation excessive de l'immunité intestinale.

D'autre part, la **redistribution du microbiote intestinal** chez les malades est également visible au niveau tissulaire avec une colonisation importante des cryptes intestinales et une augmentation de la présence bactérienne au sein de la muqueuse. Une altération de l'occupation du mucus par les lactobacilles et les bifidobactéries est notamment observée au cours de la RCH (Seksik, 2010; Vigsnaes et al., 2013).

Deuxièmement, la variation de la composition du microbiote (associé à la muqueuse et fécal) des patients MICI s'accompagne d'une **baisse de la biodiversité** de nombreux *phyla* souvent d'autant plus prononcée dans les zones inflammatoires de l'intestin.

En effet, la composition du microbiote fécale des patients MC présente 30% de **bactéries inhabituelles**, une réduction de la diversité des *Firmicutes* importante (dont le groupe *Clostridium leptum* comprenant *Faecalibacterium prausnitzii*), une diminution des *Bifidobacteria* et *Lactobacilli* et une augmentation des *Enterobacter*. Le microbiote associé à la muqueuse des patients MC présente aussi une dysbiose. Elle n'est néanmoins pas localisée chez ces malades car elle concerne aussi bien les zones inflammatoires que les zones non inflammatoires. Le microbiote intestinal des patients MC est caractérisé par une baisse de la biodiversité globale des espèces qui le compose avec une réduction du *phylum* des *Firmicutes* (réduction importante du sous-groupe des *Lachnospiraceae* dans la région iléo-colique et une réduction prononcée de *Faecalibacterium prausnitzii* pour 53% des patients MC), une augmentation de la colonisation iléale par les entérobactéries dont des *Escherichia coli* entero-adhérentes (concerne 36,4% des patients MC) et rectocolique par les souches *Escherichia coli* virulentes des groupe B2+D (Seksik, 2010).

Par ailleurs, les patients MC ayant subi une résection iléale et en rechute malgré cela, ont une composition du microbiote intestinal différente de celle des patients en rémission. Elle est décrite par une faible abondance de *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae* et une augmentation des *Rhodobacteriaceae* et des *Protéobacteria*. Le microbiote des patients en rémission devient proche de celui des patients contrôles. De plus, les malades en rechute ont un **microbiote intestinal très instable dans le temps**. La sévérité de la dysbiose et son instabilité permettrait donc d'établir un pronostic post-chirurgical de l'évolution de la MC (Dey et al., 2013).

Une dysbiose caractérise également le microbiote fécal et le microbiote associé à la muqueuse des patients RCH. Comme le microbiote fécal des patients MC, celui des patients RCH est colonisé par des bactéries inhabituelles. La dysbiose concerne une diminution des *Firmicutes* du groupe *Clostridium coccoïdes* et des *Lactobacilli* lors d'une RCH en phase active parallèlement à une augmentation des entérobactéries de type *Escherichia coli* entéroadhérantes. La dysbiose observée dans le microbiote associé à la muqueuse concerne les zones inflammatoires de l'intestin des patients RCH. On parle d'une **dysbiose localisée**. Elle est associée à une diminution des *Bifidobacteria* en phase active et quiescente, une réduction des *Firmicutes* touchant le groupe *Clostridium coccoïdes* et une augmentation des entérobactéries *Escherichia coli* B2+D pathogènes (Seksik, 2010). Le microbiote des patients RCH en rechute est différent du microbiote des patients en rémission. En effet, il y a disparition de certaines souches de *Lactobacilli* dans leur microbiote fécal (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus manihotivorans*, *Lactobacillus pediococcus acidilactici*) et une réduction plus importante de la colonisation intestinale de *Faecalobacterium prausnitzii* par rapport aux sujets en rémission (Bullock et al., 2004; Varela et al., 2013; Vigsnaes et al., 2013).

D'autre part, la dysbiose peut également s'apprécier par la mesure des **fonctions métaboliques** exercées par le microbiote intestinal. Le métabolisme des patients RCH en rémission est proche de celui des patients sains. Ce qui n'est pas le cas de celui des patients RCH en rechute qui ont un appauvrissement intestinal en AGCC prononcé pour le butyrate et l'acétate.

En effet, un certain nombre de bactéries productrices de butyrate (*Faecalobacterium prausnitzii*, *Roseburia spp*, groupe des *Clostridium leptum*) sont diminuées au cours de la RCH, et d'autant plus dans le microbiote des patients en rechute. La production d'acétate induit une diminution du pH de l'intestin. Il est généré par *Bifidobacterium longum*. Mais la diminution de la concentration intestinale d'acétate ne semble pas corrélée à leur nombre. D'autres voies métaboliques sont altérées chez les sujets RCH en rechute : métabolisme des acides biliaires ou encore de la phénylalanine. Une augmentation de la concentration en *Eubacterium* et *Clostridiaceae* est observée dans le microbiote luminal et peut être corrélée à l'augmentation de la concentration colique d'acide desoxycholique (acide biliaire secondaire). L'accumulation de ce composé devient toxique pour le côlon. Le métabolisme des acides aminés aromatiques induit un

relargage de phénol. La production de phénols associée à la RCH implique l'intervention de nombreuses bactéries des genres *Clostridium* et *Bacteroides*. L'augmentation de *Clostridium* dans le microbiote intestinal de patients RCH pourrait être impliquée dans la toxicité intestinale des phénols (Machiels et al., 2013; Vigsnaes et al., 2013).

De plus, les variations de quantité de certaines souches bactériennes semblent liées à la sévérité de la MICI. C'est le cas de la réduction de *Roseburia hominis* et *Faecalobacterium prausnitzii* inversement corrélée à la sévérité de la maladie (Machiels et al., 2013).

Enfin, les modifications métaboliques peuvent se répercuter sur l'ensemble des espèces du microbiote intestinal (modifications de pH, appauvrissement ou excès de substrats), par exemple la baisse des bactéries productrices de butyrate *Clostridium coccooides* dans le mucus des patients RCH en rechute. En effet, il y a un lien métabolique entre les bactéries productrices de lactates (*Lactobacilli*) et *Clostridium coccooides*. *Clostridium coccooides* est une souche qui réutilise le lactate pour produire du butyrate, sa baisse peut donner lieu à un ré-équilibre de l'homéostasie du microbiote qui va impliquer une baisse des *Lactobacilli* au profit des *Roseburia* (normalement réduite en présence de lactate) (Vigsnaes et al., 2013).

Une modification de la composition, de la quantité et de la biodiversité du microbiote est largement observée et étudiée au cours des MICI. Néanmoins l'état des connaissances actuelles ne nous permet pas d'établir un lien de causalité direct entre l'inflammation intestinale caractéristique des MICI et la dysbiose. En effet, **aucune corrélation n'a pu être établie entre dysbiose et survenue de l'inflammation intestinale** et inversement. D'autre part, les études du microbiote intestinal des patients se heurtent à de nombreuses limites notamment en termes de facteurs de variations extrinsèques et intrinsèques qui peuvent eux-mêmes influencer transitoirement la flore des échantillons étudiés.

1.5 Les microorganismes candidats

L'intervention de pathogènes ou l'émergence de communautés délétères à l'homéostasie intestinale mais présentes au sein de notre microbiote semble être une hypothèse plausible pour le déclenchement et l'entretien de l'inflammation observée au cours des MICI. D'une part, car ces pathologies surviennent fréquemment suite à des épisodes de gastroentérites ou de diarrhées post-antibiotiques. Par exemple, *Clostridium difficile*

induit une réactivation d'une MC quiescente et provoque des lésions épithéliales *in vitro*. Et d'autre part, la physiopathologie de certaines infections intestinales se rapproche de celle des MICI (sécrétion cytokinique, augmentation du taux de bactéries dans la muqueuse, altération de la phagocytose, induction d'une réponse innée) (Sartor, 2008) (Figure 23).

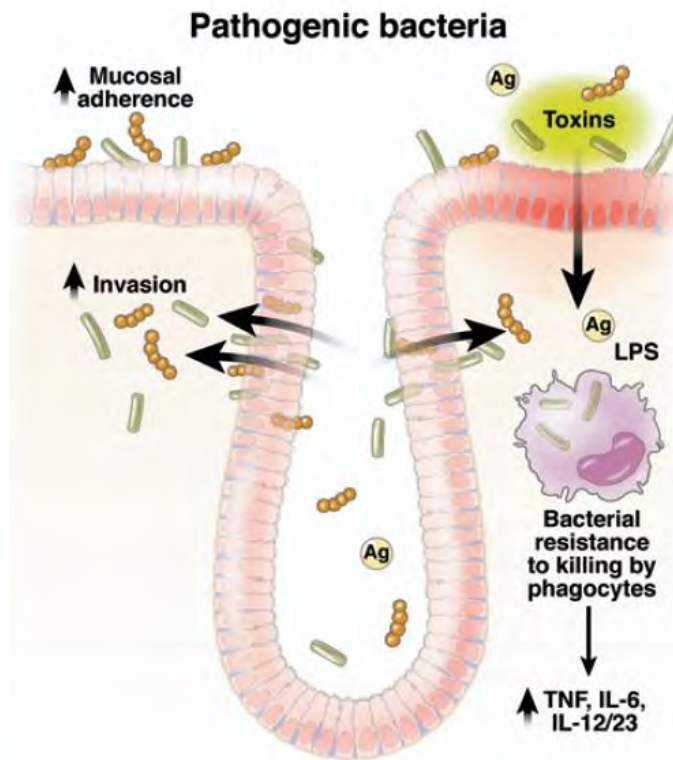


Figure 23: Mécanisme général proposé dans l'implication d'agents pathogènes dans la physiopathologie des MICI

(Sartor, 2008) Les microorganismes mettent en place des dispositifs pour favoriser l'invasion et leur survie dans la muqueuse intestinale (facteurs de virulence, toxines). Ce phénomène participe à une réponse inflammatoire de l'hôte (production de cytokines, phagocytose, stimulation de l'immunité acquise) probablement à l'origine de l'état inflammatoire intestinal observé au cours des MICI.

***Mycobacterium paratuberculosis* (MAP)** fait partie des microorganismes suspectés dans les MICI. Il s'agit de l'agent pathogène retrouvé dans la maladie de Johne qui touche le bétail. En effet, MAP se retrouve dans notre alimentation dont la viande et les produits laitiers car elle résiste à des conditions extrêmes telles que la pasteurisation. Chez les bovins, l'infection à MAP est caractérisée par une phase de latence qui implique la mise en place d'une immunité protectrice. La rupture de cette immunité protectrice a un retentissement clinique chez les bovins. Leur ressemblance clinique, histologique (inflammation intestinale caractérisée par des granulomes) et l'isolement de MAP chez des patients MC dans les années 1980 a donné lieu à l'hypothèse d'un éventuel lien entre

MAP et MC. La détection de séquence d'insertion IS900 de MAP par PCR a été positive pour 52% des résections de patients MC, 2% des patients RCH et 5% des patients contrôles. Des techniques de détection différentes ont pu confirmer ces résultats (28 études concernées) (Feller et al., 2007; Sartor, 2005).

Les arguments pour et contre l'hypothèse d'un lien entre MAP et CD sont résumés dans le **tableau 6**.

POUR

- Caractéristiques cliniques et pathologiques similaires entre la MC et la maladie de Johne
- Présence de MAP dans la chaîne alimentaire (lait et viande) et dans l'eau de boisson
- Détection de MAP dans les biopsies de patients présentant une MC par culture et PCR
- Culture positive de MAP à partir de prélèvements sanguins de patients avec MC
- Augmentation de la réponse sérologique envers MAP au cours de la MC
- Détection de MAP par culture et PCR dans le lait maternel
- Evolution de la lymphoadénopathie cervicale en iléite distale chez un patient présentant une infection à MAP

CONTRE

- Evolution et réponse thérapeutique différente entre la MC et la maladie de Johne
 - Pas d'arguments épidémiologiques en faveur du caractère transmissible et infectieux de la MC
 - Pas de preuve d'une transmission de la bactérie entre l'homme et les animaux infectés par MAP
 - Variabilité élevée de la détection de MAP chez les patients présentant une MC
 - Pas de mise en évidence de MAP par marquage immunohistochimique
 - Pas d'aggravation de la MC au cours des traitements immunosuppresseurs ou au cours de l'infection par le VIH
 - Absence de réponse immunitaire cellulaire dirigée contre MAP chez des patients présentant une MC
 - Pas de réponse à un traitement quadruple antituberculeux de deux ans dans un essai prospectif contrôlé contre placebo
-

Tableau 6 : Récapitulatif des arguments pour et contre l'implication de MAP dans CD

Tableau issu de Louis and Marteau, 2010

D'autre part, l'IL-23 ayant un impact dans la dynamique de l'inflammation de MC joue un rôle central dans la physiopathologie de l'infection à MAP. L'autophagie est nécessaire à l'inhibition de MAP dans les macrophages infectés. Ce mécanisme est défectueux chez les patients MC ce qui soutient de nouveau l'idée d'un lien entre les deux pathologies. Ces

observations encouragent l'approfondissement du lien entre le MAP et la MC (Davis and Madsen-Bouterse, 2012; Hansen et al., 2010).

Cependant, de nombreux arguments viennent s'opposer à cette relation de causalité. Par exemple, l'utilisation des anti-TNF α sont très efficaces dans la MC mais réactivent une tuberculose latente (Hansen et al., 2010).

Si le lien de causalité entre MAP et MC n'est pas établi il n'est néanmoins pas écarté. En revanche, l'inflammation intestinale est initiée chez des patients MC qui ne présentent pas de MAP. Ce lien de causalité ne pourrait être confirmé que pour un certain profil de patients. Il n'est pas exclu un rôle de MAP dans l'entretien de l'inflammation ou son amplification.

Les échantillons de microbiote, isolés des patients MC (région iléale), se caractérisent par des propriétés d'adhérence cellulaire plus importantes que ceux des contrôles. Cette observation a mené à l'identification **d'*Escherichia coli* adhérent-invasif (AIEC)** dont la souche LF82 dans l'iléon de patients MC. Ces bactéries sont présentes dans l'iléon de 22% des patients MC et 36% l'iléon terminal des malades MC après chirurgie. Un lien éventuel entre MC et les AIEC est donc proposé.

En effet, les bases physiopathologiques de l'infection par AIEC se rapprochent de certaines caractéristiques de l'inflammation intestinale observées lors de la MC (**Figure 24**). AIEC présente des pili qui lui permettent d'adhérer par le biais d'une protéine extracellulaire épithéliale CEACAM6 à l'épithélium de l'intestin. CEACAM6 est surexprimée chez 35% des patients MC et semble être *up*-régulée par les cytokines pro-inflammatoires TNF α , IFN γ (données *in vitro*). Phagocytée par les macrophages, AIEC survie et se réplique dans les vacuoles macrophagiques menant à un relargage important de TNF α . Elle pénètre dans la *lamina propria* par la liaison de sa protéines LPF à la protéine GP2 des cellules M. Cette liaison lui permet aussi de coloniser les plaques de Peyer et déclencher une réponse immune. Sa présence au sein de la *lamina propria* semble également concourir à l'émergence d'ulcérations de l'épithélium.

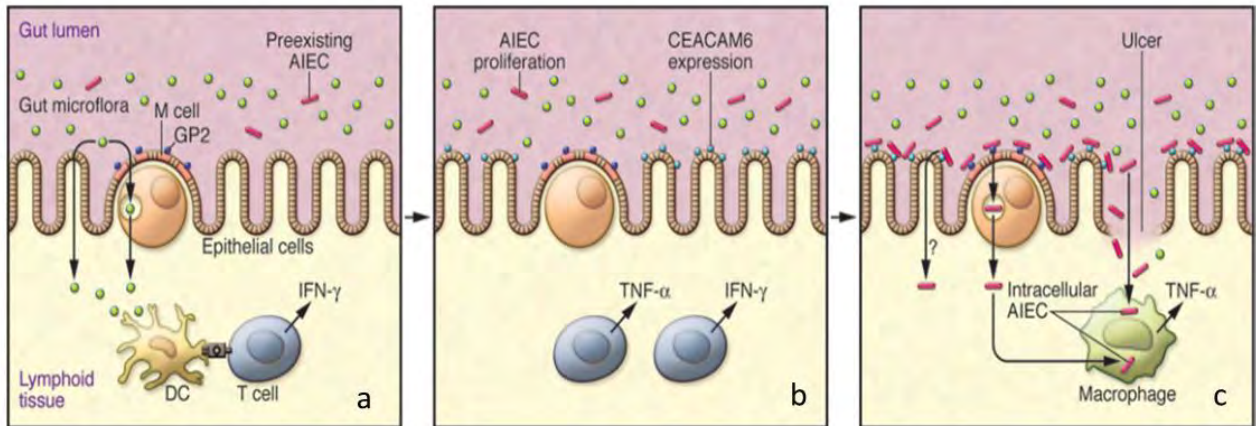


Figure 24 : Hypothèse de l'implication de AIEC dans la physiopathologie de MC (Strober, 2011) (a) présence de AIEC au sein du microbiote des patients MC (b) Prolifération des AIEC et *up*-régulation de l'expression de CEACAM6 à la surface de l'épithélium intestinal, (c) Pénétration des AIEC dans la muqueuse intestinale et phagocytose des AIEC par les macrophages. Relargage de TNF α par les macrophages en réponse à la présence AIEC intra-vacuolaire.

Un lien de causalité entre AIEC et MC n'est donc pas exclu même si certains patients présentent une inflammation intestinale non corrélée à la présence de ce germe. De ce fait, on pourrait supposer que **AIEC serait un agent amplificateur de l'inflammation**, hypothèse renforcée par le fait que CAECAM6 est *up*-régulée par des cytokines pro-inflammatoires, mais aussi du fait de l'altération de la fonction antibactérienne des cellules de Paneth pouvant favoriser l'émergence de tels germes chez les patients MC. En effet, il a été observé une *up*-régulation de CAECAM6 à la surface des cellules épithéliales de patients atteints de MICI (Chermesh and Shamir, 2009; Louis and Marteau, 2010; Stephani et al., 2011; Strober, 2011).

En conclusion, bien que non exclu, le lien de causalité entre MICI et microorganismes pathogènes semble compromis. Il est plus admis une participation de ces germes à l'entretien voire l'amplification de l'inflammation plutôt que sa cause.

2 Place du microbiote intestinal dans la physiopathologie des MICI

2.1 Altération de la barrière épithéliale intestinale

Le microbiote intestinal et le système immunitaire sont responsables de la régulation de la production du mucus et des peptides antimicrobiens. L'atteinte de l'un des deux systèmes peut donc perturber la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale et favoriser la pénétration de microorganismes dans la muqueuse (**Figure 25**).

De nombreux microorganismes pathogènes comme commensaux peuvent mettre en œuvre des structures qui vont perturber la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale.

La présence de flagelle permet aux microorganismes de traverser la barrière de mucus. Elle est aussi impliquée dans l'adhérence aux cellules épithéliales et l'activation du système immunitaire (McGuckin et al., 2011).

L'altération de la perméabilité de la barrière épithéliale au cours des MICI est favorisée par la dégradation de la couche de mucus. En effet, au cours des MICI elle est plus fine et fortement colonisée par des bactéries. Les protéases bactériennes participent à la maturation du mucus. L'activité protéasique est augmentée dans les selles et les résections issues des patients MICI : les protéases de l'hôte et du microbiote intestinal en sont probablement responsables (Bustos et al., 1998). Les **protéases bactériennes** qui composent le mucus ont une activité mucolytique. Lors des MICI, la dysbiose favorise l'émergence d'un grand nombre de *Ruminococcus spp* producteurs de protéases à l'origine de la dégradation du mucus (Steck et al., 2012). Des pathogènes développent également des structures d'invasion qui endommagent le mucus par exemple *Vibrio cholerae* sécrète l'hémagglutinine protéase, aux propriétés mucolytiques.

De plus, certains microorganismes peuvent agir sur la production de mucus. C'est le cas de (1) *Helicobacter pylori* qui réduit l'exocytose des mucines et inhibe les enzymes responsables de la synthèse du mucus, et (2) *Lactobacillus plantarum* qui augmente l'expression de ARNm de MUC2 en réaction à l'attachement d'*Escherichia coli* entéro-pathogène à l'épithélium intestinal (Lievins-Le Moal and Servin, 2006).

La modification de la niche écologique induite par certains pathogènes peut également venir perturber la structure du mucus par exemple, *Helicobacter pylori* modifie le pH et réduit l'élasticité du gel.

L'altération de ce gel de mucus expose l'épithélium à d'autres microorganismes qui n'interagissent pas avec lui dans des conditions physiologiques.

D'autre part, les microorganismes, peuvent contourner la couche de mucus en pénétrant dans la muqueuse *via* les cellules M, peu protégées par cette dernière. C'est le cas de nombreux pathogènes : *Salmonella typhimurium* et rotavirus (McGuckin et al., 2011).

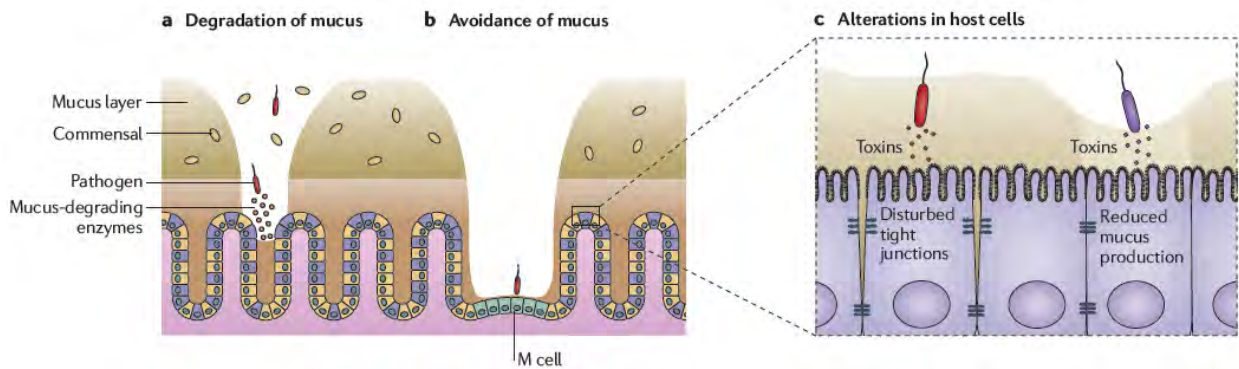


Figure 25 : Altération de la perméabilité de la barrière épithéliale par les microorganismes

(McGuckin et al., 2011)

(a) Dégradation du mucus par des protéases mucolytiques de pathogènes et de la flore commensale, (b) Pénétration de microorganisme par les cellules M, (c) Perturbation de la perméabilité para-cellulaire par l'altération des jonctions serrées et réduction de la production de mucus sous l'action de toxines.

Les protéases bactériennes peuvent altérer la perméabilité para-cellulaire par la dégradation des jonctions intra-épithéliales, c'est le cas de : (1) la fragilysine, toxine de *Bacteroides fragilis* qui dégrade ZO-1 (Obiso et al., 1997) (2) la gelatinase (GelE) d'*Enterococcus faecalis* qui dégrade l'E-cadherine¹⁶ (Steck et al., 2012).

Par ailleurs, la production d'IgA limite l'interaction entre les microorganismes et l'épithélium intestinal en induisant l'agglutination bactérienne, en masquant les systèmes bactériens d'attachement à la muqueuse et en réduisant l'ancrage des bactéries au mucus. Elle est produite en réaction aux microorganismes. Néanmoins, la sécrétion d'IgA est dépendante du microorganisme qui l'induit : les bactéries Gram-négatives telles que les *Bacteroides* vont conduire à une sécrétion d'IgA plus forte que les bactéries Gram + telles que les *Lactobacilli*. La sécrétion IgA va donc provoquer une modification de la flore et une baisse de l'inflammation locale. La diminution des IgA peut donc donner lieu à un profil quantitatif et qualitatif inhabituel de la flore commensale intestinale et participer à l'induction de l'inflammation caractéristique des MICI (Chassaing and Darfeuille-Michaud, 2011; Elson and Cong, 2012)

Enfin, l'apoptose des cellules épithéliales intestinale participe à l'augmentation de la perméabilité de la barrière et peut être favorisée par la présence de toxines qui émanent des microorganismes comme par exemple la toxine A de *Clostridium difficile* et la toxine CDT de *Campylobacter spp*, *Escherichia coli*, ou encore *Salmonella enterica*. Elle peut

¹⁶ Protéine des jonctions adhérentes

également être liée aux métabolites toxiques issus du métabolisme de certains microorganismes telles que des bactéries sulforéductrices (Guerra et al., 2011).

2.2 Stimulation antigénique de la barrière épithéliale intestinale

La clairance des bactéries à la surface de l'épithélium est réduite au cours des MICI. Cette diminution est favorisée par le déficit des peptides antimicrobiens et des anomalies de l'autophagie (clairance des bactéries intracellulaires). En conséquence, la translocation bactérienne au travers de l'épithélium intestinal augmente (**Figure 26**).

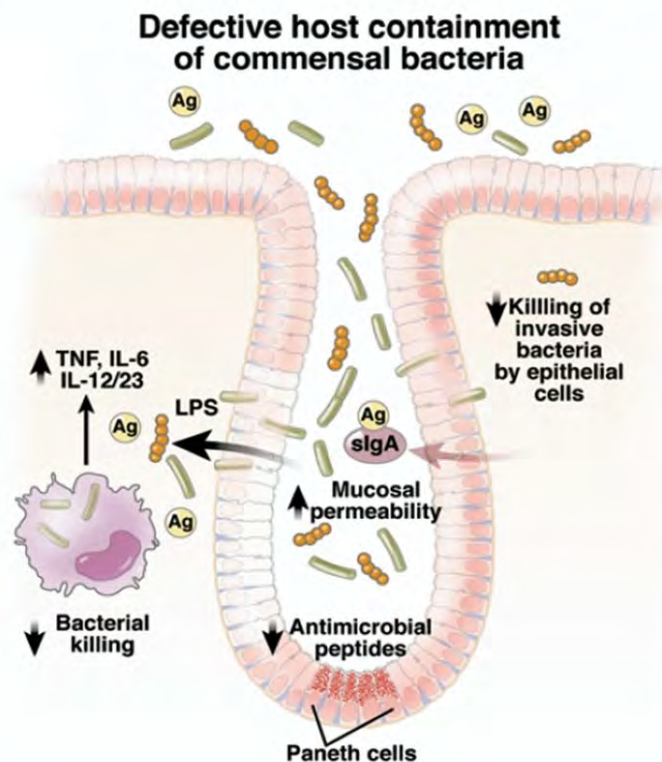


Figure 26 : Altération de la clairance microbienne intestinale

(Sartor, 2008)

L'altération de la clairance du microbiote résulte d'une augmentation de la perméabilité mucosale, d'une diminution des capacités d'autophagie des phagocytes et d'une diminution de la production des peptides antimicrobiens.

Le déficit en peptides antimicrobiens est corrélé à la mutation de la protéine NOD2/CARD15 chez certains patients MC et la mutation protéique ATG16L chez les patients MICI. La baisse de production en α et β -defensines induit une altération de l'élimination de *Bacteroides fragilis*, d'*Escherichia coli* et d'*Enterococcus faecalis*. Le déficit en peptides antimicrobiens modifie donc la composition du microbiote intestinal,

la quantité des microorganismes qui le composent et concourent à une dysbiose (Bevins and Salzman, 2011; Sartor, 2008) (**Figure 27**).

D'autre part, les anomalies de l'autophagie peuvent être concomitantes à des mutations des gènes *atg16l* et *irgm*. Les enzymes de l'autophagie participent avec NOD2 à la réponse immunitaire dirigée à l'encontre des pathogènes intracellulaires tels que *Mycobacterium tuberculosis* ou encore *Streptococcus pyogenes*. NOD2 et l'autophagosome favorisent en effet la présentation des antigènes de ces bactéries aux cellules de l'immunité acquise *via* le Complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II).

La présence d'un grand nombre de mutation liée à la clairance des microorganismes chez les patients MC témoigne d'une capacité d'éradication des microorganismes plus faible pour les patients MC que pour les patients RCH (Chermesh and Shamir, 2009).

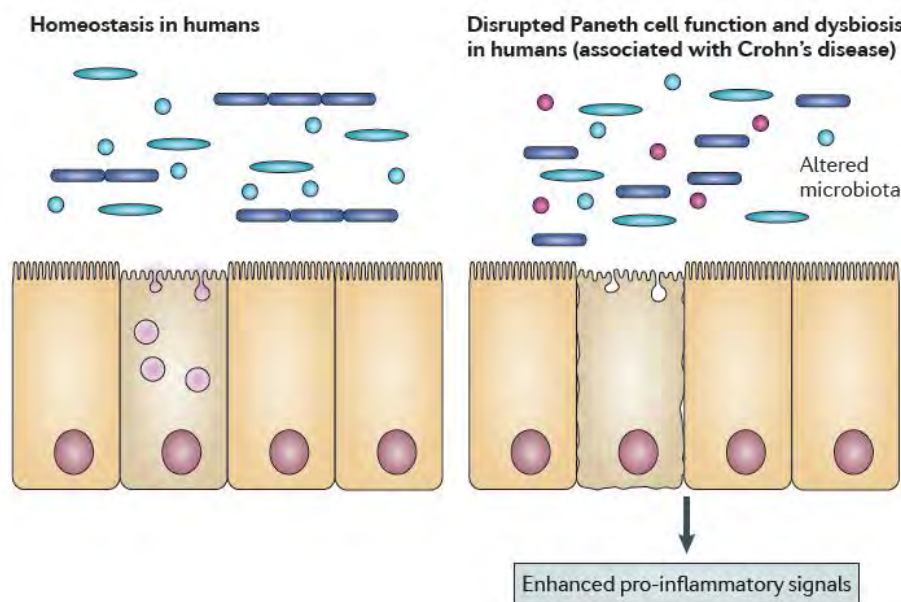


Figure 27 : Lien entre microbiote intestinal et peptides antimicrobiens dans la MC

(Bevins and Salzman, 2011)

La mutation NOD2 induit une altération de l'expression des α -défensines et la mutation de la protéine ATG16L, une altération de l'exocytose des granules contenant des peptides antimicrobiens. L'atteinte de la production et sécrétion des peptides antimicrobiens induit probablement une dysbiose responsable de l'augmentation du signal pro-inflammatoire.

L'épithélium intestinal est donc exposé à une forte quantité de microorganismes et leurs antigènes, parmi eux des composants très immunogènes (**Tableau 6**). Cette masse antigénique stimule les PRR des cellules épithéliales intestinales et concourt à un relargage important de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans le recrutement de cellules de l'immunité innée, acquise et des dommages tissulaires. La surexpression de

certaines PRR par les cellules épithéliales exacerbe l'état inflammatoire de la barrière intestinale (Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

D'autre part, l'augmentation de la quantité d'antigènes des microorganismes trop importante ne permet probablement pas aux PRR de distinguer les antigènes commensaux des antigènes pathogènes. Dans ces conditions, il est possible que l'hôte ait une réponse exacerbée aux antigènes de la flore commensale. La mutation *nod2/card15* peut participer à cette réponse aberrante car elle affecte un PRR.

ANTIGENE	SOURCE	EFFETS	REFERENCE
LPS	Bactéries Gram -	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liaison à <i>lipopolysaccharide binding protein (LBP)</i> 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 +	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 (PGRP)</i> des cellules de Paneth → production de peptides antimicrobiens 	(Abreu et al., 2005; Dziarski, 2003)
Muramyl dipeptides (MDP)¹⁷	Bactéries Gram - et Gram +	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 +	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 +	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)

Tableau 7 : Liste non exhaustive des antigènes de la flore commensal et leurs effets

¹⁷ Composant du peptidoglycane

Par ailleurs, les cellules dendritiques influencent la réponse tolérogène à la flore commensale *via* l'activation des populations B et T régulatrices et la stimulation de la sécrétion IgA par les lymphocytes B dans des conditions physiologiques. Le microbiote intestinal est impliqué dans les fonctions des cellules dendritiques mais les mécanismes de ce dernier ne sont pas élucidés. En effet, les cellules dendritiques des souris axéniques sont moins nombreuses et peu capables d'induire une réponse T, soulignant l'impact du microbiote dans de telles fonctions. De plus, le transfert de cellules dendritiques incubées en présence de *Lactobacillus* réduit l'inflammation MyD88-dépendante de TLR2 ce qui suggère que les composants bactériens peuvent induire une réponse tolérogène à leur rencontre *via* les cellules dendritiques. Une dysbiose pourrait donc modifier la fonction des cellules dendritiques (Round et al., 2010).

2.3 Réponse immunitaire acquise T

Les microorganismes présents dans l'intestin sont une source d'antigènes particuliers appelés **superantigènes**. Les superantigènes activent directement les lymphocytes T sans avoir recours à la machinerie de présentation antigénique des CPA et peuvent à eux seuls être reconnus par un grand nombre de clones T. On parle de reconnaissance oligoclonale. Les bactéries Gram + sont une source importante de superantigènes dont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*. Ces antigènes peuvent prendre part à l'initiation et l'entretien de la réponse inflammatoire d'une pathologie chronique (Tlaskalova-Hogenova et al., 2004).

Par ailleurs, le microbiote intestinal est capable d'**orienter les réponses T** de la muqueuse intestinale (**Figure 28**).

En effet, la réponse Th17 est réduite en cas d'absence de la flore intestinale. Elle peut être induite par *Clostridium coccoïdes* adhérant aux cellules épithéliales à la surface des plaques de Peyers et l'ATP d'origine bactérienne. *Candida albicans* participe à la différenciation Th17 par sa liaison au récepteur Dectin-1¹⁸ à la surface des cellules dendritiques productrices d'IL-23. La liaison du MDP à NOD2 est également impliquée dans la différenciation Th17. L'activation de NOD2 améliore la réponse TLR des cellules dendritiques en favorisant leur libération d'IL-23 et d'IL-1 à l'origine du profil Th17. Le rôle d'IL-23 est primordial à l'induction du profil Th17 et au maintien de l'inflammation

¹⁸ PRR de la famille des Lectines de type C

intestinale chronique. La mutation du récepteur à IL-23 dans les MICI semble donc fournir un argument en faveur d'une dérégulation de ce profil. De plus, l'absence d'IL-23 augmente le risque de contracter une colite à *Citrobacter rodentium*, conséquence de l'altération de la réponse Th17.

Par ailleurs, la présence d'AIEC dans la muqueuse intestinale des patients MC augmente le relargage de TNF α impliqué dans la polarisation du profil Th1. *Citrobacter rodentium* induit également une réponse Th1 colitogène.

La réponse Th2 est souvent orientée par la macrofaune représentée par des parasites. Elle est induite par d'autres cellules que les cellules dendritiques et les macrophages : les PNB. *Trichuris muris* induit la mise en place d'une immunité protectrice qui s'appuie sur la réponse Th2. Les Th2 conduisent à la production de la lymphopoiétine stromale thymique par les cellules épithéliales intestinale qui réduit les Th1. La macrofaune peut donc contribuer à l'homéostasie intestinale dans ces conditions. Cette constatation est mis en exergue par l'efficacité de l'inoculation œufs de *Trichuris suis* à des patients MICI (amélioration de la qualité de vie et de la sévérité de la pathologie).

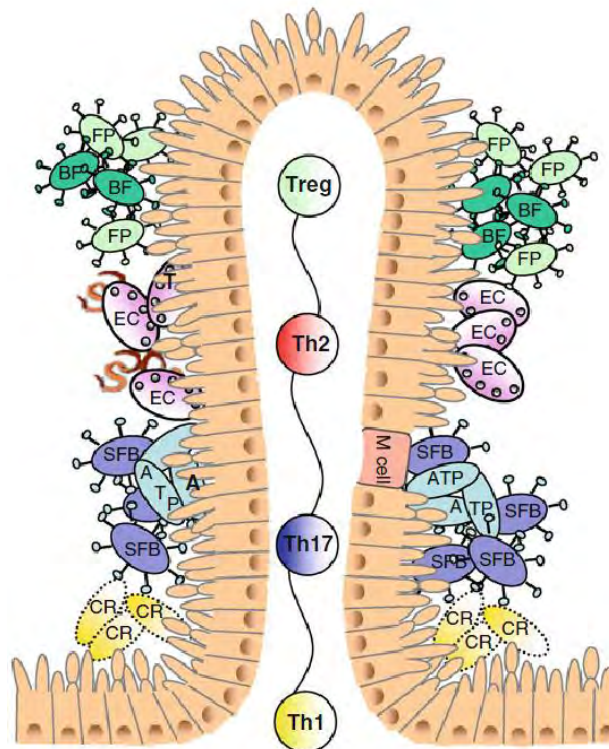


Figure 28 : Le microbiote intestinal oriente la réponse immune T
(Stephani et al., 2011)

SFB : Filaments bactériens de *Clostridium coccoides*, EC : parasite *Encephalitozoon cuniculi*, FP : *Faecalibacterium prausnitzii*, BF : *Bifidobacteria*, T : *trichuris muris*, CR : *Citrobacter rodentium*, ATP : ATP d'origine bactérienne

SFB et ATP sont à l'origine d'une réponse Th17 alors que la réponse Th2 est anti-parasitaire et dirigée contre T. La réponse Th1 est orientée par CR. La présence EC, BF, FP favorisent un profil immuno-régulateur.

Enfin, l'émergence des LT régulateurs est favorisée par le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* connu pour inhiber les Th17 et augmenter la production d'IL-10 par les lymphocytes T. *Faecalibacterium prausnitzii* est une bactérie anti-inflammatoire de notre flore commensale qui limite les rechutes des patients MC *via* l'augmentation de la production d'IL-10 (Stephani et al., 2011).

Lors des MICI, l'immuno-régulation mise en place par le système immunitaire intestinal vis-à-vis des microorganismes est perturbée au profit d'une immuno-stimulation. Les microorganismes envahissent progressivement l'épithélium puis la muqueuse entretenant ainsi la stimulation des cellules immunitaires. La réaction immunitaire est amplifiée et entretenue par des sécrétions de cytokines et de molécules caustiques pour l'épithélium.

2.4 Les complications microbiennes

La flore commensale contribue aux complications locales et systémiques des MICI. Pathogènes et commensaux opportunistes sont augmentés et se répandent lorsque les patients sont sous traitements immunodépresseurs. Les bactéries envahissent les granulomes, les fistules et les ulcères, générant des abcès et diffusent dans la circulation sanguine empruntant la veine porte lorsque les MICI sont actives.

L'état inflammatoire des MICI est exacerbé par des infections virales, bactériennes et parasitaires ; *Clostridium difficile* et le cytomegalovirus (CMV) en sont les plus courantes. *Clostridium difficile* conduit à une colectomie pour 20% des patients infectés et le CMV est corrélé à des formes réfractaires de MICI. 52% des patients atteints de RCH subissent une réactivation de ce virus sous traitement corticoïde ou immunosuppresseur.

D'autre part, l'invasion de la muqueuse ulcérée par les microorganismes mène à un entretien de l'état inflammatoire voire un sepsis et abouti à des complications locales ou systémiques fréquentes. Les microorganismes les plus souvent impliqués dans ces complications sont *Escherichia coli*, *Streptococcus viridans*, *Bacteroides fragilis* et *Enterococcus* spp. L'atteinte des ganglions mésentériques par ces bactéries transloquées est corrélée à des infections post-opératoires. Les facteurs de risques liés aux

complications post-opératoires concernent la prise de corticoïdes, la malnutrition et les abcès/fistules péri-opératoires. De façon surprenante l'infliximab n'augmente pas le risque de ce type de complications (Sartor, 2008).

3 Place du microbiote intestinal dans la prise en charge thérapeutique des MICI et ses perspectives

3.1 Le microbiote intestinal outil de diagnostique

Une sérologie est réalisée dans le cadre du diagnostic des MICI. Elle concerne la **détection de deux types d'anticorps : les anticorps dirigés contre le microbiote intestinal et les auto-anticorps.**

Les anticorps dirigés contre le microbiote regroupent les anti-glycanes, les anti-« *outer membrane porin C* » (anti-OmpC), les anti-I2 et les anti-flagelline (anti-CBir1).

L'anti-glycane le plus courant est l'anti-*Saccharomyces cerevisiae* (anti-ASCA). Il se constitue d'IgG et IgA dirigés contre *Saccharomyces cerevisiae*. D'autres anti-glycanes ont été identifiés récemment, il s'agit des anti-laminaribioside IgG (anti-ALCA), anti-chitobioside IgA (anti-ACCA) et anti-mannobioside IgG (anti-AMCA). Ce sont des composants glucidiques des parois cellulaires des microorganismes (bactéries, levures et champignons), véritables stimulateurs de l'immunité innée. Des IgA anti-glycanes ont également été retrouvés en quantité élevée chez les patients MICI, il s'agit de l'IgA anti-laminarine (Anti-L) et l'IgA anti-chitine (Anti-C). D'une manière générale, les anti-glycanes sont spécifiques de la MC mais leur détection est peu sensible.

Les anti-OmpC sont dirigés contre une protéine de la membrane externe de l'*Escherichia coli*. Leur détection est réalisée dans le cadre de la MC. De la même manière, I2 est une séquence bactérienne exprimée par *Pseudomonas fluorescens* et spécifique de la MC.

Les tests sérologiques des patients MC font état de la présence d'IgG anti-Ompc et d'IgA anti-I2.

La flagelline CBir1 est un antigène commun à de nombreuses bactéries : *Butyvirbio*, *Roseburia*, *Thermotoga* et *Clostridia*. Les patients MC présentent une forte réactivité à cet antigène illustrée par une élévation importante des IgG anti-CBir1.

D'autre part, ces anticorps permettent de distinguer un patient MC d'un patient RCH puisqu'ils sont essentiellement significativement élevés chez les patients MC. Les patients RCH ont une sérologie dominée par des auto-anticorps : anti-ANCA, anti-pancréas exocrine et anti-cellules caliciformes.

La sérologie des anticorps dirigés contre le microbiote intestinal est associée à un phénotype de MC (Kuna, 2013) (**Tableau 7**).

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

Tableau 8 : Association entre les marqueurs sérologiques et le phénotype de la MC

Tableau traduit de Kuna, 2013

Les anti-glycanes sont associés à une fréquence élevée de MC relevant d'une chirurgie abdominale. Ce lien est amplifié à mesure que les anti-glycanes sont diverses et leurs quantités élevées.

La sérologie des anti-glycanes est associée aux variants *nod2/card15*. Selon le degré de positivité et le glycanes considéré, le type de MC sera associé à zéro ou deux variants du gène *nod2/card15* (Li et al., 2008).

Par ailleurs, des sérologies sont différentes selon les pays. En effet, les populations Japonaises, Chinoises et Coréennes atteintes de MC développent une sensibilité aux ASCA moins marquée que les patients MC caucasiens. Par analogie, les anti-ANCA sont moins élevés chez les patients RCH d'origine Asiatiques ou Romaines et plus élevés chez les patients RCH Américano-Mexicains en comparaison à des sérologies obtenues chez des patients RCH caucasiens.

L'étude de ces marqueurs dans des familles à MICI dévoile une sérologie positive pour les anticorps anti-microbiote et autoanticorps chez des sujets affiliés à un patients MICI au premier degré (Kuna, 2013).

3.2 Thérapeutiques et microbiote intestinal

3.2.1 Les probiotiques

3.2.1.1 Notion de probiotiques

Le concept de probiotiques est le fruit des travaux du biologiste russe Elie Metchnikoff en 1965 à l'institut Pasteur de Paris. En effet, il a pour théorie que le côlon de l'Homme renferme des bactéries toxiques pour le système nerveux et système vasculaire qu'il faut éliminer par une « auto-intoxication ». L'auto-intoxication, nouveau concept érigé par Elie Metchnikoff consiste en l'ablation du côlon ou le remplacement des bactéries délétères par des microorganismes qui fermentent les carbohydrates et peu protéolytiques. Pour ce faire, il s'est appuyé sur la consommation de familles paysannes bulgares à l'espérance de vie longue et a proposé un régime enrichi en lait fermenté pour modifier la flore intestinale. La bactérie présente dans ce lait prend le nom de bacille Bulgare.

De nombreuses définitions de probiotiques se succèdent après 1965. La définition de Fuller est validée par la communauté scientifique en 1989 qui considère les probiotiques comme un « **supplément alimentaire microbien vivant qui agit au bénéfice de l'animal hôte en améliorant l'équilibre microbien intestinal** ». Enfin, McFarland distingue en 2000 la notion de probiotiques avec celle des **biothérapeutiques** qu'il définit comme des microorganismes qui ont prouvé leur efficacité sur une pathologie s'appuyant sur des essais cliniques (Ducluzeau, 2002).

3.2.1.2 Mécanisme d'action des probiotiques

a) Devenir du probiotique dans l'organisme

Les probiotiques ne s'implantent pas dans l'organisme mais doivent rester viables et fonctionnels malgré les conditions parfois extrêmes du tube digestif.

En effet notre organisme met en place de nombreux moyens qui s'opposent à la colonisation du tractus digestif par des microorganismes étrangers dont les

probiotiques. La sécrétion d'acide gastrique est la première barrière de sélection dont ils doivent faire face. Il va donc être préféré des microorganismes acido-résistants dans le cadre de l'élaboration de probiotiques. Le déversement d'acides biliaires dans l'intestin ne facilite également pas leur survie en particulier celle des bifidobactéries et des lactobacilles. La présence de peptides antimicrobiens, d'IgA, de protéases au sein du mucus régule la diversité bactérienne dans l'intestin au détriment des microorganismes composant les probiotiques. Enfin, la pression de la flore autochtone limite la survie et empêche l'implantation des probiotiques dans l'intestin (Ducluzeau, 2002; Flourié and Nancey, 2007).

Les études de survie des probiotiques montrent des résultats très hétérogènes. D'une part, les bactéries *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* qui composent le yaourt résistent peu à l'acidité gastrique de l'estomac. On les retrouve en très faible proportion dans le duodénum (1%). *Lactobacillus bulgaricus* est de plus, présent dans l'iléon de seulement ¼ des sujets et à des concentrations relativement faibles de l'ordre de 10^5 - 10^6 ufc/mL.

La souche *Bifidobacterium animalis* DN 173010 dans le lait fermenté Ofilus® a un taux de survie bien supérieur aux bactéries précédentes : 37.5% de *Bifidobacterium animalis* est retrouvé dans l'iléon. L'ingestion quotidienne 10^{11} ufc *Bifidobacterium animalis* sur une durée de 8 jours lui permet d'atteindre des concentrations fécales importantes de l'ordre de 10^8 - 10^9 ufc/g. Ces chiffres régressent lors de l'arrêt de la prise d'Ofilus®, témoignant du caractère **transitoire** des probiotiques.

La souche *Lactobacillus rhamnosus* GG présente également des résultats de survie dans le système digestif des patients très encourageants. En effet, 10^{11} ufc bactéries consommées dans du lait fermenté quotidiennement sont retrouvées à des concentrations de 10^6 ufc/g dans les selles des sujets. Elle est de l'ordre de 10^7 ufc/g de selles lorsqu'elle est ingérée sous forme de lactosérum. Il a été également montré que cette souche pouvait persister 21 jours dans la muqueuse des consommateurs malgré l'arrêt de sa prise.

Enfin, **la quantité de probiotiques retrouvée au sein du tractus digestif va dépendre de la souche, de la dose de microorganismes ingérée, de l'hôte et de l'aliment vecteur employé.** Il est idéalement admis que pour espérer un effet bénéfique sur la santé les concentrations de probiotiques doivent être supérieures à 10^6 ufc/mL dans l'intestin et 10^8 ufc/mL dans le côlon (Flourié and Nancey, 2007).

b) Mécanisme d'action des probiotiques

Les probiotiques ont de nombreux mécanismes d'action (**Figure 29**).

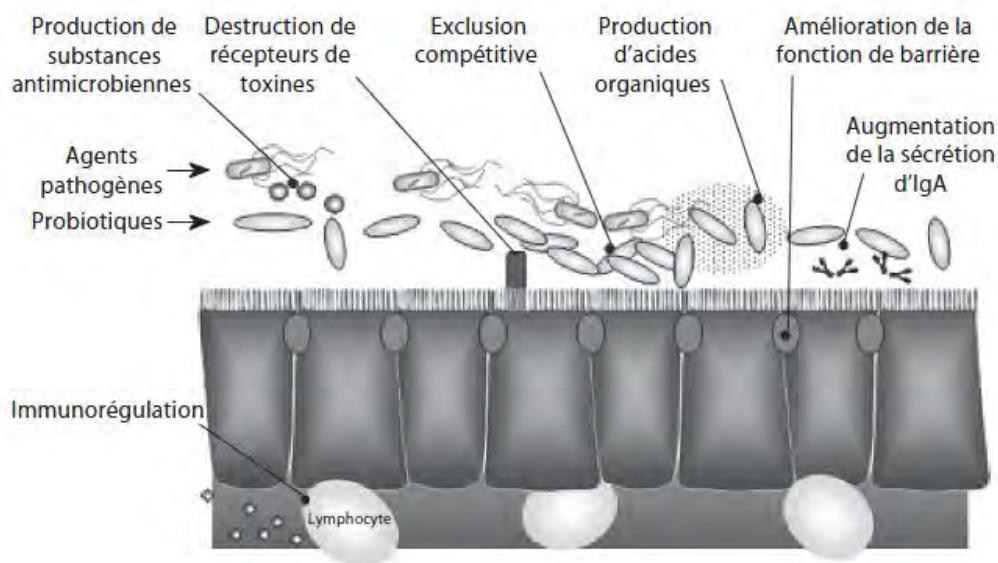


Figure 29 : Récapitulatif du mécanisme d'action des probiotiques
(Chermesh and Shamir, 2009)

Ils agissent sur la lumière intestinale en modifiant les conditions de la niche écologique, la rendant impropre à la colonisation par des microorganismes pathogènes. Le métabolisme des lactobacilles implique la production d'acide lactique, réduisant le pH luminal. L'acidité de la lumière bloque alors la croissance de bactéries Gram - (Chermesh and Shamir, 2009).

De plus, ils exercent une pression de sélection par la production de substances bactéricides (peptides antimicrobiens, protéases). Par exemple, *Saccharmyces boulardii* produit des protéases qui vont éliminer la Toxine A et son récepteur de *Clostridium difficile* (Stephani et al., 2011).

Les probiotiques vont également stimuler l'immunité en induisant la sécrétion d'IgA et de peptides antimicrobiens et par là maintenir l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale. C'est le cas de *Lactobacillus plantarum* qui pallie l'adhésion de pathogènes à l'épithélium intestinal en activant la sécrétion de mucines par les cellules caliciformes. La souche *Escherichia coli* Nissle 1917 inhibe l'adhésion et l'invasion intestinale des AIEC. En effet, des études *in vitro* ont montré que cette souche stimule la sécrétion des β -défensines 2 par les cellules de l'épithélium intestinal. *Lactobacillus rhamnosus* agit, quant à lui, en induisant la sécrétion d'IgA en réponse au rotavirus. De manière générale, la plupart des probiotiques vont protéger la barrière épithéliale intestinale en limitant

l'altération de sa perméabilité après une infection par un entéropathogène. (Heyman, 2006; Stephani et al., 2011).

Paradoxalement, les probiotiques délivrés aux patients atteints de MICI exercent des effets anti-inflammatoires à deux niveaux : (1) orientation de la réponse immune, (2) production de cytokines.

Par exemple, *Bifidobacterium infantis* réduit la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-12 et IFN γ) en réprimant la translocation de NF- κ B dans un modèle de souris KO pour le gène de l'IL-10. De la même manière *Saccharomyces boulardii* inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammation en agissant sur NF- κ B. VSL#3 induit la production d'IL-10 par les cellules dendritiques isolées du sang périphérique et de la muqueuse intestinale, et réprime la réponse Th1 *in vitro* (Sartor, 2004; Seksik, 2007; Stephani et al., 2011).

Certaines bactéries comme *Lactobacillus rhamnosus* GG inhibent la sécrétion de TNF α par les macrophages induite en réaction au LPS. Cet effet est également favorisé par d'autres souches probiotiques telles que *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus*.

Enfin, ils exercent leurs fonctions immuno-modulatrices par le biais de leurs métabolites (AGCC) et leurs PAMPs. En effet, l'ADN bactérien des probiotiques semble avoir une réelle fonction anti-inflammatoire. Il a été montré que VSL#3 exerçait un effet tolérogène *via* l'interaction de son CpG avec TLR9. D'autre part, la présence de D-alanine dans l'acide lipotechoïque des Lactobacilles semble avoir un effet immuno-modulateur. Une faible teneur en D-alanine dans la paroi bactérienne réduit son interaction avec TLR2 et mène à la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (Heyman, 2006).

c) Efficacité des probiotiques dans l'histoire naturelle des MICI

L'efficacité des probiotiques varie en fonction de la souche utilisée et de la situation inflammatoires que l'on veut prendre en charge dans les MICI.

Les résultats d'efficacité clinique les plus convaincants ont concerné la prise de probiotiques dans la **prévention de pochites récidivantes**. En effet, la prise de VSL#3 pendant 9 mois réduit significativement le risque de rechutes (15% de rechute) par rapport à la prise d'un placebo (100% de rechute). Il a donc été proposé dans le cadre de la prévention du risque de rechute chez des patients venant d'être opérés et s'est

également montré d'une grande efficacité (10% des patients sous VSL#3 ont eu une rechute contre 40% sous placebo)

En revanche, même si l'efficacité des probiotiques sur la RCH n'est pas aussi importante que sur la pochite, ces derniers ont leur part d'intérêt dans la prévention des récurrences de cette pathologie. Par exemple, la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 s'est montrée aussi efficace que des faibles doses de 5-ASA dans la prise en charge de la rechute de RCH. D'autre part, il a été montré que VSL#3 est également utile dans la prévention des poussées de RCH sur 1 an pour 75% des patients. Elle atténue la RCH en phase active pour 87% des malades. Le même effet est observé lors de la prise de *Saccharomyces boulardii* sur une période de 4 semaines avec une atténuation de l'activité de la maladie pour 71% des patients (Sartor, 2004; Seksik, 2007).

Par opposition aux précédentes indications, les effets des probiotiques sur la MC sont mitigés car certains n'ont pas été confirmés par des investigations supplémentaires et d'autres ont montré des résultats contradictoires. C'est le cas des études d'efficacité concernant *Lactobacillus rhamnosus* GG et sa capacité de prévention des poussées de MC. Néanmoins, des résultats préliminaires encourageants ont été observés lors de la prise de *Saccharomyces boulardii*. En effet, en complément du 5-ASA, *Saccharomyces boulardii* semble réduire le risque de rechute après une poussée de MC (37.5% de rechute dans le groupe ayant reçu la 5-ASA seule contre 6.25% de rechute dans le groupe traité par 5-ASA et *Saccharomyces boulardii*) (Seksik, 2007).

Les probiotiques sont donc des produits intéressants pour la prise en charge des MICI. D'une part, ils se sont montrés efficaces dans le traitement de la pochite et la RCH et d'autre part, ils présentent pour avantage **l'absence d'effets indésirables**. En plus de réduire l'inflammation, les probiotiques trouvent également leur intérêt dans la symptomatologie digestive car ils accélèrent le transit et réduisent la sensibilité viscérale. Ce sont donc des produits ayant **une balance bénéfice risque très favorable**.

3.2.2 Les prébiotiques

Gibson et Roberfroid ont introduit la notion de prébiotiques dans les années 90 en les définissant comme « **des ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un ou**

d'un nombre limité de groupes bactériens dans le côlon et qui améliorent ainsi la santé de l'hôte » (Chermesh and Shamir, 2009).

Les prébiotiques stimulent la croissance des bifidobactéries et lactobacilles à l'origine d'un effet osmotique dans l'intestin grêle et d'une réduction du pH dans le côlon. Ils sont les conséquences de la production importante d'AGCC par ces bactéries. Les prébiotiques ont donc un impact important dans les paramètres de la niche écologique intestinale (Marteau, 2013).

Les prébiotiques agissent à plusieurs niveaux. Tout d'abord ce sont des produits aux propriétés laxatives qui facilitent l'exonération en augmentant la teneur en eau dans les selles. Ce sont aussi des composés qui participent à l'homéostasie épithéliale en potentialisant le renouvellement de la barrière en particulier lors des lésions de l'épithélium. En outre, les prébiotiques ont pour effet de réduire les risques d'atrophie, de stimuler la réparation épithéliale, d'inhiber une prolifération cellulaire excessive et d'augmenter l'apoptose. De nombreux prébiotiques favorisent la fonction de barrière épithéliale. En effet, les FOS augmentent l'épaisseur du mucus colique en agissant sur l'expression des gènes codant les mucines. Les FOS et l'amidon sont des prébiotiques qui induisent une production importante de butyrate, intervenant dans la modulation de l'inflammation intestinale. Par opposition, des études sur l'animal suggèrent qu'ils agissent sur l'immunité mucoale en augmentant certains facteurs ou effecteurs du système immunitaire. Par exemple, une étude chez le chien a montré que les FOS augmentent le profil CD4 dans les ganglions mésentériques lymphoïdes et les lymphocytes intra-épithéliaux, ainsi que le profil CD8 dans les plaques de Peyers, les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes périphériques (Cherbut, 2003).

Des études cliniques ont mis en évidence un effet positif des prébiotiques sur les MICI. La consommation de germes d'orges alimentaires augmente la croissance des bifidobactéries et des eubactéries. L'effet de la prise de 20-30g journalier pendant 1 mois de ces prébiotiques par des patients atteints d'une RCH intolérants aux traitements classiques par rapport à un placebo a été étudié. Les données cliniques et endoscopiques de cet essai témoignent d'une réduction de l'inflammation pour les consommateurs d'orge. D'autre part, la prise de psyllium augmente également la croissance des bifidobactéries et atténue la symptomatologie des patients souffrant d'une RCH inactive en comparaison à un placebo. Une étude clinique non contrôlée chez un petit nombre de patients MC a mis en évidence des effets encourageant des FOS sur les paramètres

inflammatoires de la pathologie. En effet, les FOS ont induit une augmentation fécale de la concentration en bifidobactéries accompagnée de l'élévation du pourcentage de cellules dendritiques productrices d'IL-10 et de l'expression de TLR2 et TLR4 à leur surface (Chermesh and Shamir, 2009; Sartor, 2004).

L'ensemble de nos connaissances actuelles sur les effets des prébiotiques sur les MICI est encore insuffisant. Les données cliniques sont encourageantes mais restent peu nombreuses et sont établies sur des petits échantillons de patients. Néanmoins, ils restent des composés prometteurs en matière de prise en charge des patients car peu onéreux et simples à mettre en place.

3.2.3 Les antibiotiques

Les antibiotiques prennent en charge les complications des MICI. Leur utilisation comme adjuvant des traitements de ces pathologies est actuellement controversée malgré le rationnel de leur mécanisme d'action. En effet, les antibiotiques réduisent la présence de bactéries dans la lumière et à la surface de l'épithélium intestinal, éliminent des bactéries délétères au profit des bénéfiques, limitent la translocation bactérienne et donc l'infection des ulcères ou fistules et la dissémination bactérienne dans l'organisme. Malgré cela, l'efficacité de l'antibiothérapie sur ces pathologies reste décevante par rapport à celle des thérapeutiques existantes.

En effet, la prise de **metronidazole** pendant 4 mois à des doses de 10-20 mg/kg/j réduit l'activité de la MC mais ne semble pas efficace en matière de rémission par rapport à un placebo. De plus, les bénéfices sont dose-dépendants et l'efficacité concerne des zones particulières de l'intestin : iléo-colique ou colique ; cet antibiotique n'est donc pas utile pour traiter l'iléite isolée. La prise chronique de metronidazole induit l'élimination des *Bacteroides* jusqu'à 6 mois. Néanmoins, cette prise au long-court implique de nombreux effets indésirables pour les patients (nausées, vomissements, neuropathie périphérique) ce qui ternit d'autant plus le rapport bénéfices/risques de ce médicament.

En revanche, il a été montré que la **ciprofloxacine était aussi efficace que la 5-ASA à doses usuelles sur la MC active.**

Par ailleurs, une bithérapie à base de metronidazole et ciprofloxacine a été moins bénéfique sur la rémission des patients MC qu'une thérapie à bases de corticoïdes.

Des **traitements antimycobactériens** ont été envisagés du fait de l'hypothèse de l'implication de MAP dans les MICI. La combinaison de plusieurs antibiotiques (rifabutine, clarithromycine et +/- clofazimine) s'est montré efficace dans la guérison de la muqueuses et le maintien de la rémission indépendamment de la prise d'anti-inflammatoires. Néanmoins, ces essais n'ont pas rendu compte de données concernant l'élimination de MAP (Sartor, 2004).

Peu d'études rapportent l'efficacité des antibiotiques dans la prise en charge de la RCH. Ils peuvent néanmoins être utilisés en tant que traitement adjuvants des thérapeutiques préexistantes. Par opposition à la MC, la prise de metronidazole seule ne procure aucun bénéfice clinique sur la RCH active. Elle présente néanmoins un intérêt lorsque cette dernière est associée à un traitement corticoïde. De la même manière, la rifaximine (antibiotique commercialisé aux Etats-Unis) s'est montré efficace sur des formes sévères à modérées de RCH en association à un traitement anti-inflammatoire. Mais de manière générale, **l'antibiothérapie seule s'avère inefficace pour traiter la RCH** (Triantafillidis and Triantafillidis, 2008).

3.2.4 La transplantation fécale

La transplantation fécale ou greffe fécale consiste en l'introduction d'une suspension fécale provenant d'un donneur familial ou anonyme dans le tractus gastro-intestinal d'un malade.

Elle consiste en (1) la dilution des selles récupérées d'un donneur dans une solution saline, (2) l'homogénéisation du mélange jusqu'à obtention d'une pâte, (3) qui sera filtrée pour éliminer les particules gênant son administration. La majorité des instituts utilisent des selles fraîchement collectées. Diverses techniques permettent l'implantation de la préparation dans le tractus intestinal du malade : sonde naso-duodénale, lavements ou coloscopie. La première technique a un impact psychologique important sur les patients et les expose à des risques de vomissements avec ses conséquences (perturbation de l'équilibre digestif). La coloscopie a l'avantage d'envoyer directement l'échantillon au niveau de la lumière intestinale.

La transplantation fécale est actuellement indiquée pour les infections à *Clostridium difficile* avec une réelle efficacité. En effet, si celle-ci rétablit la diversité microbienne dans le cadre de cette infection, tout laisse à penser qu'elle peut également se montrer efficace dans le traitement de la dysbiose impliquée dans les MICI (Borody et al., 2013).

A ce jour le mécanisme d'action de la transplantation fécale sur la muqueuse intestinale est inconnu. L'hypothèse est que cette technique remplace directement la composition et donc la fonction microbiote du malade et que ce dernier tend à devenir le même que celui du donneur sur le long terme. C'est une méthode différente des probiotiques car elle a recourt à des **échantillons de microorganismes déjà adapté au tractus digestif**. De plus des lavements ainsi qu'un traitement antibiotique sont utilisés pour potentialiser l'installation du microbiote intestinal du donneur.

Des résultats d'une méta-analyse impliquant la transplantation fécale sur des patients RCH se sont montrés très encourageants. En effet, 76% des patients ont une réduction de la symptomatologie de leur maladie, 76% n'ont plus recourt à la prise de leur traitement après transplantation fécale et enfin 63% sont en rémission prolongée.

Néanmoins, cette option thérapeutique est encore peu acceptée dans l'arsenal médical du fait du manque de preuves concernant le mécanisme d'action (place de la dysbiose dans les MICI, mode d'action de la greffe fécale sur l'inflammation intestinale), l'impact psychologique sur les malades et le manque de données concernant l'innocuité d'une telle manœuvre. De façon surprenante les médecins seraient plus retissant que les patients à une telle méthode. En effet sur 73 médecins interrogés 34% d'entre eux déclarent qu'ils ne seraient pas prêts à se lancer dans cette procédure pour les raisons précédemment évoquées.

Par ailleurs, il est à noter que des moyens doivent être mise en œuvre pour pallier la transmission d'agents infectieux du donneur au le malade (protocoles de dépistage).

Enfin, les études cliniques restent encore rares dans ce domaine et les informations de ces essais peu détaillées : phénotype des pathologies, préparation de l'échantillon, activité de la MICI (Anderson et al., 2012). Les données concernant le mode d'action de la transplantation fécale sont encore obscures. En effet, les études actuelles n'ont pas permis d'identifier les microorganismes responsables de l'efficacité de la greffe fécale sur la physiopathologie de la colite. Elles sont capitales si l'on veut potentialiser l'efficacité d'une telle technique sur les futurs patients (préparation des selles, moyens de délivrance). Par exemple, il a été évoqué que l'usage de la sonde naso-duodénale est favorable au développement des *Firmicutes*, notamment leur spores qui germinent dans le tractus gastro-intestinal supérieure. L'implantation de l'échantillon de selles par la voie rectale favorise la croissance des *Bacteroides*, dénaturés par l'acidité stomacale. Or, ces deux *phyla* sont déficitaires chez les patients MICI et les données sur la composition

du microbiote humain ne mettent pas en lumière le poids de ces *phyla* sur l'homéostasie intestinale (Damman et al., 2012).

La transplantation apparaît comme une approche encourageante dans le traitement des MICI. Cependant, nos connaissances sur la composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal humain sont encore à approfondir pour justifier et améliorer l'usage d'une telle technique (choix des donneurs, *phyla* curatifs dans l'inflammation, innocuité de la méthode, impact psycho-social).

Il existe incontestablement un lien entre microbiote intestinal et MICI. Ce constat a donné lieu à l'émergence de nombreuses pistes incriminant le microbiote comme la dysbiose qui caractérise les MICI ou certains agents pathogènes. Nos connaissances sur la physiopathologie des MICI convergent sur l'implication du microbiote dans l'inflammation mucosale. En effet, si l'on ne peut le considérer comme la cause de ces maladies, son rôle dans les nombreuses étapes du processus inflammatoire le rend responsable de l'entretien de l'inflammation. Néanmoins, les données actuelles concernant le microbiote n'ont toujours pas permis d'expliquer la chronologie des évènements pathologiques. La science doit donc fournir de nombreux efforts encore pour percer à jour les MICI.

En revanche, l'acquisition de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des MICI reste la preuve de la réelle avancée de nos connaissances sur ce lien.

CONCLUSION

Les MICI sont un véritable problème de santé publique mondiale. Ce sont des pathologies incurables qui touchent l'adulte jeune et impactent sur sa qualité de vie. Une crise de colite se caractérise par des douleurs digestives, une altération de l'état général, des manifestations articulaires, oculaires ou encore dermatologiques. La récurrence, l'intensité des poussées et leurs complications (fistule, sténose, cancer) aboutissent souvent à un arrêt de travail voire une hospitalisation.

De plus, les traitements pharmacologiques sont limités car ils présentent de nombreux effets indésirables, sont inefficaces chez certains malades ou perdent de leur efficacité sur le long terme. L'approche chirurgicale devient alors, le traitement de dernier recours. Elle consiste en l'ablation d'une partie de l'intestin et peut avoir de nombreuses conséquences sur la qualité de vie du malade.

Cet ensemble de problèmes a des répercussions psychologiques sur les patients et économiques sur notre système de soin.

Les limites de la prise en charge des patients MICI résident dans le manque de maîtrise de la physiopathologie de ces maladies. En effet, si l'on sait actuellement décrire certains événements pathologiques des MICI (altération de la perméabilité de la barrière intestinale, dérégulation de la balance T régulateurs/T effecteurs, forte production de cytokines inflammatoires), on ne connaît pas l'essentiel. En effet, les mécanismes de survenue et d'entretien de l'inflammation ne sont pas élucidés.

Cependant, les progrès de la recherche ont permis d'établir qu'il s'agit de pathologies de causes multifactorielles. En effet, de nombreux facteurs génétiques et environnementaux seraient impliqués dans leur survenue.

De plus, l'amélioration de nos connaissances au sujet de notre relation de commensalisme avec le microbiote intestinal a mis l'accent sur sa participation dans la physiopathologie des MICI.

Ce florilège d'informations a donc permis de définir les MICI comme la résultante d'une réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale chez des sujets prédisposés génétiquement.

Le microbiote intestinal entretient une relation de commensalisme avec son hôte et occupe une place importante dans la physiologie intestinale.

En effet, les microorganismes présents dans notre tractus intestinal perdurent par la consommation de produits alimentaires et de débris issus de la desquamation de nos tissus et par cela même nous permettent d'exercer les mécanismes physiologiques nécessaires à notre bonne santé : digestion et absorption des nutriments, défense de notre organisme.

Il se met en place à la naissance et entretient un véritable dialogue avec notre système immunitaire appelé tolérance orale et de façon plus surprenante avec notre cerveau.

Le microbiote intestinal a une composition stable qui définit chaque individu. En revanche, des variations quantitatives et qualitatives peuvent l'affecter. Elles sont le plus souvent transitoires et ont parfois pour conséquence la survenue d'une pathologie digestive ou extra-digestive.

C'est pourquoi de nombreuses études ont fait état d'un panel de présomptions cliniques, génétiques, mécanistiques ou encore phénotypiques à l'encontre du microbiote dans les MICI.

Premièrement, la survenue d'une MICI au décours d'une colite post-antibiotique ou d'une gastroentérite et une sérologie chargée d'anticorps dirigés contre lui témoignent de l'emprunte clinique du microbiote intestinal.

Deuxièmement, la présence de mutations de gènes impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des micro-organismes caractéristiques des patients MICI vient consolider ces présomptions.

Enfin, des hypothèses pertinentes impliquant le microbiote intestinal dans la physiopathologie des MICI ont donc été évoquées. L'analyse de la composition du microbiote intestinal des patients décrit une dysbiose et une signature pathogène. Mais l'étude de ces deux théories n'a pas permis de lever le voile sur la chronologie des événements pathologiques caractéristiques des MICI.

Si les investigations effectuées pour comprendre le lien entre le microbiote intestinal et les MICI n'ont pas permis de mettre en lumière les mécanismes de survenue de l'inflammation, elles ont désigné ceux responsables de son entretien et encouragé l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques (probiotiques, greffe fécale).

De nombreux efforts sont donc à poursuivre pour envisager de guérir les patients MICI. Pour l'heure, le caractère multifactoriel de ces maladies devrait recourir à une prise en charge du malade différente. En effet, les données étiologiques recueillies par les communautés scientifiques et médicales ont montré que certains facteurs ne sont pas partagés par l'ensemble des patients et amènent à une prise en charge différente (**Figure 30**). Ces différences résident dans la génétique, l'environnement et le microbiote intestinal propres à chaque individu et semblent justifier l'inefficacité de certains traitements chez certains patients par rapport à d'autres.

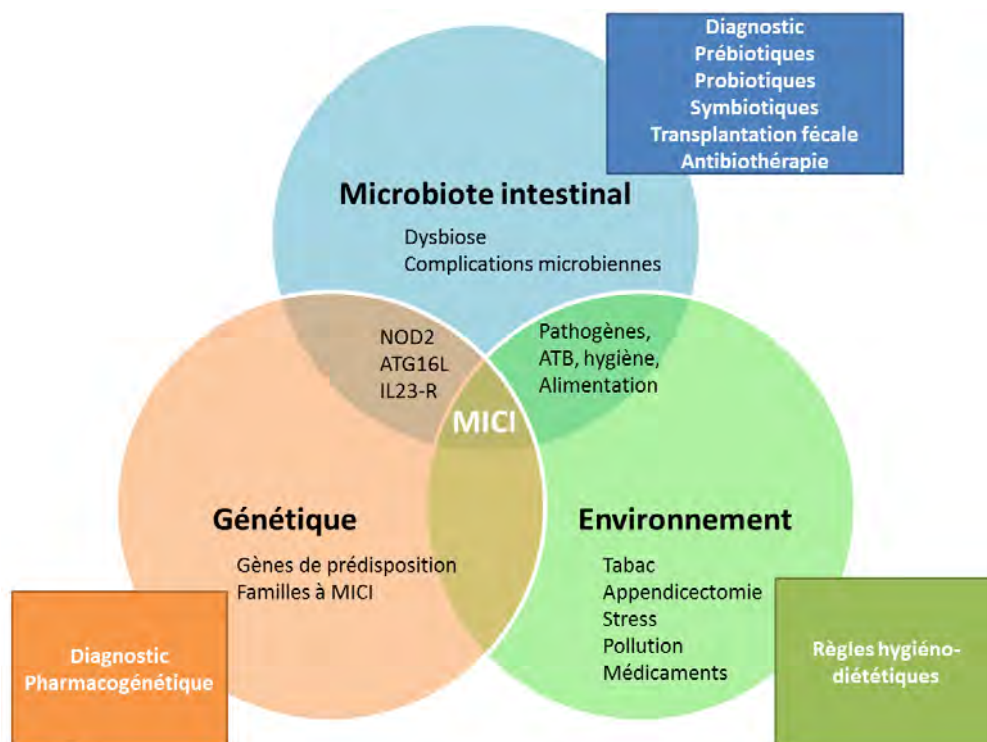


Figure 30 : Etiologies et perspectives de prise en charge des MICI

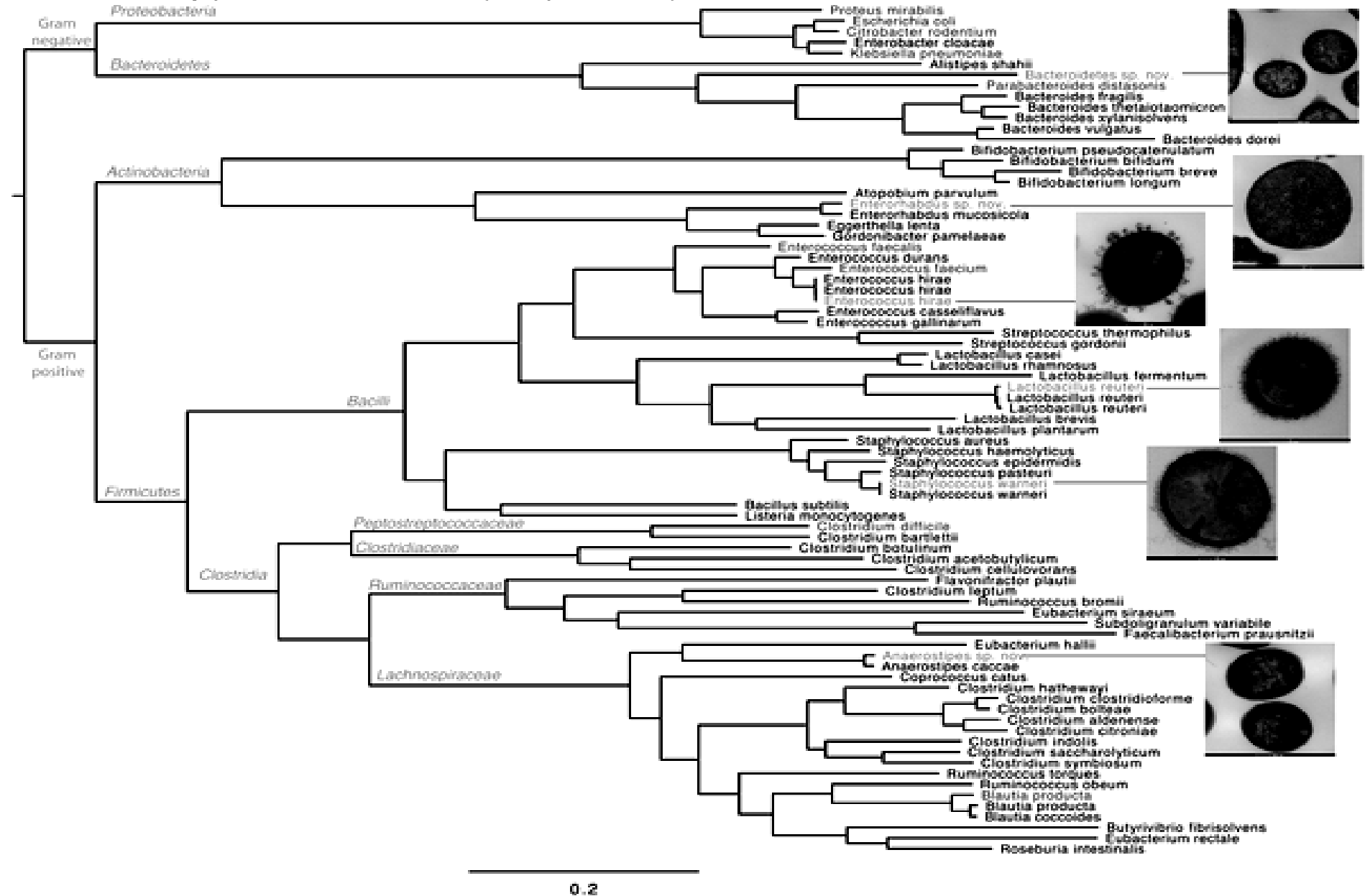
L'amélioration de nos connaissances sur les étiologies des MICI donnent lieu à des perspectives de prise en charge différentes. En orange perspectives qui émergent de la part de la génétique dans la survenue des MICI, en vert l'environnement et en bleu le microbiote.

Le microbiote intestinal n'est donc pas à lui seul responsable de la survenue de l'inflammation pathologique caractéristique des MICI. Il faut donc aller plus loin. C'est pourquoi, l'approfondissement de nos connaissances sur la relation de commensalisme entre l'hôte et son microbiote semble nécessaire pour lever l'ombre sur la physiopathologie des MICI et certainement d'autres maladies.

En conclusion, les données actuelles ont permis d'établir de nombreuses perspectives de recherches et sont le fruit de nouvelles démarches thérapeutiques. Bien qu'elles n'aient pas solutionné l'inflammation pathologique des MICI, elles restent encourageantes et optimistes car elles sont la résultante d'une science dynamique tournée vers le progrès.

ANNEXE

Etats des lieux des *phyla* bactériens de l'intestin (Lawley et al., 2012)



BIBLIOGRAPHIE

- Abedi, D.**, Feizizadeh, S., Akbari, V., and Jafarian-Dehkordi, A. (2013). In vitro anti-bacterial and anti-adherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* on *Escherichia coli*. *Research in pharmaceutical sciences* 8, 260-268.
- Abraham, C.**, and Medzhitov, R. (2011). Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140, 1729-1737.
- Abreu, M.T.**, Fukata, M., and Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *Journal of immunology* 174, 4453-4460.
- Ahmad, T.**, Tamboli, C.P., Jewell, D., and Colombel, J.F. (2004). Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 126, 1533-1549.
- Ananthkrishnan, A.N.** (2013). Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology* 9, 367-374.
- Anderson, J.L.**, Edney, R.J., and Whelan, K. (2012). Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 36, 503-516.
- Annese, V.**, Rogai, F., Settesoldi, A., and Bagnoli, S. (2012). PPARgamma in Inflammatory Bowel Disease. *PPAR research* 2012, 620839.
- Banks, C.**, Bateman, A., Payne, R., Johnson, P., and Sheron, N. (2003). Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. *The Journal of pathology* 199, 28-35.
- Baumgart, D.C.**, and Carding, S.R. (2007). Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 369, 1627-1640.
- Baumgart, D.C.**, and Sandborn, W.J. (2012). Crohn's disease. *Lancet* 380, 1590-1605.
- Bercik, P.**, Collins, S.M., and Verdu, E.F. (2012). Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 24, 405-413.
- Bevins, C.L.**, and Salzman, N.H. (2011). Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature reviews Microbiology* 9, 356-368.
- Birrenbach, T.**, and Bocker, U. (2004). Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflammatory bowel diseases* 10, 848-859.
- Bojarski, C.**, Gitter, A.H., Bendfeldt, K., Mankertz, J., Schmitz, H., Wagner, S., Fromm, M., and Schulzke, J.D. (2001). Permeability of human HT-29/B6 colonic epithelium as a function of apoptosis. *The Journal of physiology* 535, 541-552.
- Bollinger, R.R.**, Barbas, A.S., Bush, E.L., Lin, S.S., and Parker, W. (2007). Biofilms in the normal human large bowel: fact rather than fiction. *Gut* 56, 1481-1482.
- Borody, T.J.**, Paramsothy, S., and Agrawal, G. (2013). Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. *Current gastroenterology reports* 15, 337.
- Brown, K.**, DeCoffe, D., Molcan, E., and Gibson, D.L. (2012). Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 4, 1095-1119.

- Bueno, L.** (2010). Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées de l'épithélium digestif. *Cahier de nutrition et diététique* 45, 72-77.
- Buhner, S.,** Buning, C., Genschel, J., Kling, K., Herrmann, D., Dignass, A., Kuechler, I., Krueger, S., Schmidt, H.H., and Lochs, H. (2006). Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 55, 342-347.
- Buisson, A.,** Boemmelaer, G., and Peyrin-Biroulet, L. (2012). Rectocolite hémorragique: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC Gastroenterologie* 4, 1-19.
- Bullock, N.R.,** Booth, J.C., and Gibson, G.R. (2004). Comparative composition of bacteria in the human intestinal microflora during remission and active ulcerative colitis. *Current issues in intestinal microbiology* 5, 59-64.
- Burcelin, R.,** Serino, M., Chabo, C., Blasco-Baque, V., and Amar, J. (2011). Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta diabetologica* 48, 257-273.
- Bustos, D.,** Negri, G., De Paula, J.A., Di Carlo, M., Yapur, V., Facente, A., and De Paula, A. (1998). Colonic proteinases: increased activity in patients with ulcerative colitis. *Medicina* 58, 262-264.
- Campeotto, F.,** Waligora-Dupriet, A.J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., and Butel, M.J. (2007). [Establishment of the intestinal microflora in neonates]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 31, 533-542.
- Caprioli, F.,** Pallone, F., and Monteleone, G. (2008). Th17 immune response in IBD: A new pathogenic mechanism. *Journal of Crohn's & colitis* 2, 291-295.
- Cario, E.,** and Podolsky, D.K. (2000). Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infection and immunity* 68, 7010-7017.
- Chassaing, B.,** and Darfeuille-Michaud, A. (2011). The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1720-1728.
- Cherbut, C.** (2003). Prébiotiques et fonction gastro-intestinale: revue des effets et perspectives. *Cahier de nutrition et diététique* 38, 346-354.
- Chermesh, I.,** and Shamir, R. (2009). Rôle du microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Annales Nestlé* 67, 27-38.
- Cinquin, C.** (2005). Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées. In Quebec (Université Laval).
- Corthier, G.** (2007). Le microbiote intestinal: un monde polymorphe aux fonctions multiples. *Cahier de nutrition et diététique* 42, 21-26.
- Cortot, A.,** Pineton de Chambrun, G., Vernier-Massouille, G., Vigneron, B., and Gower Rousseau, C. (2009). [Inflammatory bowel disease: genetic or environmental diseases?]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 33, 681-691.
- Cosnes, J.,** Beaugerie, L., Carbonnel, F., and Gendre, J.P. (2001). Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 120, 1093-1099.
- Cosnes, J.,** Gower-Rousseau, C., Seksik, P., and Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785-1794.

- D'Inca, R.**, Di Leo, V., Corrao, G., Martines, D., D'Odorico, A., Mestriner, C., Venturi, C., Longo, G., and Sturniolo, G.C. (1999). Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* *94*, 2956-2960.
- Damman, C.J.**, Miller, S.I., Surawicz, C.M., and Zisman, T.L. (2012). The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* *107*, 1452-1459.
- Danese, S.**, and Gasbarrini, A. (2005). Chemokines in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* *58*, 1025-1027.
- Davis, W.C.**, and Madsen-Bouterse, S.A. (2012). Crohn's disease and *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis: the need for a study is long overdue. *Veterinary immunology and immunopathology* *145*, 1-6.
- De Dombal, F.T.** (1968). Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. *Postgraduate medical journal* *44*, 684-692.
- De Preter, V.**, and Verbeke, K. (2013). Metabolomics as a diagnostic tool in gastroenterology. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* *4*, 97-107.
- De Saussure, P.**, and Bouhnik, Y. (2007). *Maladie de Crohn de l'adulte*. EMC Gastroenterologie.
- Dejean, C.**, and Richard, D. (2013). [Mechanisms of action of glucocorticoids]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* *34*, 264-268.
- Desreumaux, P.**, Dubuquoy, L., Malamut, G., and Cheng, Y. (2002). Thérapeutique nutritionnelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In *Nutrition clinique et métabolisme*, pp. 202-205.
- Dethlefsen, L.**, Eckburg, P.B., Bik, E.M., and Relman, D.A. (2006). Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends in ecology & evolution* *21*, 517-523.
- Dey, N.**, Soergel, D.A., Repo, S., and Brenner, S.E. (2013). Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC gastroenterology* *13*, 131.
- Di Mauro, A.**, Neu, J., Riezzo, G., Raimondi, F., Martinelli, D., Francavilla, R., and Indrio, F. (2013). Gastrointestinal function development and microbiota. *Italian journal of pediatrics* *39*, 15.
- DiGiulio, D.B.**, Romero, R., Amogan, H.P., Kusanovic, J.P., Bik, E.M., Gotsch, F., Kim, C.J., Erez, O., Edwin, S., and Relman, D.A. (2008). Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS one* *3*, e3056.
- Dore, J.**, and Corthier, G. (2010). [The human intestinal microbiota]. *Gastroenterologie clinique et biologique* *34 Suppl 1*, S7-15.
- DOROSZ** (2012). *Guide pratique des médicaments-Dorosz*, 31ème édition edn.
- Dridi, B.**, Raoult, D., and Drancourt, M. (2011). Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe* *17*, 56-63.
- Ducluzeau, R.** (2002). Concept des probiotiques: histoire, définition et principales caractéristiques. *Antibiotiques* *4*, 234-238.

- Dziarski, R.** (2003). Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* *60*, 1793-1804.
- Economou, M.,** and Pappas, G. (2008). New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflammatory bowel diseases* *14*, 709-720.
- Elson, C.O.,** and Cong, Y. (2012). Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Gut microbes* *3*, 332-344.
- Evans, B.** (2000). Inflammatory bowel disease *Gastrointestinal disorders* *11*, 163-178.
- eVIDAL** (2013). www-evidal-fr. Page consultée le 8/11/13
- Faharat, K.,** Sobhani, I., Bonnaud, G., Vallot, T., Vissuzaine, C., and M., M. (1999). Rectocolite ulcérohémorragique: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *Encyclopedie médico-chirurgicale (Elsevier, Paris), Gastro-enterologie*, 24.
- Fahlgren, A.,** Hammarstrom, S., Danielsson, A., and Hammarstrom, M.L. (2003). Increased expression of antimicrobial peptides and lysozyme in colonic epithelial cells of patients with ulcerative colitis. *Clinical and experimental immunology* *131*, 90-101.
- Fahlgren, A.,** Hammarstrom, S., Danielsson, A., and Hammarstrom, M.L. (2004). beta-Defensin-3 and -4 in intestinal epithelial cells display increased mRNA expression in ulcerative colitis. *Clinical and experimental immunology* *137*, 379-385.
- Feller, M.,** Huwiler, K., Stephan, R., Altpeter, E., Shang, A., Furrer, H., Pfyffer, G.E., Jemmi, T., Baumgartner, A., and Egger, M. (2007). Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* *7*, 607-613.
- Finegold, S.M.,** and Sutter, V.L. (1978). Fecal flora in different populations, with special reference to diet. *The American journal of clinical nutrition* *31*, S116-S122.
- Flourié, B.,** and Nancey, S. (2007). Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cahier de nutrition et diététique* *42*, 38-44.
- Gérard, P.,** and Bernalier-Donadille, A. (2007). Le microbiote intestinal un monde polymorphe aux fonctions multiples. *Cahier de nutrition et diététique* *42*, 28-36.
- Geremia, A.,** Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G.R., and Di Sabatino, A. (2013). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*.
- GETAID** (2011a). Adalimumab Humira (Groupe d'étude thérapeutiques des affections inflammatoires intestinales). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13
- GETAID** (2011b). Azathioprine (IMUREL), 6-Mercaptopurine (PURINETHOL) (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13
- GETAID** (2011c). Ciclosporine (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13
- GETAID** (2011d). Dérivés aminosalicylés (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13
- GETAID** (2011e). Infliximab (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13

- GETAID** (2011f). Les corticoïdes (Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/13
- GETAID** (2011g). Methotrexate (Groupe d'étude thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif). www.getaid.org. Page consultée le 18/02/12
- Ginsburg, I.** (2002). Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *The Lancet infectious diseases* 2, 171-179.
- Girardin, S.E.,** Hugot, J.P., and Sansonetti, P.J. (2003). Lessons from Nod2 studies: towards a link between Crohn's disease and bacterial sensing. *Trends in immunology* 24, 652-658.
- Gower-Rousseau, C.,** Vasseur, F., Fumery, M., Savoye, G., Salleron, J., Dauchet, L., Turck, D., Cortot, A., Peyrin-Biroulet, L., and Colombel, J.F. (2013). Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 45, 89-94.
- Grabsch, H.I.** (2013). Alimentary system. In *Underwood's Pathology: A Clinical Approach* S.S. Cross, ed. (Elsevier), pp. 731. www.amazon.co.uk/Underwoods-Pathology-Clinical-Approach-STUDENT/dp/0702046728. Page consultée le 16/12/2013
- Gregersen, P.K.,** and Olsson, L.M. (2009). Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annual review of immunology* 27, 363-391.
- Groschwitz, K.R.,** and Hogan, S.P. (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 124, 3-20; quiz 21-22.
- Guerra, L.,** Cortes-Bratti, X., Guidi, R., and Frisan, T. (2011). The biology of the cytolethal distending toxins. *Toxins* 3, 172-190.
- Gunther, C.,** Neumann, H., Neurath, M.F., and Becker, C. (2013). Apoptosis, necrosis and necroptosis: cell death regulation in the intestinal epithelium. *Gut* 62, 1062-1071.
- Guyard, C.,** Dehecq, E., Magliani, W., Polonelli, L., and Cailliez, J. (2000). Les toxines killers de levure. *J Mycol Med* 10, 9-20.
- Hagiwara, C.,** Tanaka, M., and Kudo, H. (2002). Increase in colorectal epithelial apoptotic cells in patients with ulcerative colitis ultimately requiring surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology* 17, 758-764.
- Hansen, R.,** Thomson, J.M., El-Omar, E.M., and Hold, G.L. (2010). The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology* 45, 266-276.
- Hart, A.L.,** Al-Hassi, H.O., Rigby, R.J., Bell, S.J., Emmanuel, A.V., Knight, S.C., Kamm, M.A., and Stagg, A.J. (2005). Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 129, 50-65.
- Hartmann, P.,** Chen, W.C., and Schnabl, B. (2012). The intestinal microbiome and the leaky gut as therapeutic targets in alcoholic liver disease. *Frontiers in physiology* 3, 402.
- HAS** (2008a). Guide ALD: la rectocolite hémorragique évolutive (Saint Denis La Plaine: HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf. Page consultée le 01/02/2013

- HAS** (2008b). Guide ALD: Maladie de Crohn (Saint Denis La Plaine: HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf. Page consultée le 01/02/2013
- Hashimoto, S.**, Uto, H., Kanmura, S., Sakiyama, T., Oku, M., Iwashita, Y., Ibusuki, R., Sasaki, F., Ibusuki, K., Takami, Y., *et al.* (2012). Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflammatory bowel diseases* *18*, 667-675.
- Heller, F.**, Florian, P., Bojarski, C., Richter, J., Christ, M., Hillenbrand, B., Mankertz, J., Gitter, A.H., Burgel, N., Fromm, M., *et al.* (2005). Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* *129*, 550-564.
- Heller, F.**, Fromm, A., Gitter, A.H., Mankertz, J., and Schulzke, J.D. (2008). Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal immunology* *1 Suppl 1*, S58-61.
- Henckaerts, L.**, and Vermeire, S. (2007). NOD2/CARD15 disease associations other than Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* *13*, 235-241.
- Heyman, H.** (2006). Probiotic micro-organisms and immune regulation: the paradox. *Nutrition clinique et métabolisme* *20*, 85-94.
- Hilsden, R.J.**, Meddings, J.B., and Sutherland, L.R. (1996). Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* *110*, 1395-1403.
- Ho, S.**, Pothoulakis, C., and Koon, H.W. (2013). Antimicrobial peptides and colitis. *Current pharmaceutical design* *19*, 40-47.
- Hou, J.K.**, Abraham, B., and El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* *106*, 563-573.
- Hugot, J.** (2002). Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. *Gastroenterolclinbiol* *26*, 13-15.
- Iacucci, M.**, de Silva, S., and Ghosh, S. (2010). Mesalazine in inflammatory bowel disease: a trendy topic once again? *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* *24*, 127-133.
- Ina, K.**, Itoh, J., Fukushima, K., Kusugami, K., Yamaguchi, T., Kyokane, K., Imada, A., Binion, D.G., Musso, A., West, G.A., *et al.* (1999). Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *Journal of immunology* *163*, 1081-1090.
- Irvine, E.J.**, and Marshall, J.K. (2000). Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk. *Gastroenterology* *119*, 1740-1744.
- Johansson, M.E.**, Larsson, J.M., and Hansson, G.C. (2011). The two mucus layers of còlon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *108 Suppl 1*, 4659-4665.

- Joly, F.,** Coffin, B., and Messing, B. (2007). Role de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique, cancer colorectal exclus). *Nutrition clinique et métabolisme* 21, 89-94.
- Joy, G.J.,** Cross, R., and MH., F. (2009). Race and Inflammatory Bowel Disease. *Practical gastroenterology* 48, 23-33.
- Kanmura, S.,** Uto, H., Numata, M., Hashimoto, S., Moriuchi, A., Fujita, H., Oketani, M., Ido, A., Kodama, M., Ohi, H., *et al.* (2009). Human neutrophil peptides 1-3 are useful biomarkers in patients with active ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases* 15, 909-917.
- Kaplan, G.G.,** Hubbard, J., Korzenik, J., Sands, B.E., Panaccione, R., Ghosh, S., Wheeler, A.J., and Villeneuve, P.J. (2010). The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol* 105, 2412-2419.
- Kaser, A.,** Zeissig, S., and Blumberg, R.S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology* 28, 573-621.
- Kaur, N.,** Chen, C.C., Luther, J., and Kao, J.Y. (2011). Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut microbes* 2, 211-216.
- Keshavarzian, A.,** Banan, A., Farhadi, A., Komanduri, S., Mutlu, E., Zhang, Y., and Fields, J.Z. (2003). Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 52, 720-728.
- Kirsner, J.B.** (2001). Historical origins of current IBD concepts. *World journal of gastroenterology : WJG* 7, 175-184.
- Klapproth, J.M.,** and Sasaki, M. (2010). Bacterial induction of proinflammatory cytokines in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 16, 2173-2179.
- Klement, E.,** Cohen, R.V., Boxman, J., Joseph, A., and Reif, S. (2004). Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition* 80, 1342-1352.
- Kobayashi, K.S.,** Chamaillard, M., Ogura, Y., Henegariu, O., Inohara, N., Nunez, G., and Flavell, R.A. (2005). Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 307, 731-734.
- Kuna, A.T.** (2013). Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochimica medica* 23, 28-42.
- Lagier, J.C.,** Million, M., Hugon, P., Armougom, F., and Raoult, D. (2012). Human gut microbiota: repertoire and variations. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2, 136.
- Lakatos, P.L.,** Szamosi, T., and Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World journal of gastroenterology : WJG* 13, 6134-6139.
- Lala, S.,** Ogura, Y., Osborne, C., Hor, S.Y., Bromfield, A., Davies, S., Ogunbiyi, O., Nunez, G., and Keshav, S. (2003). Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 125, 47-57.
- Langhendries, J.P.,** Maton, P., Francois, A., Marguglio, A., Marion, W., Smeets, S., and Philippet, P. (2010). [Implementation of the intestinal micro flora in the early stage and adequate immunity later on]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 17 Suppl 3, S110-118.

- Larrieu, P.** (2012). La maladie de Crohn: Prise en charge thérapeutique, nutritionnelle et rôle du pharmacien d'officine. In Haute-garonne (Toulouse: Université Paul Sabatier), pp. 67.
- Lauwers-Cancès, V.,** Migeot, V. , Terlaud, N., Grand, A., Moreau, J., Pienkowski, P., Escourrou, J., Frexinos, J., and Daste, G. (2001). Incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en Midi-Pyrénées, années 1997 et 1998 (SNFGE).
- Lawley, T.D.,** Clare, S., Walker, A.W., Stares, M.D., Connor, T.R., Raisen, C., Goulding, D., Rad, R., Schreiber, F., Brandt, C., *et al.* (2012). Targeted restoration of the intestinal microbiota with a simple, defined bacteriotherapy resolves relapsing *Clostridium difficile* disease in mice. *PLoS pathogens* *8*, e1002995.
- Lerebours, E.,** Savoye, G., and Guedon, C. (2003). [Epidemiology and natural history of chronic inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologie clinique et biologique* *27*, S76-80.
- Levy, P.** (2008). Hepato-gastro-enterologie, 2ème édition edn (Collégiale des universitaires en hepato-gastro-enterologie).
- Li, X.,** Conklin, L., and Alex, P. (2008). New serological biomarkers of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* *14*, 5115-5124.
- Lievin-Le Moal, V.,** and Servin, A.L. (2006). The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clinical microbiology reviews* *19*, 315-337.
- Loftus, E.V., Jr.** (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* *126*, 1504-1517.
- Louis, E.,** and Marteau, P. (2010). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Wolter Kluwer France edn (R. Zittoun).
- Ly, N.P.,** Litonjua, A., Gold, D.R., and Celedon, J.C. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *The Journal of allergy and clinical immunology* *127*, 1087-1094; quiz 1095-1086.
- Machiels, K.,** Joossens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., Eeckhaut, V., Ballet, V., Claes, K., Van Immerseel, F., Verbeke, K., *et al.* (2013). A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*.
- Maggiore, B.,** Ferron, Bouhnik, Panis (2012). Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *EMC Gastroenterologie* *7*, 1-13.
- Mahid, S.S.,** Mulhall, A.M., Gholson, R.D., Eichenberger, M.R., and Galandiuk, S. (2008). Inflammatory bowel disease and African Americans: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases* *14*, 960-967.
- Mangino, M.J.,** Brounts, L., Harms, B., and Heise, C. (2006). Lipoxin biosynthesis in inflammatory bowel disease. *Prostaglandins & other lipid mediators* *79*, 84-92.
- Mann, E.R.,** Landy, J.D., Bernardo, D., Peake, S.T., Hart, A.L., Al-Hassi, H.O., and Knight, S.C. (2013). Intestinal dendritic cells: their role in intestinal inflammation, manipulation by the gut microbiota and differences between mice and men. *Immunology letters* *150*, 30-40.
- Marteau, P.** (2013). Microbiote intestinale. *EMC Gastroenterologie* *8*, 1-8.

- Marteau, P.**, Beaugerie, L., Schénowitz, G., and Tucac, G. (2003). *Prise en charge des MICI*. John Libbey Eurotext
- Marteau, P.**, and Jian, R. (2001). Maladie de Crohn. In *AKOS Encyclopédie pratique de médecine*, E. Masson, ed. (Paris), pp. 5.
- Mayer, L.**, and Shlien, R. (1987). Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *The Journal of experimental medicine* *166*, 1471-1483.
- McCormick, D.A.**, Horton, L.W., and Mee, A.S. (1990). Mucin depletion in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* *43*, 143-146.
- McGuckin, M.A.**, Linden, S.K., Sutton, P., and Florin, T.H. (2011). Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nature reviews Microbiology* *9*, 265-278.
- Melmed, G.**, Thomas, L.S., Lee, N., Tesfay, S.Y., Lukasek, K., Michelsen, K.S., Zhou, Y., Hu, B., Arditì, M., and Abreu, M.T. (2003). Human intestinal epithelial cells are broadly unresponsive to Toll-like receptor 2-dependent bacterial ligands: implications for host-microbial interactions in the gut. *Journal of immunology* *170*, 1406-1415.
- Michel, A.S.** (2010). A la découverte des peptides antimicrobiens. In *Nancy (Faculté de pharmacie Nancy 1: Université Poincaré Nancy 1)*, pp. 156.
- Middendorp, S.**, and Nieuwenhuis, E.E. (2009). NKT cells in mucosal immunity. *Mucosal immunology* *2*, 393-402.
- Mitsuoka, T.** (1992). Intestinal flora and aging. *Nutrition reviews* *50*, 438-446.
- Molinie, F.**, Gower-Rousseau, C., Yzet, T., Merle, V., Grandbastien, B., Marti, R., Lerebours, E., Dupas, J.L., Colombel, J.F., Salomez, J.L., *et al.* (2004). Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* *53*, 843-848.
- Montiel-Castro, A.J.**, Gonzalez-Cervantes, R.M., Bravo-Ruiseco, G., and Pacheco-Lopez, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience* *7*, 70.
- Motta, J.P.**, Bermudez-Humaran, L.G., Deraison, C., Martin, L., Rolland, C., Rousset, P., Boue, J., Dietrich, G., Chapman, K., Kharrat, P., *et al.* (2012). Food-grade bacteria expressing elafin protect against inflammation and restore còlon homeostasis. *Science translational medicine* *4*, 158ra144.
- Nahon S.**, Seksik P., Lahmek P. (2001). Thérapeutiques de la maladie de Crohn. *Encycl. Méd. Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS), Gastro-enterologie* 9-057-G-11.
- Nakazawa, A.**, Dotan, I., Brimnes, J., Allez, M., Shao, L., Tsushima, F., Azuma, M., and Mayer, L. (2004). The expression and function of costimulatory molecules B7H and B7-H1 on colonic epithelial cells. *Gastroenterology* *126*, 1347-1357.
- Natividad, J.M.**, and Verdu, E.F. (2013). Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* *69*, 42-51.
- Nenci, A.**, Becker, C., Wullaert, A., Gareus, R., van Loo, G., Danese, S., Huth, M., Nikolaev, A., Neufert, C., Madison, B., *et al.* (2007). Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* *446*, 557-561.

- Ng, S.C.**, Bernstein, C.N., Vatn, M.H., Lakatos, P.L., Loftus, E.V., Jr., Tysk, C., O'Morain, C., Moun, B., Colombel, J.F., *Epidemiology, et al.* (2013). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 62, 630-649.
- Niess, J.H.** (2008). Role of mucosal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 14, 5138-5148.
- Nishihira, J.** (2012). Molecular function of macrophage migration inhibitory factor and a novel therapy for inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1271, 53-57.
- O'Sullivan, M.**, and O'Morain, C. (2006). Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 20, 561-573.
- Obiso, R.J.**, Jr., Azghani, A.O., and Wilkins, T.D. (1997). The *Bacteroides fragilis* toxin fragilysin disrupts the paracellular barrier of epithelial cells. *Infection and immunity* 65, 1431-1439.
- Ogura, Y.**, Lala, S., Xin, W., Smith, E., Dowds, T.A., Chen, F.F., Zimmermann, E., Tretiakova, M., Cho, J.H., Hart, J., *et al.* (2003). Expression of NOD2 in Paneth cells: a possible link to Crohn's ileitis. *Gut* 52, 1591-1597.
- Park, A.J.**, Collins, J., Blennerhassett, P.A., Ghia, J.E., Verdu, E.F., Bercik, P., and Collins, S.M. (2013). Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 25, 733-e575.
- Piquet, M.A.**, Gloro, R., Justum, A.M., and Reimund, J.M. (2006). [Nutritional therapy in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 30, 262-271.
- Pizarro, T.T.**, Arseneau, K.O., Bamias, G., and Cominelli, F. (2003). Mouse models for the study of Crohn's disease. *Trends in molecular medicine* 9, 218-222.
- Ponder, A.**, and Long, M.D. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical epidemiology* 5, 237-247.
- Prasad, S.**, Mingrino, R., Kaukinen, K., Hayes, K.L., Powell, R.M., MacDonald, T.T., and Collins, J.E. (2005). Inflammatory processes have differential effects on claudins 2, 3 and 4 in colonic epithelial cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 85, 1139-1162.
- Probert, C.S.**, Jayanthi, V., Pinder, D., Wicks, A.C., and Mayberry, J.F. (1992). Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 33, 687-693.
- Probert, H.M.**, and Gibson, G.R. (2002). Bacterial biofilms in the human gastrointestinal tract. *Current issues in intestinal microbiology* 3, 23-27.
- Pullan, R.D.**, Thomas, G.A., Rhodes, M., Newcombe, R.G., Williams, G.T., Allen, A., and Rhodes, J. (1994). Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* 35, 353-359.
- Rajilic-Stojanovic, M.** (2013). Function of the microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 27, 5-16.
- Rakoff-Nahoum, S.**, Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., and Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 118, 229-241.

- Reddy, S.I.**, and Burakoff, R. (2003). Inflammatory bowel disease in African Americans. *Inflammatory bowel diseases* 9, 380-385.
- Regimbeau, J.M.**, Panis, Y., De Parades, V., Marteau, P., and Valleur, P. (2000). [Anoperineal manifestations of Crohn's disease]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 24, 36-47.
- Reimund, J.M.**, Bonaz, B., Gompel, M., Michot, F., Moreau, J., Veyrac, M., and Wagner Ballon, J. (2004). [Induction and maintenance of remission in ulcerative colitis]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 28, 992-1004.
- Richman, E.**, and Rhodes, J.M. (2013). Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 38, 1156-1171.
- Riordan, A.M.**, Ruxton, C.H., and Hunter, J.O. (1998). A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *European journal of clinical nutrition* 52, 229-238.
- Robinson, C.J.**, and Young, V.B. (2010). Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes* 1, 279-284.
- Rogler, G.**, Brand, K., Vogl, D., Page, S., Hofmeister, R., Andus, T., Knuechel, R., Baeuerle, P.A., Scholmerich, J., and Gross, V. (1998). Nuclear factor kappaB is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* 115, 357-369.
- Rosenfeld, G.**, and Bressler, B. (2012). The truth about cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 107, 1407-1408.
- Round, J.L.**, O'Connell, R.M., and Mazmanian, S.K. (2010). Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *Journal of autoimmunity* 34, J220-225.
- Sallenave, J.M.** (2010). Secretory leukocyte protease inhibitor and elafin/trappin-2: versatile mucosal antimicrobials and regulators of immunity. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 42, 635-643.
- Salonen, A.**, de Vos, W.M., and Palva, A. (2010). Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology* 156, 3205-3215.
- Sanchez-Munoz, F.**, Dominguez-Lopez, A., and Yamamoto-Furusho, J.K. (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 14, 4280-4288.
- Sartor, R.B.** (2004). Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 126, 1620-1633.
- Sartor, R.B.** (2005). Does *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? *Gut* 54, 896-898.
- Sartor, R.B.** (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 134, 577-594.
- Scalaferrri, F.**, Gerardi, V., Lopetuso, L.R., Del Zompo, F., Mangiola, F., Boskoski, I., Bruno, G., Petito, V., Laterza, L., Cammarota, G., *et al.* (2013). Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *BioMed research international* 2013, 435268.
- Schinke, S.**, Fellermann, K., Herlyn, K., Reichel, P.H., Fundke, R., Stange, E.F., Gross, W.L., and Schultz, H. (2004). Autoantibodies against the bactericidal/permeability-increasing

protein from inflammatory bowel disease patients can impair the antibiotic activity of bactericidal/permeability-increasing protein. *Inflammatory bowel diseases* 10, 763-770.

Schmid, M., Fellermann, K., Fritz, P., Wiedow, O., Stange, E.F., and Wehkamp, J. (2007). Attenuated induction of epithelial and leukocyte serine antiproteases elafin and secretory leukocyte protease inhibitor in Crohn's disease. *Journal of leukocyte biology* 81, 907-915.

Schmitz, H., Barmeyer, C., Fromm, M., Runkel, N., Foss, H.D., Bentzel, C.J., Riecken, E.O., and Schulzke, J.D. (1999). Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 116, 301-309.

Schultsz, C., Van Den Berg, F.M., Ten Kate, F.W., Tytgat, G.N., and Dankert, J. (1999). The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 117, 1089-1097.

Schulzke, J.D., Ploeger, S., Amasheh, M., Fromm, A., Zeissig, S., Troeger, H., Richter, J., Bojarski, C., Schumann, M., and Fromm, M. (2009). Epithelial tight junctions in intestinal inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1165, 294-300.

Seksik, P. (2007). Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Cahier de nutrition et diététique* 42, 51-59.

Seksik, P. (2010). [Gut microbiota and IBD]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 34 *Suppl 1*, S44-51.

Servier, L. Servier medical art (Laboratoires Servier). <http://www.servier.fr/servier-medical-art>. Page consultée le 5/11/2013

Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., and van Blankenstein, M. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39, 690-697.

Simmonds, N.J., Allen, R.E., Stevens, T.R., Van Someren, R.N., Blake, D.R., and Rampton, D.S. (1992). Chemiluminescence assay of mucosal reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 103, 186-196.

Simren, M., Barbara, G., Flint, H.J., Spiegel, B.M., Spiller, R.C., Vanner, S., Verdu, E.F., Whorwell, P.J., Zoetendal, E.G., and Rome Foundation, C. (2013). Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 62, 159-176.

Soderholm, J.D., Olaison, G., Peterson, K.H., Franzen, L.E., Lindmark, T., Wiren, M., Tagesson, C., and Sjodahl, R. (2002). Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut* 50, 307-313.

Spehlmann, M.E., and Eckmann, L. (2009). Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. *Current opinion in gastroenterology* 25, 92-99.

Stadnyk, A.W. (2002). Intestinal epithelial cells as a source of inflammatory cytokines and chemokines. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 16, 241-246.

Steck, N., Mueller, K., Schemann, M., and Haller, D. (2012). Bacterial proteases in IBD and IBS. *Gut* 61, 1610-1618.

Stephani, J., Radulovic, K., and Niess, J.H. (2011). Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum immunologiae et therapeutiae experimentalis* 59, 161-177.

- Strober, W.** (2011). Adherent-invasive *E. coli* in Crohn disease: bacterial "agent provocateur". *The Journal of clinical investigation* *121*, 841-844.
- Swidsinski, A.,** Loening-Baucke, V., Theissig, F., Engelhardt, H., Bengmark, S., Koch, S., Lochs, H., and Dorffel, Y. (2007). Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut* *56*, 343-350.
- Teisserenc, M.** (2002). Les applications thérapeutiques dans la maladie de Crohn. In Haute Garonne (Toulouse: Université Paul Sabatier), pp. 153.
- Thomas, S.,** and Baumgart, D.C. (2012). Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology* *20*, 1-18.
- Tlaskalova-Hogenova, H.,** Stepankova, R., Hudcovic, T., Tuckova, L., Cukrowska, B., Lodinova-Zadnikova, R., Kozakova, H., Rossmann, P., Bartova, J., Sokol, D., *et al.* (2004). Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology letters* *93*, 97-108.
- Triantafillidis, J.,** and Triantafillidis, A. (2008). The role of antibiotic in inflammatory bowel disease. *annals of gastroenterology* *21*, 17-26.
- Troseid, M.,** Nestvold, T.K., Rudi, K., Thoresen, H., Nielsen, E.W., and Lappégard, K.T. (2013). Plasma lipopolysaccharide is closely associated with glycemic control and abdominal obesity: evidence from bariatric surgery. *Diabetes care* *36*, 3627-3632.
- Tsianos, E.V.,** Katsanos, K.H., and Tsianos, V.E. (2011). Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG* *17*, 5246-5259.
- Uguccioni, M.,** Gionchetti, P., Robbiani, D.F., Rizzello, F., Peruzzo, S., Campieri, M., and Baggiolini, M. (1999). Increased expression of IP-10, IL-8, MCP-1, and MCP-3 in ulcerative colitis. *The American journal of pathology* *155*, 331-336.
- Uzan, A.,** Jolly, D., Berger, E., Diebold, M.D., Geoffroy, P., Renard, P., Vandromme, L., Bourgeois, L., Ramaholimihaso, F., Bouche, O., *et al.* (2001). [Protective effect of appendectomy on the development of ulcerative colitis. A case-control study]. *Gastroenterologie clinique et biologique* *25*, 239-242.
- Vamadevan, A.S.,** Fukata, M., Arnold, E.T., Thomas, L.S., Hsu, D., and Abreu, M.T. (2010). Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate immunity* *16*, 93-103.
- van Heel, D.A.,** Ghosh, S., Butler, M., Hunt, K.A., Lundberg, A.M., Ahmad, T., McGovern, D.P., Onnie, C., Negoro, K., Goldthorpe, S., *et al.* (2005). Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet* *365*, 1794-1796.
- Varela, E.,** Manichanh, C., Gallart, M., Torrejon, A., Borrueal, N., Casellas, F., Guarner, F., and Antolin, M. (2013). Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* *38*, 151-161.
- Velcich, A.,** Yang, W., Heyer, J., Fragale, A., Nicholas, C., Viani, S., Kucherlapati, R., Lipkin, M., Yang, K., and Augenlicht, L. (2002). Colorectal cancer in mice genetically deficient in the mucin *Muc2*. *Science* *295*, 1726-1729.
- Vignaes, L.K.,** van den Abbeele, P., Sulek, K., Frandsen, H.L., Steenholdt, C., Brynskov, J., Vermeiren, J., van de Wiele, T., and Licht, T.R. (2013). Microbiotas from UC patients

display altered metabolism and reduced ability of LAB to colonize mucus. *Scientific reports* 3, 1110.

Wang, F., Graham, W.V., Wang, Y., Witkowski, E.D., Schwarz, B.T., and Turner, J.R. (2005). Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *The American journal of pathology* 166, 409-419.

Watson, J.L., and McKay, D.M. (2006). The immunophysiological impact of bacterial CpG DNA on the gut. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 364, 1-11.

Wehkamp, J., Fellermann, K., Herrlinger, K.R., Baxmann, S., Schmidt, K., Schwind, B., Duchrow, M., Wohlschlager, C., Feller, A.C., and Stange, E.F. (2002). Human beta-defensin 2 but not beta-defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 14, 745-752.

Wehkamp, J., Salzman, N.H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R.E., Shen, B., Schaeffeler, E., Schwab, M., Linzmeier, R., *et al.* (2005). Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 18129-18134.

Williams, J.G. (1990). Phagocytes, toxic oxygen metabolites and inflammatory bowel disease: implications for treatment. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 72, 253-262.

Woodmansey, E.J. (2007). Intestinal bacteria and ageing. *Journal of applied microbiology* 102, 1178-1186.

Wright, J.P., Froggatt, J., O'Keefe, E.A., Ackerman, S., Watermeyer, S., Louw, J., Adams, G., Girdwood, A.H., Burns, D.G., and Marks, I.N. (1986). The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town 1980-1984. *S Afr Med J* 70, 10-15.

Xavier, R.J., and Podolsky, D.K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448, 427-434.

Yao, Q. (2013). Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2: structure, function, and diseases. *Semin Arthritis Rheum* 43, 125-130.

Zeissig, S., Burgel, N., Gunzel, D., Richter, J., Mankertz, J., Wahnschaffe, U., Kroesen, A.J., Zeitz, M., Fromm, M., and Schulzke, J.D. (2007). Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 56, 61-72.

Zenewicz, L.A., Antov, A., and Flavell, R.A. (2009). CD4 T-cell differentiation and inflammatory bowel disease. *Trends in molecular medicine* 15, 199-207.

Zenewicz, L.A., Yin, X., Wang, G., Elinav, E., Hao, L., Zhao, L., and Flavell, R.A. (2013). IL-22 deficiency alters colonic microbiota to be transmissible and colitogenic. *Journal of immunology* 190, 5306-5312.

RESUME en français

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies idiopathiques, lourdes et incurables qui touchent l'adulte jeune à vie. Il est aujourd'hui établi que les MICI sont la résultante d'une réaction immunitaire exacerbée contre le microbiote intestinal chez des sujets prédisposés génétiquement.

L'étude de l'implication du microbiote intestinal dans les MICI permettra-t-elle de mettre en lumière les mécanismes de survenue et d'entretien de l'état inflammatoire qui caractérise ces maladies ? Pour répondre à cette problématique, ce travail fait l'état des lieux des limites de nos connaissances scientifiques et médicales sur les MICI et met en exergue la participation du microbiote intestinal dans ces maladies.

Si l'étude de la relation de commensalisme partagée entre l'Homme et son microbiote intestinal n'a pas permis de lever l'ombre sur la physiopathologie caractéristique des MICI, elle a favorisé l'émergence de nouvelles thérapeutiques et perspectives de recherche.

Titre et résumé en Anglais

Gut microbiota and Inflammatory Bowel Disease

Inflammatory bowel diseases (IBD) are serious and untreatable idiopathic diseases, which affect young adult throughout his life. Nowadays, it is established that IBD result of a strong immune reaction against gut microbiota in genetically predisposed subjects.

However, little is know about the mechanisms of occurrence and maintenance of IBD pathologic inflammation. This thesis reviews the most recent scientific and medical advances about IBD and the involvement of gut microbiota in IBD.

To date, studying the commensalism shared between Human and gut microbiota didn't allow to fully understanding IBD pathophysiology, but it certainly allowed therapeutic and research prospect.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie ; Service de Physiologie-Hématologie

MOTS-CLES : Barrière intestinale - Commensalisme - Dysbiose - Inflammation - Maladie de Crohn - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - Microbiote intestinal - Microorganisme - Physiopathologie - Rectocolite hémorragique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
Service Physiologie-hématologie
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex

Directeur de thèse : Professeur Gérard Campistron