

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
*FACULTE DE SANTE*  
*DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES*

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2038

# THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Alexandre JARLAN**

Né le 11/02/1997 à Toulouse (31)

**RÔLE DE LA DYSBIOSE ET STRATÉGIE DE PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE LA  
MALADIE DE CROHN ET DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE**

Le Vendredi 2 Juin 2023

Directrice de thèse : Dr Cendrine CABOU

## JURY

Président : Dr Céline Colacios  
1er assesseur : Dr Cendrine Cabou  
2ème assesseur : Dr Johanna Filaquier

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

# REMERCIEMENTS

**A madame Céline COLACIOS**, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Merci également pour vos enseignements d'immunologie que j'ai beaucoup appréciés durant mes années d'étude.

**A madame Cendrine CABOU**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté dans la réalisation de ce travail. Merci pour vos conseils, votre bienveillance et votre disponibilité à l'égard de mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**A madame Johanna FILAQUIER**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie depuis mes tout premiers stages jusqu'au dernier. Merci encore pour vos conseils et votre bienveillance. Je remercie aussi toute l'équipe de la pharmacie du XV (Aurélie, Marie, Solène, Karine, Laure et Maëva) pour votre soutien et votre bonne humeur qui font de vous toutes une équipe au top !

**À ma très chère binôme de TP**, Lulu, merci d'avoir toujours été là pendant toutes ces années, je garderais plein de bons souvenirs de ce duo infernal. Je te souhaite que du bonheur <3.

**À ma coloc**, Estelle, je garderais plein de merveilleux souvenirs de ces 2 années de colocation avec toi. Je te souhaite plein de bonnes choses pour la suite.

**À mes amies**, Estelle, Alexandra, Mathilde, Clara... je suis heureux de vous avoir rencontré à travers ces études. Ces dernières années auraient été beaucoup moins drôle sans vous. Restez comme vous êtes, j'espère vous revoir très vite !

**À ma famille**, merci infiniment de votre soutien durant ces longues années !

# SOMMAIRE

## Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>14</b>
<b>I. La flore intestinale.....</b>	<b>15</b>
<b>I.1 Diversité et composition .....</b>	<b>16</b>
<b>I.2 Rôle .....</b>	<b>18</b>
I.2.1 Effet de barrière.....	18
I.2.2 Fonctions métaboliques .....	22
I.2.2.1 Principaux substrats indigestibles par l'Homme.....	23
I.2.2.2 Fermentation des produits d'hydrolyse des polysaccharides.....	24
I.2.3 Fonctionnement du système immunitaire intestinal .....	25
II.2.3.1 Cellules immunes innées intestinales .....	26
II.2.3.1.1 Phagocytes .....	26
II.2.3.1.2 Cellules lymphoïdes innées .....	26
II.2.3.1.3 Cellules dendritiques.....	28
II.2.3.2 Cellules immunes adaptatives intestinales.....	29
<b>I.3 Dialogue microbiote et cellules souches intestinales.....</b>	<b>30</b>
I.3.1 Communication via les récepteurs de l'immunité innée.....	30
I.3.2 Communication via les métabolites bactériens.....	33
<b>II. La dysbiose .....</b>	<b>35</b>
<b>II.1 Les causes.....</b>	<b>35</b>
II.1.1 Prises médicamenteuses .....	35
II.1.1.1 Expositions répétées et inappropriés aux ATB .....	35
II.1.1.2 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) .....	37
II.1.1.3 Metformine.....	38
II.1.1.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....	38
II.1.2 Environnement et hygiène de vie.....	39
II.1.2.1 Alcool .....	39
II.1.2.2 Tabac.....	41
II.1.2.3 Stress.....	42
II.1.3 Régime inapproprié ou déséquilibre alimentaire.....	46
II.1.3.1 Rôle des émulsifiants alimentaires .....	46
II.1.3.2 Alimentation riche en graisses.....	47
II.1.3.3 Alimentation riche en sel .....	49
II.1.4 Facteurs génétiques.....	50
II.1.4.1 Gène NOD2 .....	50
II.1.4.2 Gène CARD9.....	51
<b>II.2 Les conséquences .....</b>	<b>52</b>
II.2.1 Altération de la couche de mucus .....	52
II.2.2 Anomalies de la paroi intestinale .....	53
II.2.2.1 Perméabilité intestinale et inflammation systémique.....	53
II.2.2.2 Perméabilité intestinale et inflammation intestinale .....	54
II.2.3 Perturbation du système neuroendocrinien .....	54

II.2.4 Déficit du système immunitaire .....	56
II.2.4.1 Dérégulation de la réponse immunitaire innée.....	57
II.2.4.2 Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative.....	58
<b>III.MICI.....</b>	<b>60</b>
<b>III.1. Maladie de Crohn (MC) .....</b>	<b>61</b>
III.1.1 Physiopathologie .....	62
III.1.2 Symptomatologie.....	64
III.1.3 Complications .....	65
<b>III.2 Rectocolite hémorragique (RCH) .....</b>	<b>66</b>
III.2.1 Physiopathologie .....	68
III.2.2 Symptomatologie.....	69
III.2.3 Complications .....	71
<b>IV. Éléments de diagnostic .....</b>	<b>72</b>
<b>IV.1 Examens en biologie .....</b>	<b>73</b>
IV.1.1 Bilan biologique .....	73
IV.1.2 Coproculture.....	75
<b>IV.2 Examens d'histologie .....</b>	<b>76</b>
IV.2.1 Iléocoloscopie .....	76
IV.2.2 Endoscopie œso-gastro-dudodénale .....	76
IV.2.3 Sigmoidoscopie avec biopsies .....	78
IV.2.4 Examen du tube digestif par vidéocapsule .....	80
<b>IV.3 Examen d'imagerie .....</b>	<b>81</b>
III.3.4 Entéro-IRM.....	81
<b>V. Stratégies de prise en charge en médecine.....</b>	<b>82</b>
<b>V.1 Les médicaments .....</b>	<b>83</b>
V.1.1 Acide-5-aminosalicylique (5-ASA).....	83
V.1.2 Corticostéroïdes .....	86
V.1.3 Médicaments immunomodulateurs.....	88
V.1.3.1 Azathioprine et 6-mercaptopurine.....	89
V.1.3.2 Méthotrexate (MTX).....	91
IV.1.3.3 Ciclosporine et tacrolimus .....	94
<b>V.2 Immunothérapie avec les anticorps monoclonaux .....</b>	<b>97</b>
V.2.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF.....	97
V.2.2 Anticorps monoclonaux anti-intégrine.....	99
V.2.3 Anticorps monoclonaux anti-interleukines .....	100
<b>VI. Prise en charge chirurgicale des MICI .....</b>	<b>101</b>
<b>VII. Transplantation de microbiote fécal.....</b>	<b>105</b>
<b>VIII. Maintien de l'état de santé .....</b>	<b>107</b>
<b>VIII.1 Vaccinations.....</b>	<b>107</b>
<b>VIII.2 Tests de dépistage .....</b>	<b>109</b>
<b>IX. Nutrition et activité physique .....</b>	<b>110</b>
<b>IX.1 Alimentation et mode de vie du sujet souffrant de MICI .....</b>	<b>110</b>
IX.1.1 Lors d'une poussée .....	111
IX.1.2 En rémission.....	111
<b>IX. 2 Activité physique .....</b>	<b>112</b>
<b>IX.3 Traitements de la dénutrition associées aux MICI .....</b>	<b>112</b>
IX.3.1 La nutrition artificielle .....	114
IX.3.1.1 Acides gras poly-insaturés de la série n-3 .....	116
IX.3.1.2 Glutamine .....	119

IX.3.1.3 TGF- $\beta$ .....	120
<b>X. Autres.....</b>	<b>121</b>
<b>X.1 Probiotiques.....</b>	<b>121</b>
<b>X.2 Phytothérapie .....</b>	<b>125</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>130</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

MO : microorganismes

AG : acides gras

IgA : immunoglobuline A

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

LPS : lipopolysaccharides

TLR : toll like receptor

CAZymes : carbohydrate-active enzymes

GH : glycoside-hydrolases

PL : polysaccharide-lyases

SCFA : short-chain fatty acid

PP : plaques de Peyer

FLI : follicules lymphoïdes isolés

CPA : cellule présentatrice d'antigène

AIEC : Escherichia coli adhérent et invasif

IPP : inhibiteurs de la pompe à proton

AGCC : acide gras à chaîne courte

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

SNC : système nerveux central

SNE : système nerveux entérique

SNA : système nerveux autonome

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IRM : imagerie par résonance magnétique



RGO : reflux gastro-œsophagien

BSR : bactéries sulfato-réductrices

ALC : acides linoléiques conjugués

CRL : corticolibérine

IL : interleukine

LT : lymphocyte T

CD : cellule dendritique

MC : maladie de Crohn

RCH : rectocolite hémorragique

CRP : protéine C réactive

CF : calprotectine fécale

VGM : volume globulaire moyen

VHC : virus de l'hépatite C

EBV : virus de l'Epstein-Barr

CMV : cytomégalovirus

Ac : anticorps

Ag : antigène

5-ASA : acide 5-aminosalicylique

6-MP : 6-mercaptopurine

XO : xanthine oxydase

TGN : thioguanine nucléotides

TPMT : thiopurine S-méthyltransférase

MTX : méthotrexate

FPGS : foylpolylglutamylate synthétase

MTX-PG : méthotrexate polyglutamaté

DHFR : dihydrofolate réductase

TS : thymidylate synthase

NFS : numération de formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TMF : transplantation du microbiote fécale

PEG : polyéthylène glycol

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

EMA : Agence Européenne du Médicament

ESPEN : Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme

TGF- $\beta$  : transforming growth factor- $\beta$

ALA : acide alpha-linolénique

EPA : acide eicosapentaénoïque

DHA : acide docosahexaénoïque

CNO : compléments nutritionnels oraux

COX-2 : cyclooxygénase 2

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation de la flore bactérienne au sein de notre organisme

Figure 2 : Représentation de la composition des différents microbiotes anatomiques

Figure 3 : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale

Figure 4 : Représentation de crypte et villosité au sein de l'intestin grêle

Figure 5 : Schéma d'une coupe de cellule épithéliale représentant les transports paracellulaires et transmembranaires

Figure 6 : Schéma représentant le rôle des ILC3 et leurs interactions avec les CD

Figure 7 : Multiples mécanismes induits sous l'effet de la colonisation et coopérant pour former la barrière immune intestinale

Figure 8 : Schéma représentant le dialogue entre les cellules épithéliales et le microbiote via les récepteurs de l'immunité innée

Figure 9 : Schéma récapitulatif des interactions possible entre le microbiote et les CSI

Figure 10 : Structure de l'axe cerveau-intestin ou « gut-brain axis » en anglais

Figure 11 : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau

Figure 12 : Réponse de l'axe corticotrope chez des rats axéniques et conventionnels soumis au test de l'« open-field »

Figure 13 : Différenciation des lymphocytes T naïfs (Th0)

Figure 14 : Photographie par coloscopie d'un iléon enflammé chez un patient atteint de la MC

Figure 15 : Schéma représentant l'intestin grêle et ses organes voisins

Figure 16 : Schéma représentant l'intestin grêle et le gros intestin

Figure 17 : Schéma représentant les différentes couches au niveau du côlon et du rectum

Figure 18 : Photographie d'une coloscopie représentant les signes d'une RCH

Figure 19 : Photographies d'une coloscopie représentant les pseudo-polypes d'une muqueuse hyperplasique enflammée d'un patient atteint d'une RCH

Figure 20 : Exploration du système digestif haut lors d'une gastroscopie

Figure 21 : Entéro-IRM d'un patient atteint de MC

Figure 22 : Photographie par vidéocapsule d'un ulcère aphteux

Figure 23 : Observation microscopique d'une biopsie de muqueuse d'un patient atteint de la MC

Figure 24 : Observation microscopique d'une biopsie de colon d'un patient atteint d'une RCH

Figure 25 : Structure chimique de la sulfasalazine

Figure 26 : Structure chimique de la mésalazine ou 5-ASA

Figure 27 : Schéma simplifié représentant le métabolisme de l'azathioprine

Figure 28 : Schéma représentant le mécanisme antifolate du méthotrexate

Figure 29 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus

Figure 30 : Structure des anti-TNF utilisées dans les MICI

Figure 31 : Schéma de l'interaction entre le vedolizumab et l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$

Figure 32 : Photographie d'une coupe d'intestin grêle représentant des zones de sténose

Figure 33 : Schéma représentant la résection iléo-caecale

Figure 34 : Schéma représentant la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou iléo-anale

Figure 35 : Schéma représentant la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale avec réservoir en J

Figure 36 : Séquence thérapeutique pour le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile*

Figure 37 : Soluté nutritif enrichi en oméga-3 pour la voie entérale

Figure 38 : Émulsion lipidique à base d'huile de poisson pour la voie parentérale

Figure 39 : Suppléments nutritionnels oraux enrichis en oméga-3 (PROSURE®)

Figure 40 : Suppléments nutritionnels oraux enrichis en oméga-3 (FORTICARE®)

Figure 41 : Nutrition spécifique riche en TGF- $\beta$  pour les patients atteints de la MC

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique

Tableau II : Bilan biologique initial d'une MICI

Tableau III : Récapitulatif des spécialités contenant le sulfasalazine et ses dérivés utilisées lors d'une MICI

Tableau IV : Récapitulatif des spécialités à base de corticostéroïdes utilisées lors d'une MICI

Tableau V : Récapitulatif des spécialités contenant l'azathioprine et la 6-mercaptopurine utilisées lors d'une MICI

Tableau VI : Tableau récapitulatif des spécialités contenant du méthotrexate utilisées lors d'une MICI

Tableau VII : Récapitulatif des spécialités à base de ciclosporine et tacrolimus

Tableau VIII : Causes de dénutrition et carences dans les MICI

Tableau IX : Récapitulatif des bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives

Tableau X : Exemple de probiotiques retrouvés en officine pour soulager les patients atteints de MICI

Tableau XI : Produit de phytothérapie retrouvé en officine pour soulager les patients atteints de MICI

Tableau XII : Dispositif médical retrouvé en officine pour soulager les patients atteints de MICI

## INTRODUCTION

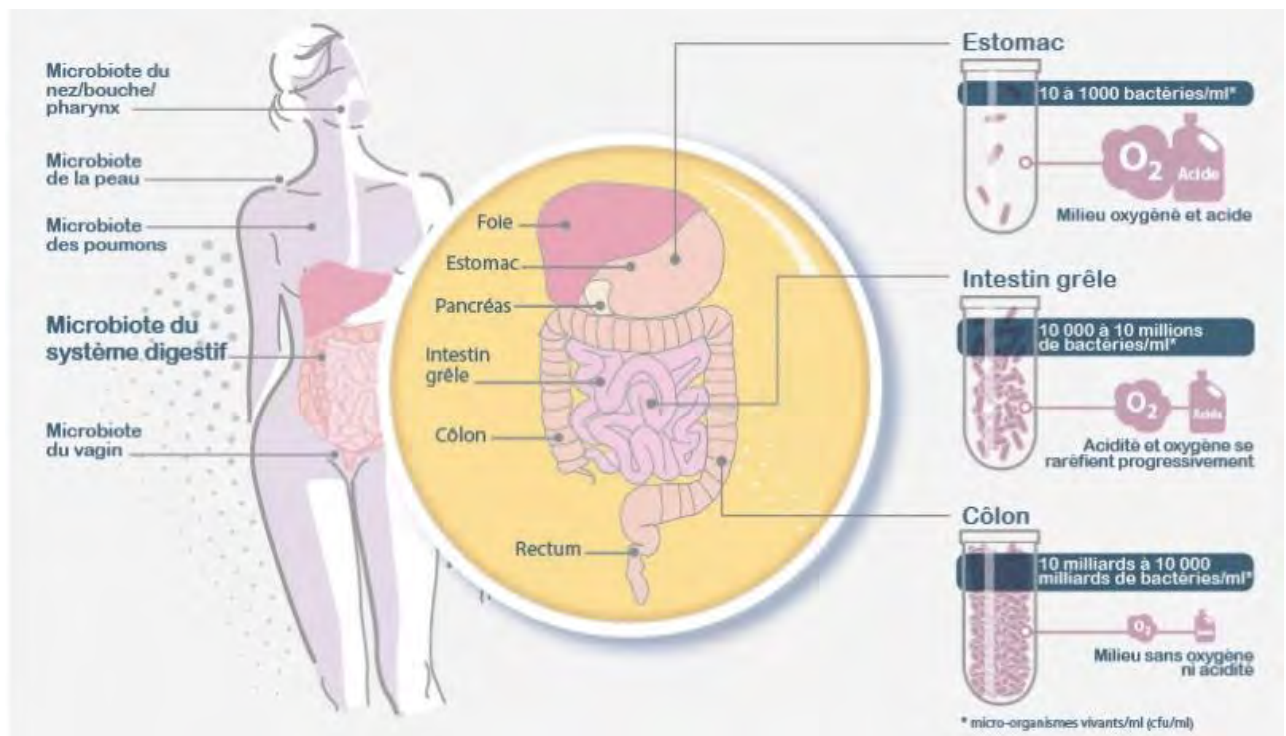
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux pathologies touchent plus de 200 000 personnes en France et 60% des cas souffrent de MC tandis que 40% des cas de RCH. Dans le monde, l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays riches et développés (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest) mais connaît aussi une augmentation dans les pays émergents depuis plusieurs années (Amérique du Sud, Asie...). Le diagnostic se fait majoritairement entre l'âge de 20 et 30 ans et donc touche de jeunes adultes mais ces pathologies peuvent survenir à tout âge notamment chez les enfants qui représentent 15% des cas. Ces maladies ont une prédominance féminine car elles touchent dans 55% des cas des femmes contre pour 45% des cas des hommes.

Les MICI sont des maladies multifactorielles. À l'heure actuelle, il existerait de multiples facteurs favorisant ces pathologies dont des facteurs génétiques tels que le gène NOD2 et CARD9, des facteurs environnementaux comme un déséquilibre alimentaire (alimentation riche en graisse, en sel ou en émulsifiants) et une mauvaise hygiène de vie (alcool, tabac, stress). Au sein de ma thèse, j'ai décidé d'orienter ma réflexion sur le rôle de l'un de ces facteurs : le déséquilibre de la flore intestinale aussi appelé dysbiose. Chaque individu est composé de milliards de bactéries commensales qui vivent en symbiose les unes avec les autres afin de former ce que l'on appelle le microbiote. Celui-ci est présent dans différentes parties de notre corps comme la bouche, les poumons, la peau ou encore l'intestin. Je me suis concentré sur l'exploration du microbiote intestinal puisque cela fait déjà de nombreuses années que celui-ci a été découvert et qu'il se retrouve au centre de plusieurs études tant sa découverte a mis en perspective une nouvelle vision vis-à-vis de notre corps.

La diversité et la composition du microbiote intestinal sont abordés ainsi que son rôle qu'il soit physique, métabolique ou immunitaire. Nous discuterons aussi des facteurs extrinsèques et intrinsèques pouvant être à l'origine de son déséquilibre. Nous présenterons la MC et la RCH, les approches/méthodes utilisées pour leur diagnostic (biologie, histologie, imagerie) ainsi que la prise en charge médicamenteuse et chirurgicale afin de soulager les patients.

## I. La flore intestinale

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes (MO) (bactéries, virus, parasites, champignons) non pathogènes que l'on appelle aussi commensaux qui se développent au niveau de la peau, de la bouche, du vagin ou encore des poumons (*Figure 1*). Le microbiote que je vais développer au cours de ma thèse est celui qui est le plus présent au sein de notre organisme : le microbiote intestinal. Ce dernier se situe principalement au niveau de l'intestin grêle et du côlon entre la lumière du tube digestif et le mucus qui forme un biofilm protecteur en recouvrant la paroi intérieure. Cette différence du nombre de MO en fonction de la localisation au sein du tube digestif s'explique par le pH, notamment l'acidité gastrique qui n'est pas favorable au développement de la plupart des MO (*Figure 1*) (1).



*Figure 1* : Représentation de la flore bactérienne au sein de notre organisme (1)

Le microbiote intestinal abrite entre  $10^{12}$  à  $10^{14}$  MO et se développe de manière graduelle au cours de la vie. Notre premier contact avec les MO commence au contact de la flore vaginale et fécale après un accouchement par voie basse ou au contact des MO de l'environnement lors de la naissance par césarienne. Ensuite, la colonisation bactérienne au sein de notre

organisme se fait de manière progressive et dans un ordre bien précis. Tout d'abord, il apparaît les premières bactéries intestinales qui ont besoin d'oxygène pour se multiplier, appelées les bactéries aérobies tel que les entérocoques ou les staphylocoques par exemple. Puis, la consommation d'oxygène présent dans l'intestin par les bactéries aérobies entraîne l'implantation de bactéries dites anaérobies, c'est-à-dire qui ne prolifèrent qu'en absence d'oxygène comme c'est le cas des Bacteroides, Clostridium ou Bifidobacterium. Pour finir, pendant les premières années de vie, la composition du microbiote intestinale évolue de manière qualitative et quantitative sous l'influence de la diversification alimentaire, de la génétique, du niveau d'hygiène, des traitements médicaux reçus et de l'environnement. Cette composition reste assez stable, même si celle-ci reste variable d'un individu à l'autre (1).

Cela fait maintenant plus d'un siècle que les scientifiques ont supposé qu'il existait une symbiose entre notre organisme et cette flore intestinale. C'est pourquoi, de nos jours, les scientifiques sont en mesure de décrire de plus en plus finement la nature des interactions entre l'hôte et son microbiote mais aussi les interactions entre les MO entre eux ainsi que leur incidence sur le fonctionnement de l'organisme (1).

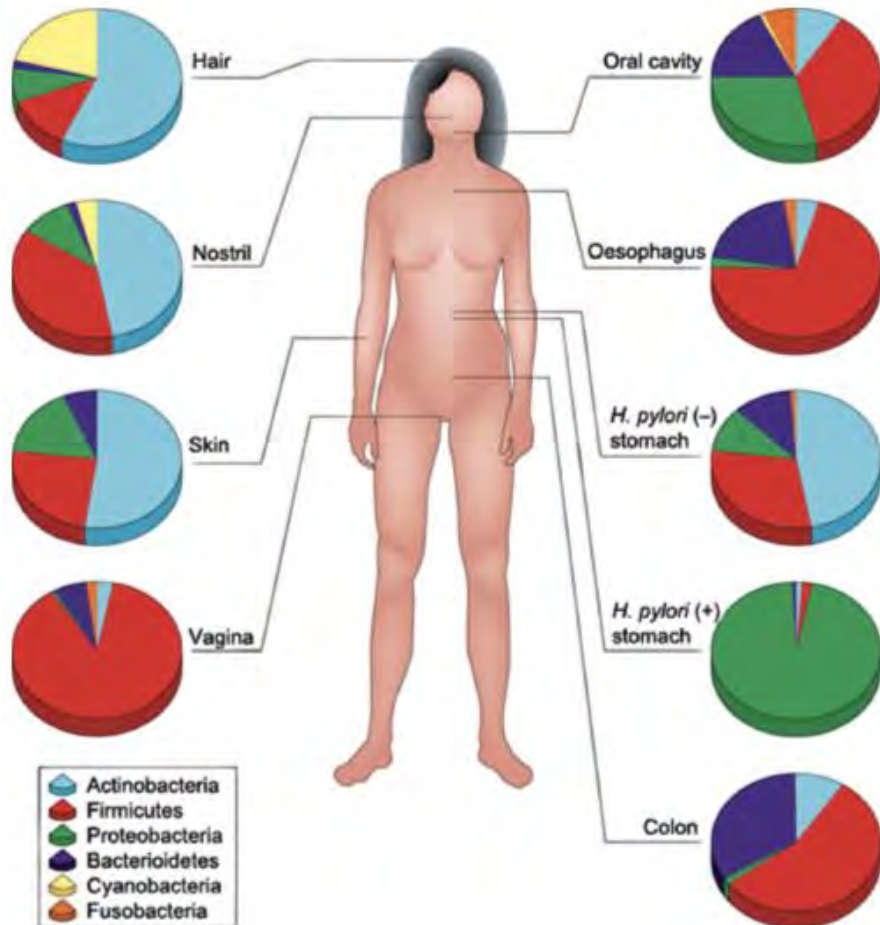
Maintenant que j'ai introduit le sujet en présentant de manière claire et concis la flore bactérienne, je développerais la diversité et la composition de cette flore ainsi que les rôles importants qu'elle peut jouer au sein de notre organisme. Enfin, je terminerais en détaillant le dialogue qu'il peut exister entre ce microbiote et les cellules souches intestinales.

## 1.1 Diversité et composition

La flore intestinale est un écosystème dynamique dont la composition peut varier considérablement au cours du temps (2) selon les états physiopathologiques et les changements de régime alimentaire (3). La variabilité importante de la composition de la flore intestinale engendre des difficultés à comprendre la structure et les fonctions du microbiote et c'est pourquoi l'identification du noyau phylogénétique composé des bactéries communes à différents individus s'avère être à l'heure actuelle encore difficile (4). Cependant, des scientifiques ont observé que la diversité du microbiote intestinal entre individus semble moins importante lorsque l'on se place à un rang taxonomique supérieur comme le Genre ou le Phylum.



En effet, d'après les analyses de certains scientifiques, le microbiote intestinal regroupe 4 phylums bactériens prépondérants : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria (Figure 2) (4).



*Figure 2 : Représentation de la composition des différents microbiotes anatomiques (5)*

En revanche, malgré la présence quasiment universelle de ces 4 principaux phylums au sein du microbiote intestinal, leurs proportions semblent varier considérablement d'un individu à un autre. Cette supposition relève notamment d'une étude de cohorte qui a été menée sur 242 volontaires sains américains. Les scientifiques ont observé que la proportion des Firmicutes varie de 90% à moins de 10% en fonction des individus alors que la proportion des Bacteroidetes varie en sens inverse (6). Enfin, il semblerait que chaque relation entre microbiote et hôte est caractérisée par une co-évolution continue orientée par les différents

événements au cours de la vie de l'hôte ce qui participe à la mise en place d'un microbiote unique chez chaque individu (4).

Au contraire de l'importante biodiversité taxonomique, la diversité fonctionnelle du microbiote intestinal semble être moins importante entre les individus. Cette similitude des profils fonctionnels a permis d'introduire le concept d'un noyau fonctionnel au lieu d'un noyau phylogénétique. Ce noyau fonctionnel est constitué de familles de gènes retrouvées systématiquement avec une abondance similaire dans le microbiote d'individus différents malgré des profils taxonomiques différents (4).

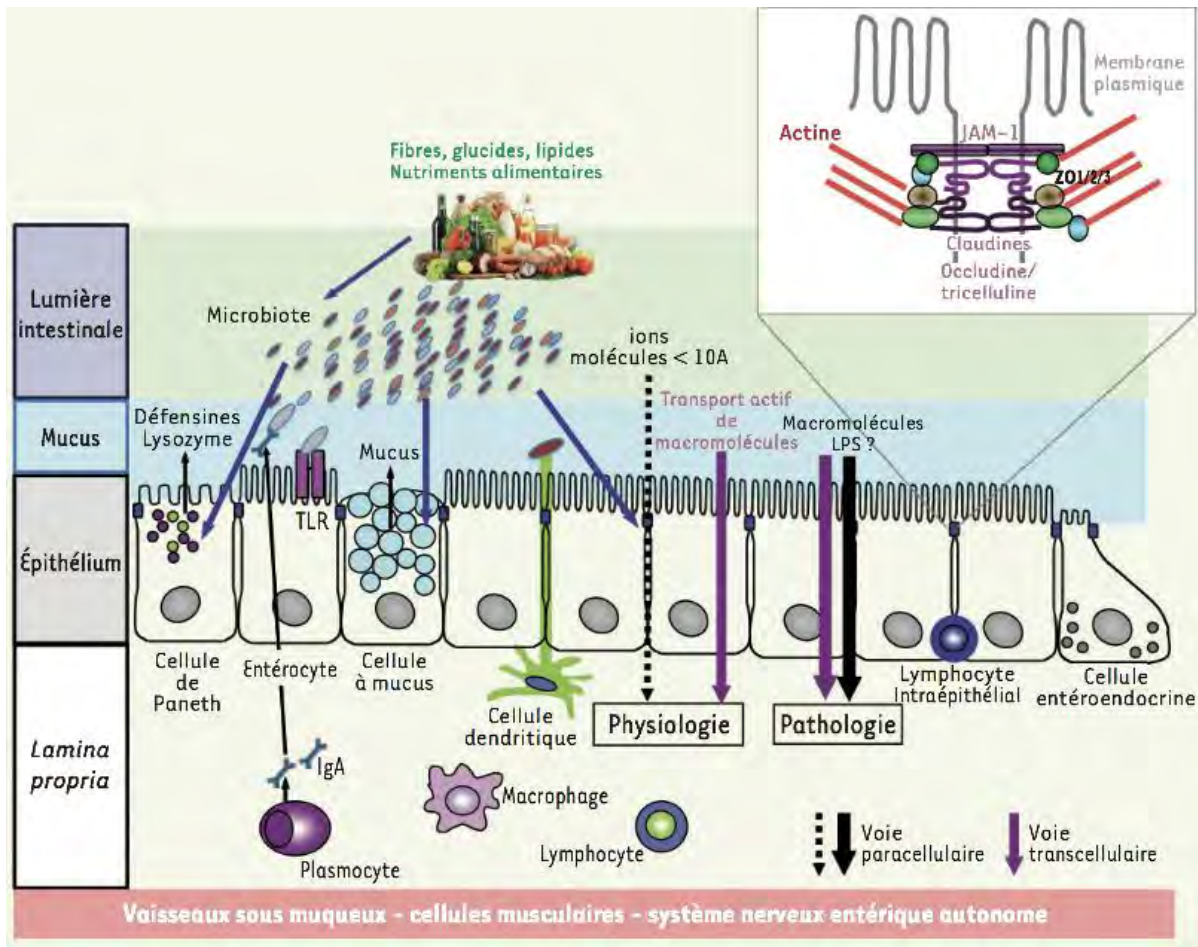
Maintenant que l'on connaît plus précisément la composition de notre microbiote intestinal, je vais aborder les différents rôles que ces MO peuvent avoir chez l'individus qui les possèdent.

## 1.2 Rôle

Le microbiote assure des fonctions primordiales que l'hôte ne peut effectuer par lui-même. Ces fonctions sont à la fois d'ordre protectrice (effet de barrière renforçant la résistance à la colonisation par des agents pathogènes opportunistes, sécrétions de peptides antimicrobiens), métabolique (fermentation colique et production d'acide gras à chaînes courtes) et structurelle (maturation de l'épithélium intestinal et du système immunitaire).

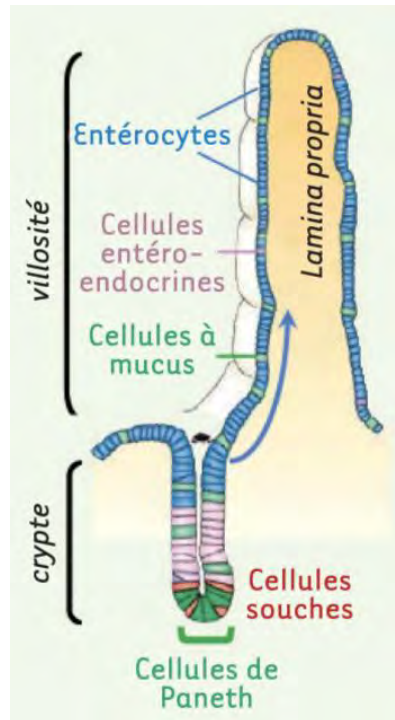
### 1.2.1 Effet de barrière

La barrière intestinale est une entité fonctionnelle complexe comprenant une multitude de cellules différentes associées à des éléments mécaniques et chimiques. Elle possède comme principale fonction de limiter l'accès du contenu de la lumière intestinale au milieu intérieur et à la circulation sanguine. Cette fonction est assurée par une monocouche de cellules épithéliales étroitement reliées entre elles par des jonctions intercellulaires (jonctions serrées, adhérentes et desmosomes) ainsi que la présence de mucus qui recouvre la surface apicale des cellules dont les constituants, les mucines, sont sécrétés par les cellules caliciformes aussi appelées cellules à mucus (*Figure 3*) (7).



*Figure 3 : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (7)*

Cette barrière possède également un rôle protecteur contre l'invasion des pathogènes environnementaux tout en permettant la tolérance vis-à-vis de la flore commensale et des aliments. Des molécules antimicrobiennes, dont les défensines et le lysozyme synthétisés par les cellules de Paneth localisées à la base des cryptes de l'intestin grêle, permettent ce rôle de « barrière intestinale » (Figure 4) (7).



*Figure 4 : Représentation de crypte et villosité au sein de l'intestin grêle (7)*

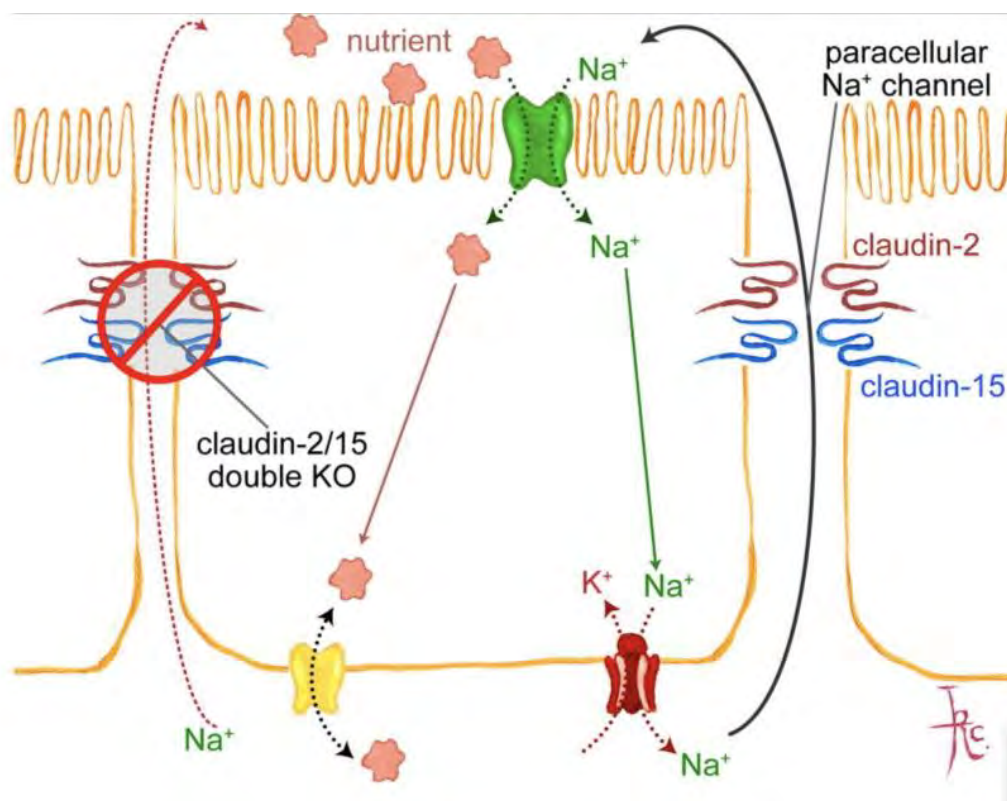
De plus, cette barrière intestinale fait également intervenir des cellules de l'immunité innée (dont les cellules dendritiques, macrophages) et des cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes) présentes dans la lamina propria et des IgA sécrétées par les plasmocytes. Des lymphocytes intra-épithéliaux et des follicules lymphoïdes associées à la muqueuse y participent également (7).

De manière générale, le passage d'une molécule d'un compartiment à l'autre de l'organisme se fait de 2 manières distinctes :

- Par transport passif : soit par diffusion simple par une différence de gradient de concentration entre 2 compartiments, soit par la présence de protéines sans apport énergétique
- Par transport actif : nécessitant la présence de macromolécules et un apport d'énergie pour fonctionner

Au sein de la barrière intestinale, il existe une perméabilité intestinale qui permet les échanges entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. On retrouve notamment une

perméabilité paracellulaire, correspondant au passage entre les cellules, qui est régulée par les conditions physiologiques. Le contrôle de cette perméabilité paracellulaire est indispensable pour que les fonctions de transport actif transcellulaire de l'épithélium intestinal s'exercent correctement. Le contrôle de ce flux paracellulaire est assuré par les jonctions serrées qui contrôlent notamment le passage de l'eau, des ions et des molécules en fonction de leur taille et de leur charge (7). Par exemple, le passage paracellulaire de sodium ( $\text{Na}^+$ ) est assuré par 2 protéines transmembranaires qui composent la jonction serrée : claudines 2 et 15 (Figure 5). Une étude a montré que des souris dépourvues de claudine 2 et 15 meurent de malnutrition dû à une diminution du flux de cations paracellulaires et d'un recyclage limité du sodium absorbé par les voies transcellulaires vers la lumière digestive. Par conséquent, le sodium luminal réduit est insuffisant pour servir de force motrice à l'absorption transcellulaire des nutriments (Figure 5). Donc, la souris n'absorbe plus suffisamment de nutriments ce qui provoque une dénutrition (8).



*Figure 5 : Schéma d'une coupe de cellule épithéliale représentant les transports paracellulaires et transmembranaires (8)*

Concernant les molécules de grande taille, des voies de passage sont possibles comme par exemple l'endocytose, la contraction du cytosquelette d'actine qui régule les jonctions serrées ou encore la mort de cellules épithéliales (7).

Maintenant que j'ai détaillé le rôle et la composition de la barrière intestinale, je vais développer le rôle de barrière protectrice que joue le microbiote intestinal contre les pathogènes ingérés. Cet « effet barrière » du microbiote intestinal s'explique par plusieurs mécanismes tel que l'exclusion des MO entre eux en consommant les mêmes substrats, en occupant les mêmes sites d'adhésion ou encore par la sécrétion de bactériocines. Ces bactériocines, sécrétées par les MO du microbiote intestinal, possèdent des propriétés bactéricides en éliminant certains MO et des propriétés bactériostatique par l'inhibition de la croissance de certains MO. Le microbiote intestinal joue aussi un rôle dans les défenses innées ou adaptatives via la sécrétion de défensines ou en stimulant la synthèse d'immunoglobuline. Il modulerait aussi la sécrétion du mucus. Les cellules humaines possèdent à leur surface des récepteurs aux molécules microbiennes qui reconnaissent des signaux microbiens des MO pathogènes et des MO non pathogènes et régulent les voies de signalisation des réactions inflammatoires et immunes via entre autres la voie NF-κB. L'apport de MO exogènes thérapeutiques peut renforcer la fonction de barrière d'après des travaux expérimentaux et des études cliniques randomisées chez l'homme. Par exemple, *Saccharomyces boulardii* diminue le risque de rechute de *Clostridium difficile* (9).

Après avoir détaillé le rôle que joue le microbiote intestinal au sein de la barrière, nous allons maintenant nous pencher sur les nombreuses fonctions métaboliques que celui-ci possède au sein de notre organisme.

### 1.2.2 Fonctions métaboliques

Les bactéries du microbiote intestinal peuvent également avoir un rôle important dans la digestion et la fermentation des aliments que nous assimilons. La dégradation des sucres complexes présents dans nos aliments s'effectue par l'intermédiaire d'une grande variété d'enzymes appelées carbohydate-active enzymes ou CAZymes au sein de notre colon. On retrouve dans cette grande famille d'enzymes notamment les glycoside-hydrolases (GH) et les polysaccharide-lyases (PL) qui sont deux classes de CAZymes qui catalysent la coupure

des polysaccharides. Or, ces enzymes sont produites quasiment exclusivement par les bactéries intestinales. En effet, le génome humain ne code que pour 8 à 17 GH limitées à la digestion du lactose, du saccharose et de l'amidon alors que le microbiote intestinal avec environ 1000 espèces bactériennes code pour plus de 56 000 enzymes pour la digestion de l'ensemble des sucres complexes de notre alimentation (4). C'est pourquoi le microbiote intestinal joue un rôle direct dans la digestion en assurant la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles par l'Homme lui-même et ceci est abordé dans le chapitre qui suit (1).

#### *1.2.2.1 Principaux substrats indigestibles par l'Homme*

Les fibres alimentaires sont des polysaccharides de plantes résistantes à la digestion et à l'absorption au niveau de l'intestin grêle mais qui subissent néanmoins une fermentation complète ou partielle par le microbiote du côlon. Les principales fibres alimentaires ciblées par les bactéries du côlon sont l'amidon non digéré par l'Homme aussi appelé amidon résiduel ou résistant et les composants de la paroi de la cellule végétale (4).

L'**amidon** est un polysaccharide complexe constitué de chaînes linéaires de molécules de glucose liées par des liaisons  $\alpha$ -1,4 et des branchements  $\alpha$ -1,6 distribués de façon aléatoire. L'amidon se retrouve dans différents aliments tels que par exemple les graines, les tubercules ou encore les rhizomes et les fruits. Il se retrouve être la cible des  $\alpha$ -amylases salivaires et pancréatiques présent chez l'Homme et les produits d'hydrolyse se retrouvent être absorbés au niveau de l'intestin grêle. Cependant, lorsque l'amidon cru atteint le colon, celui-ci ne se retrouve pas entièrement dégradé dû à sa structure granulaire et le fait qu'il soit insoluble. C'est cet amidon résiduel que l'on retrouve dans le côlon qui va être la cible du microbiote intestinal (4).

On retrouve également comme autres éléments indigestibles par l'Homme les substrats qui composent la paroi de la cellule végétale. Celle-ci se compose de plusieurs constituants tel que la **cellulose**, les **hémicelluloses**, les **pectines**, la **lignine** ou encore les **glycoprotéines**. En fonction de la plante consommée (fruits, légumes, céréales), la composition et la structure de la paroi de la cellule végétale varient d'une plante à une autre

en fournissant des substrats différents. On peut retrouver par exemple, au sein du côlon, le rhamnogalacturonane de type II qui est un polysaccharide complexe de la pectine (4).

Enfin, on retrouve comme produit non digestible les **mucines**. Ce sont des protéines très fortement glycosylées qui recouvrent les surfaces muqueuses comme les intestins. Ces glycoprotéines forment, au niveau du côlon, une barrière physicochimique qui sépare l'épithélium intestinal de la lumière colique (4).

Par conséquent, une fois que ces différents substrats se retrouvent au sein du côlon, ils vont pouvoir être digérés via l'action des MO du microbiote intestinal puis vont subir une fermentation.

#### *1.2.2.2 Fermentation des produits d'hydrolyse des polysaccharides*

La fermentation microbienne a lieu physiologiquement dans le côlon. Les substrats végétaux contenus dans les aliments ayant une forte diversité, les GH et PL d'une seule bactérie ne suffisent pas à dégrader tous les types de substrats malgré que le génome de certaines bactéries code pour des centaines de GH et PL différentes. Par conséquent, il est nécessaire de mettre à contribution plusieurs espèces bactériennes, avec des activités enzymatiques différentes et complémentaires, afin de dégrader la totalité des composants de la paroi de la cellule végétale (4).

Pour commencer, les fibres et les substrats glucidiques complexes sont transformés en oses (sucres simples) par des bactéries saccharolytiques puis les oses sont fermentés en acides gras à chaîne courte (AGCC) et en gaz qui sont eux-mêmes soit transformés soit absorbés par la lumière colique (9). Ces produits finaux de la fermentation sont des acides gras volatils aussi appelé SCFA pour short-chain fatty acid tel que le butyrate, l'acétate ou encore le propionate. Ces produits de fermentation ont des propriétés spécifiques. En effet, le butyrate, SCFA majeur issu de la fermentation des polysaccharides par le microbiote intestinal, constitue la première source d'énergie pour les cellules du côlon appelées les colonocytes et son manque provoque l'autophagie ou l'autolyse de celles-ci qui finissent par se dégrader. Les SCFA contribuent à une multitude de fonctions bénéfiques comme



l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales du côlon ainsi que la stimulation de la croissance de colonocytes sains. Enfin, ils auraient des propriétés anti-inflammatoires via l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire  $\kappa$ B (kappa B) impliqué dans la réponse immunitaire et ils pourraient également jouer un rôle contre la résistance à l'insuline et contre l'obésité chez les souris en augmentant les dépenses énergétiques (4).

### 1.2.3 Fonctionnement du système immunitaire intestinal

Le microbiote intestinal participe au fonctionnement du système immunitaire intestinal indispensable au rôle barrière de la paroi intestinale. Dès les premières années de vie, le microbiote est nécessaire pour que l'immunité intestinale apprenne à distinguer les espèces dites commensales des pathogènes. En effet, des études montrent que le système immunitaire de souris axéniques est anormal. On observe chez ces souris, des plaques de Peyer, inductrices de l'immunité au niveau intestinal, immatures et des lymphocytes, effecteurs des réactions immunitaires, en nombre réduit. Les organes importants pour l'immunité générale de l'organisme, tel que leur rate et leurs ganglions lymphatiques, présentent des anomalies structurelles et fonctionnelles (1).

À la naissance, lors de la colonisation intestinale, un dialogue entre les bactéries et le système immunitaire de l'hôte se développe et induit par la suite le recrutement de multiples acteurs cellulaires qui coopèrent au sein de l'épithélium afin de construire une barrière efficace permettant de confiner les bactéries dans la lumière intestinale (10).

Le recrutement et l'activation des cellules immunes hématopoïétiques sont très dépendants des signaux provenant du microbiote et sont par conséquent étroitement régulés. On retrouve les cellules immunes innées avec les phagocytes, les cellules dendritiques et les cellules lymphoïdes innées qui sont rapidement mobilisables. Les acteurs de l'immunité adaptative, tels que les lymphocytes T et B, sont plus lents à être mobilisés mais ils apportent la spécificité de reconnaissance et la mémoire (10).

### II.2.3.1 Cellules immunes innées intestinales

#### II.2.3.1.1 Phagocytes

Parmi les phagocytes, les **macrophages** sont les cellules les plus nombreuses dans le chorion, tissu conjonctif sous-jacent d'une muqueuse ou d'un tissu séreux, en situation physiologique. Ils sont renouvelés en permanence à partir des monocytes sanguins qui se différencient dans l'intestin où ils acquièrent une activité de phagocytose et de production d'IL-10. Il s'agit d'une cytokine inflammatoire qui joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Elle contribue à leur propre conditionnement et les rend tolérants aux signaux pro-inflammatoires induits par les motifs bactériens. De plus, sans provoquer de réponse inflammatoire délétère, ces macrophages peuvent éliminer les bactéries qui franchissent l'épithélium. Cependant, en cas d'infection, des monocytes sanguins sont recrutés localement pour participer à l'élimination des bactéries potentiellement pathogènes par la production de grandes quantités de cytokines inflammatoires en réponse aux signaux microbiens (10).

On retrouve également parmi les phagocytes les **polynucléaires éosinophiles** qui sont nombreux dans l'intestin mais dont le rôle est encore mal compris. En effet, une étude récente suggère qu'ils favoriseraient les réponses immunes adaptatives avec notamment la production d'immunoglobuline A et participeraient au contrôle du microbiote. Enfin, on retrouve la présence très faible de **polynucléaires neutrophiles** qui participent à l'élimination des bactéries qui auraient pénétré dans le chorion et à la protection de l'épithélium avec la sécrétion d'IL-22. En revanche, une régulation stricte de leur recrutement est nécessaire au vu de la gravité des lésions épithéliales provoquées par l'afflux massif de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles (10).

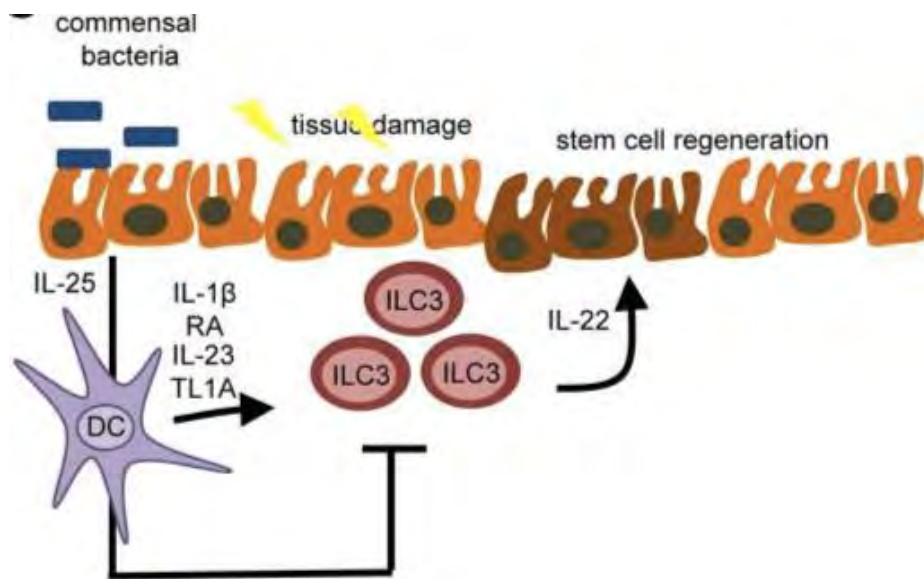
#### II.2.3.1.2 Cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) représentent seulement 1 à 2% des cellules hématopoïétiques dans l'intestin et jouent un rôle important lié à leur capacité à initier et orienter les réponses immunes intestinales. Contrairement aux lymphocytes T et B, les ILC ne possèdent pas de récepteur de reconnaissance des antigènes produit des réarrangements géniques dépendants des recombinases (RAG ou *recombination activating gene*) et leur

activation est induite par des cytokines produites par l'épithélium intestinal ou les cellules dendritiques de l'intestin en réponse aux modifications de l'environnement.

On distingue 3 catégories d'ILC en fonction des caractéristiques communes dont les sécrétions de cytokines : les ILC de type 1 (dont font partie les cellules Natural Killer (NK)), les ILC2 et les ILC3 (dont font partie les *lymphoid tissue inducer cells* (LTi)). Certains ILC ont des fonctions cytotoxiques comme les cellules NK, d'autres ont des fonctions auxiliaires (ILC1, ILC2 et ILC3). Les ILC de type 3 (ILC3) sécrètent de l'IL-22 et/ou de l'IL-17 et, ont une place à part dans les interactions avec le microbiote (10).

Dans la période périnatale, les ILC3 produisent des lymphotoxines qui sont indispensables à la formation des tissus lymphoïdes où s'initieront les réponses immunes adaptatives. La sécrétion d'IL-22 par les ILC3 permet de stimuler la production de mucus et de peptides antimicrobiens par l'épithélium intestinal ainsi que sa réparation. La production d'IL-22 est contrôlée par une autre cytokine, l'IL-23, produite par les cellules dendritiques en réponse aux signaux bactériens et aussi par l'épithélium colique lors d'une agression (*Figure 6*). Par réciprocité, les ILC3 favorisent la différenciation des cellules dendritiques intestinales. De plus, les ILC3 expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité qui leur permet de présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4 (LTCD4) et donc de les activer. Cependant, l'absence de molécules de co-stimulation par les ILC3 limite les réponses T pro-inflammatoires dirigées contre le microbiote. Ainsi, par leurs multiples fonctions, les ILC3 jouent un rôle important dans la construction et la régulation de la barrière immune intestinale. Cependant, en réponse au microbiote, l'épithélium intestinal produit de l'IL-25 afin d'éviter leur activation excessive, leur production d'interféron  $\gamma$  et d'IL-17 pro-inflammatoires et le développement d'une inflammation pathologique (10) (11) (*Figure 6*).



*Figure 6 : Schéma représentant le rôle des ILC3 et leurs interactions avec les CD (11)*

#### II.2.3.1.3 Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) intestinales sont indispensables à la génération des réponses immunes adaptatives. En effet, ce sont des cellules qui peuvent migrer via le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques afin de recruter puis activer les lymphocytes T naïfs. Chez les souris, un précurseur médullaire commun est à l'origine des cellules dendritiques et elles se caractérisent par l'expression d'intégrines. Il a été observé qu'une sous population de cellules dendritiques semble prédominer dans les plaques de Peyer, site clé des réponses immunes induites par le microbiote et pourrait favoriser, grâce à la production d'acide rétinoïque, la génération de LT régulateur. À l'opposé une autre sous population de cellules dendritiques favoriserait plutôt la génération de réponses T pro-inflammatoires. La plasticité des cellules dendritiques leur permet probablement d'adapter leurs fonctions aux signaux reçus dans le microenvironnement intestinal, notamment via le microbiote (10).

Maintenant que nous avons abordé les différentes catégories de cellules de l'immunité innée que l'on retrouve au niveau intestinal, nous allons désormais nous concentrer sur les cellules de l'immunité adaptative qui apparaissent en second plan lors de la réponse inflammatoire ainsi que l'impact du microbiote sur celles-ci.

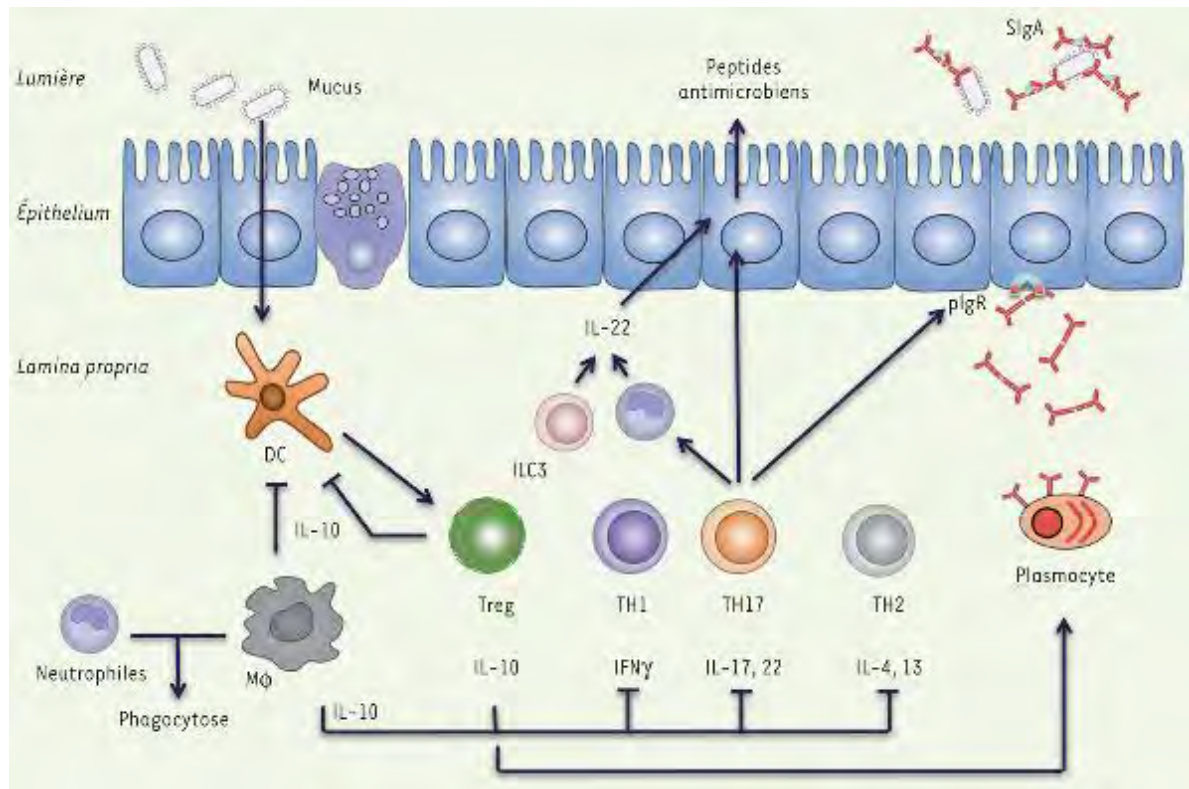
### *II.2.3.2 Cellules immunes adaptatives intestinales*

Dans la période post-natale, sous l'influence des antigènes intraluminaux et des bactéries du microbiote, on retrouve un système immunitaire intestinal mature qui se caractérise par le peuplement de la muqueuse en lymphocytes matures effecteurs. Les sites privilégiés de l'initiation des réponses immunes adaptatives sont les plaques de Peyer (PP) et les follicules lymphoïdes isolés (FLI). L'épithélium spécialisé des PP et des FLI, enrichi en cellules M, permet la transcytose de bactéries intactes qui vont pouvoir ensuite être captées par les cellules dendritiques sous-jacentes afin d'être présentées aux LT naïfs. Cela entraîne, au sein des structures lymphoïdes, la différenciation des lymphocytes B en cellules sécrétrices d'IgA. Au cours de cette phase d'activation, sous l'effet de l'acide rétinoïque synthétisé par les cellules dendritiques, les lymphocytes acquièrent des récepteurs membranaires spécifiques qui leur permettent de reconnaître un complexe CMH-peptide d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA) ainsi qu'un signal de co-stimulation nécessaire à l'expansion clonale des LT naïfs et leur différenciation en cellules effectrices activées. Après avoir finalisé leur maturation, les LT activés retournent dans la muqueuse intestinale qu'ils colonisent sur toute la hauteur (10).

Une étude sur des souris a montré que la colonisation par un microbiote complexe induit une forte réponse IgA et un large éventail de réponses T, à la fois de type pro-inflammatoires et régulateurs qui s'équilibrent, créant une inflammation dite physiologique et qui renforce la barrière intestinale innée. En réponse aux bactéries, les plasmocytes du chorion sécrètent des IgA qui sont transportés à travers l'épithélium intestinal par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) puis sont libérés dans la lumière intestinale sous forme d'IgA sécrétoires. Ces IgA se fixent aux bactéries et favorisent de sorte leur liaison au mucus (*Figure 7*). La colonisation intestinale provoque une réponse T intestinale où on retrouve la présence de lymphocytes TH17 produisant de l'IL-17 qui stimule la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium intestinal et qui favorise le recrutement de polynucléaires neutrophiles. De plus, l'IL-17 induit l'expression du pIgR sur l'épithélium intestinal et favorise par conséquent la transcytose efficace des IgA (*Figure 7*). De plus, il existe d'autres sous populations de lymphocytes T, pro-inflammatoires ou régulateurs, qui sont recrutées en réponse à la colonisation bactérienne. Ils vont synthétiser des cytokines tels que l'IFN  $\gamma$  (TH1)

qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages ou encore de l'IL-10 (Trég) qui joue un rôle clé afin d'éviter l'emballement des réponses pro-inflammatoires (10).

Enfin, les macrophages sont des cellules clés de la résolution de l'inflammation, notamment via leur capacité d'élimination des débris cellulaires mais aussi via la sécrétion d'IL-10 qui contribue à réduire l'activation des cellules dendritiques et à éviter des réponses inflammatoires excessives (10).



**Figure 7 :** Multiples mécanismes induits sous l'effet de la colonisation et coopérant pour former la barrière immunitaire intestinale (10)

### 1.3 Dialogue microbiote et cellules souches intestinales

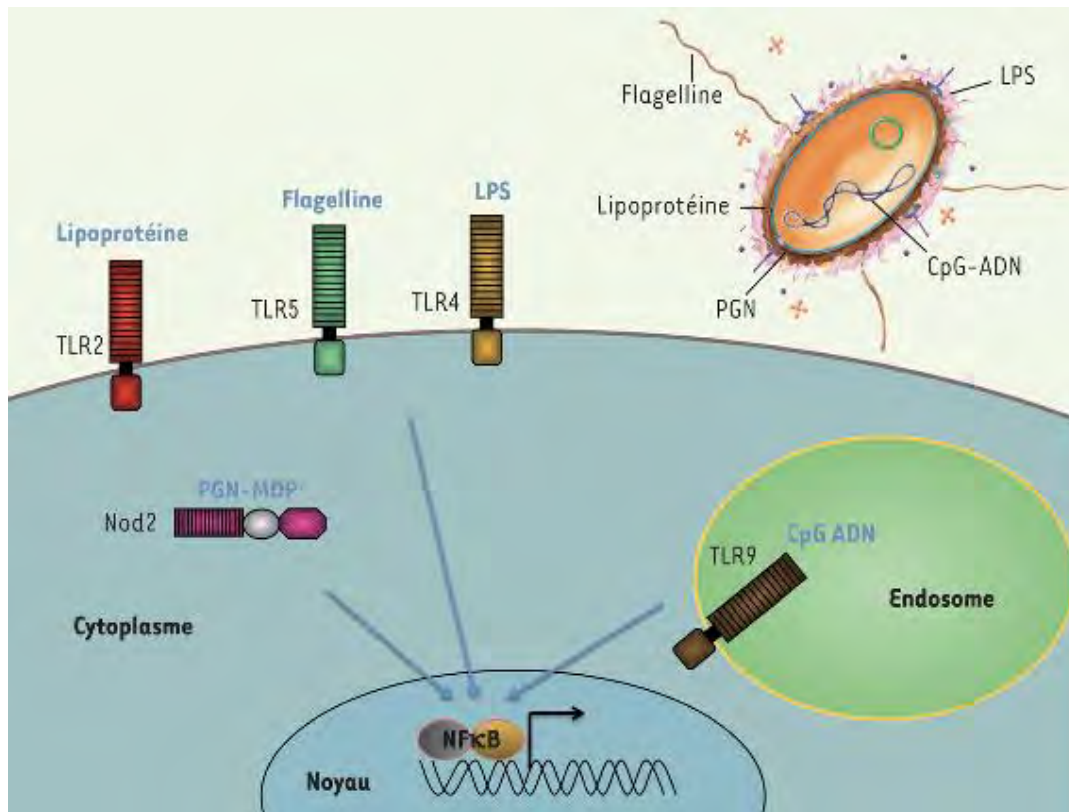
#### 1.3.1 Communication via les récepteurs de l'immunité innée

L'épithélium intestinal, possède une capacité de régénération importante : ce tissu se renouvelle entièrement tous les 4 à 5 jours chez les mammifères. Il est capable de se renouveler rapidement suite à des altérations provoquées par différents agents chimiques ou pathogènes. Cette capacité de régénération repose majoritairement sur la présence de cellules souches intestinales (CSI) qui ont un fort potentiel prolifératif permettant de donner

naissance à des cellules progénitrices qui, après plusieurs cycles de divisions cellulaires, donnent les principales lignées cellulaires intestinales : les entérocytes ou colonocytes, les cellules entéroendocrines, les cellules de Paneth et les cellules sécrétrices de mucus (*Figure 9*) (12).

Les cryptes forment l'unité de prolifération de l'intestin. La différenciation des cellules est couplée à leur migration hors des cryptes. En effet, les CSI et les cellules progénitrices sont localisées au fond des cryptes puis, au cours de leur différenciation, les différentes cellules du lignage intestinal migrent en haut des cryptes. La balance entre auto renouvellement et différenciation des CSI est finement régulée pour maintenir l'intégrité de l'épithélium (*Figure 4* ou *Figure 9*) (12).

Maintenant que nous avons brièvement exposé la régénération des cellules qui forment l'épithélium intestinal, nous allons nous intéresser au rôle que peut jouer le microbiote au sein de celui-ci. En effet, plusieurs études semblent démontrer que le stimulus microbien joue un rôle essentiel dans la régénération intestinale. Il est intéressant de noter que les récepteurs de l'immunité innée aussi appelés pattern recognition receptors (PRR) exprimés par les cellules épithéliales et les cellules immunitaires intestinales permettent le dialogue entre le microbiote et la muqueuse intestinale. Il existe plusieurs familles de PRR qui ont été identifiées au cours du temps tel que les TLR (toll-like receptors) ou les NLR (nucleotide-like receptors) qui sont soit transmembranaires soit cytosoliques. La liaison des PRR à leur ligand microbien entraîne une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutit en principe à une réponse de type inflammatoire via l'activation du facteur de transcription NF $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) responsable de l'expression des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 ou encore l'IFN $\gamma$  (*Figure 8*) (12).



*Figure 8 : Schéma représentant le dialogue entre les cellules épithéliales intestinales et le microbiote via les récepteurs de l'immunité innée (12)*

*PGN : peptidoglycane ; MDP : muramyl-dipeptide ; CpG : CG dinucleotide*

De nombreuses études semblent montrer que le microbiote intestinal joue un rôle dans les processus de prolifération et de migration cellulaire. Par exemple, des études récentes in vitro semblent montrer l'implication du récepteur Nod2, de la famille des NLR, dans la réparation de l'épithélium intestinal après le traitement de celui-ci par un agent cytotoxique ou l'induction d'une inflammation aiguë. Une autre étude sur un modèle murin in vitro semble montrer que la stimulation des cellules épithéliales de l'intestin par la bactérie commensale *Lactobacillus rhamnosus* accélère la cicatrisation via l'activation de la kinase FAK, pour « focal adhesion kinase », essentielle à la prolifération et à la migration cellulaire. Enfin, d'autres interactions entre le microbiote et les cellules souches intestinales (CSI) peuvent être à l'origine d'une mort cellulaire des CSI par apoptose associée à une diminution de la prolifération cellulaire comme c'est le cas lors de la liaison de TLR4, récepteur de type PRR, et le LPS. En cas de réparation intestinale, cette interaction permet la mort des CSI afin que celles-ci puissent, par la suite, se renouveler.



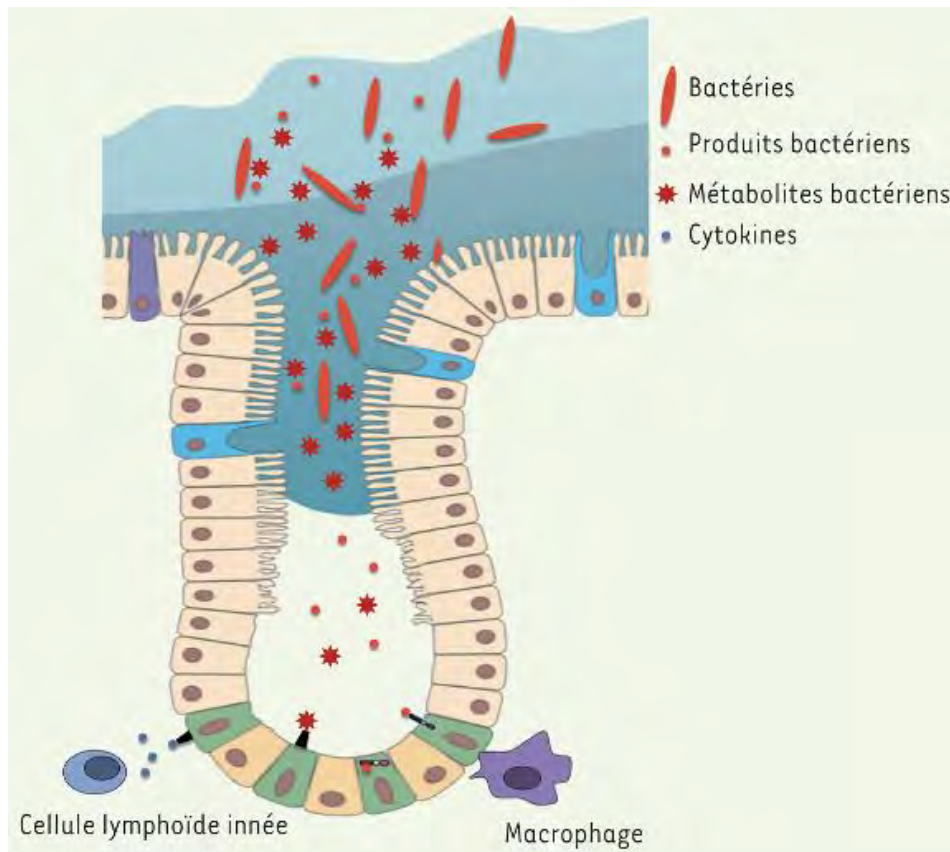
Après avoir expliqué les différentes interactions qu'il peut exister entre une bactérie du microbiote intestinal et les CSI, nous allons maintenant développer d'autres modes de communications. En effet, une des caractéristiques de la flore intestinale est son importante activité métabolique, c'est pourquoi on peut supposer que le résultat de cette activité peut avoir un impact direct ou indirect sur les CSI (12).

### 1.3.2 Communication via les métabolites bactériens

L'activité métabolique de la flore intestinale est à l'origine de la libération, dans la lumière intestinale, d'une importante quantité de métabolites capables pour certains de rejoindre la circulation sanguine et d'interférer avec la physiologie de l'hôte. Des études ont été réalisées dans le but d'identifier les métabolites potentiellement impliqués dans le contrôle de la prolifération des CSI. Dans un premier temps, des expériences in vitro ont mises en évidence le caractère anti prolifératif du butyrate sur les CSI du côlon. Pour cela, les chercheurs avaient exposé des cultures d'organoïdes de côlon à une banque de métabolites bactériens. Pour rappel, le butyrate est un AGCC produits par les bactéries anaérobies coliques lors de la fermentation des carbohydrates et des fibres alimentaires non métabolisées par l'Homme. Cependant, les expériences in vivo n'ont pas mis en évidence le caractère anti prolifératif du butyrate sur les CSI alors une hypothèse a été émise selon laquelle la localisation au sein des cryptes intestinales prévenait l'exposition à ce métabolite. Pour tester cette hypothèse, les chercheurs ont administré du butyrate à des poissons zèbres dont la muqueuse intestinale est dépourvue de cryptes mais aussi à des souris traitées au DSS (Dextran Sulfate Sodium) entraînant une rupture de la barrière intestinale exposant ainsi les cryptes au contenu de la lumière intestinale. Lors de ces 2 expériences, il a été observé une baisse de la prolifération épithéliale. Il est ainsi possible d'imaginer que d'autres métabolites bactériens puissent influencer l'auto renouvellement des CSI. C'est le cas par exemple de l'acétate qui semble réguler négativement le cycle cellulaire de cellules épithéliales intestinales en culture d'après une étude (12).

En conclusion, le microbiote semble communiquer avec les CSI par différents mécanismes : soit directement via les récepteurs de l'immunité innée soit par l'intermédiaire de métabolites bactériens (*Figure 9*).

Après avoir détailler la flore intestinale demeurant au sein de notre organisme en développant sa composition, ses différentes fonctions (physique, métabolique et immunitaire) ainsi que ses interactions avec les CSI, nous allons nous intéresser à l'origine de son déséquilibre et ses conséquences.



**Figure 9** : Schéma récapitulatif des interactions possible entre le microbiote et les CSI (12)

*Cellule bleue : cellule caliciforme ; cellule verte : cellule souche intestinale (CSI) ; cellule orange : cellule de Paneth ; cellule violette : cellule entéroendocrine*

## II. La dysbiose

Chez les individus en bonne santé, la composition du microbiote intestinal est très diverse avec des souches bactériennes protectrices supérieures en nombre par rapport aux pathogènes potentiels. La perte de cette diversité, combinée à l'apparition de déséquilibres entre les différentes espèces de bactéries, peut avoir des conséquences graves. En effet, la rupture de cet équilibre, appelée dysbiose, est associée à de nombreuses pathologies (MICI, cancers colorectaux, allergies, obésité, diabète...). La perte de la diversité microbienne intestinale s'accompagne d'une instabilité de l'écosystème composé de ces MO interdépendants. Lors d'une dysbiose, la composition du microbiote est perturbée et sa résilience diminue. Ainsi, la communauté microbienne met plus longtemps à revenir à son état initial après l'exposition à un antibiotique ou à la suite d'une diarrhée aiguë, par exemple.

D'un point de vue biochimique, on observe lors d'une dysbiose que le nombre de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC) est diminué. Les conséquences sont néfastes car, comme nous venons de le voir précédemment, ce sont ces bactéries qui renforcent la barrière intestinale, le système immunitaire et aident à lutter contre les pathogènes. De plus, dans un même temps, la proportion de MO délétères augmente avec la présence de bactéries productrices de lipopolysaccharides (LPS), une endotoxine pro-inflammatoire ainsi que des MO qui résistent à l'oxygène (anaérobies) et peuvent ainsi atteindre et endommager les cellules épithéliales qui tapissent la muqueuse intestinale. De plus, les cellules qui prolifèrent dans les situations de dysbiose ont la capacité accrue à produire du sulfure d'hydrogène (voir chapitre « alimentation riche en graisse ») qui est toxique pour les cellules épithéliales (13). À présent, nous allons énumérer les différentes causes à l'origine de cette dysbiose intestinale.

### II.1 Les causes

#### II.1.1 Prises médicamenteuses

##### *II.1.1.1 Expositions répétées et inappropriés aux ATB*

L'utilisation d'antibiotique peut entraîner des perturbations cliniques avec l'apparition notamment de diarrhée. Il existe deux mécanismes qui sont impliqués être à l'origine de ces diarrhées. Tout d'abord, les antibiotiques diminuent la capacité fermentaire du microbiote et par conséquent les résidus non fermentés dans le côlon y exercent un effet osmotique conduisant à une diarrhée. Le second mécanisme implique la perturbation de la fonction de barrière ce qui favorise la multiplication des MO agressifs pour le côlon comme par exemple *Clostridium difficile*. Quand la maladie est sévère, la diarrhée peut atteindre plusieurs litres par jour associée à de la fièvre et des douleurs abdominales avec menace vitale. Généralement, le diagnostic est très facile par la mise en évidence dans les selles de *Clostridium difficile* et/ou de ses toxines (4). Tous les antibiotiques mis sur le marché confèrent un risque augmenté de développer une infection à *Clostridium difficile*. La clindamycine, l'amoxicilline, les céphalosporines et les fluoroquinolones sont les plus incriminées. La prise d'antibiotique affecte la composition du microbiote intestinal à court terme mais également à long terme et varie en fonction de la classe d'antibiotique. Par conséquent, la diversité du microbiote est réduite ainsi que la capacité intestinale de résistance à la colonisation par des pathogènes. La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires est quant à elle, augmentée (14).

Le microbiote intestinal adulte est résilient, c'est-à-dire qu'il possède la capacité de revenir à son état initial après une période de perturbation. La composition du microbiote intestinal retourne à son état initial après une période qui peut varier de 1 à 3 mois. Cependant, cette capacité de résilience semble avoir un seuil au-delà duquel le retour à l'état initial est imparfait. En effet, une exposition répétée aux antibiotiques entraîne à terme une diminution de la diversité bactérienne et perturbe le retour à l'état initial (15).

De plus, le processus normal de développement de tolérance aux bactéries entériques peut être perturbé lors de la prise d'une antibiothérapie durant l'enfance, quand l'eubiose n'est pas encore intégralement établie. En effet, une analyse prospective canadienne a mis en évidence un risque relatif élevé de développer des MICI chez des patients ayant reçu un traitement antibiotique dans les années qui précèdent le diagnostic. Cela se traduirait par une diminution du nombre de bactéries bénéfiques, tel que les bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* et *Firmicutes*, et par une augmentation du

nombre de bactéries pathogènes comme les AIEC (*Escherichia coli* adhérent et invasif) qui ont la capacité d'adhérer et d'envahir l'épithélium intestinal (16).

En conclusion, les antibiotiques ont un effet indiscutablement positif dans certaines infections intestinales bactériennes pour diminuer les signes systémiques et les complications des formes graves. Inversement, ils augmentent significativement le risque de rechute par rapport à l'éradication naturelle du pathogène sans prise d'antibiotiques. C'est pourquoi, on favorise l'utilisation d'antibiotique au spectre plus étroit afin de diminuer l'impact sur les bactéries responsables de l'effet de barrière protectrice (9).

#### *II.1.1.2 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)*

Il a été constaté l'apparition d'une dysbiose significative avec une augmentation de la quantité de bactéries des familles des *Streptococcaceae* et *Micrococcaceae*, une augmentation du *Lactobacillus salivarius* et une diminution dans la famille des *Clostridiaceae* après un délai d'une semaine à un mois après l'introduction d'un IPP (17). Pour rappel, les phylums bactériens prépondérants au sein du microbiote intestinal sont : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria.

La colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal serait favorisée par l'augmentation du pH induite par les IPP. Lors d'un reflux gastro-œsophagien, certaines bactéries, comme *Streptococcus pneumoniae*, contamineraient plus facilement les poumons, expliquant le risque augmenté de pneumopathie. La colonisation digestive par *Clostridium difficile* serait favorisé par une dysbiose provoquée par les IPP (17).

Des études ont été mises en place afin de déterminer le rôle que pouvait avoir certaines molécules en dehors des antibiotiques comme par exemple les IPP. Les études caractérisant les modifications du microbiote intestinal chez les patients traités par IPP suggéraient un spectre d'action comparable à celui observé *in vitro*. En effet, les espèces dont l'abondance relative était diminuée chez les patients sous IPP présentaient une croissance inhibée alors que les espèces dont l'abondance relative était augmentée *in vivo* n'avait que très rarement une croissance inhibée. Par conséquent, ces observations suggèrent qu'au-delà d'une action

directe sur le pH gastrique, les IPP semblent influencer directement la composition du microbiote intestinal (18).

#### *II.1.1.3 Metformine*

La metformine est une molécule utilisée depuis longtemps dans le diabète de type 2 dans le but de réguler la glycémie. On découvre encore aujourd'hui ses différents mécanismes d'action même s'ils ne sont pas encore tous encore complètement élucidés (19). La metformine altère le microbiote intestinal en témoigne les plaintes des patients qui la supportent difficilement d'un point de vue digestif avec de fort troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée) additionnés d'une acidose (19)(20). Dans les 2 à 4 mois après l'introduction de la metformine, il est observé une dysbiose significative avec une augmentation de la quantité d'*Escherichia* et une diminution d'*Intestinibacter*. La metformine entrainerait une altération de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires qui sont impliqués dans une régulation du microbiote intestinal (17). De plus, dans certaines études, il a été observé que le groupe ayant reçu la metformine présentait une augmentation de la concentration d'AGCC dans les fèces démontrant une baisse de l'absorption de l'énergie de l'alimentation (20). D'autres études ont été mises en place afin de comparer des patients diabétiques de type 2 naïfs de traitement et soumis à des règles hygiéno-diététiques classiques pendant 4 mois versus des patients diabétiques traités par metformine. Cela a mis en évidence la présence d'une dysbiose tout à fait perceptible.

Dans une autre étude, les chercheurs ont décidé de transférer, chez des souris axéniques, des échantillons fécaux (avant traitement et 4 mois après traitement) issus de donneurs sous metformine. Il a été observé, chez les souris ayant reçu un microbiote altéré par la metformine, une tolérance améliorée au glucose. Il apparaît donc possible d'améliorer le diabète de type 2 par l'utilisation de bactéries intestinales (19).

#### *II.1.1.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les modifications de la composition du microbiote intestinal sont très variables selon le type d'AINS consommé par le patient. En effet, le profil de microbiome intestinal est différent entre les individus qui ne consomment pas d'AINS mais également entre des individus qui

consomment des AINS différents (21). Des études ont montré que l'administration de *Lactobacillus acidophilus* et de *Bifidobacterium adolescentis* permet d'inhiber la formation d'ulcère iléal. Par conséquent, ces études suggèrent que la composition du microbiote intestinal joue un rôle dans la formation de certaines lésions intestinales induites par les AINS (17). De plus, les AINS entraînent une rupture de la barrière muqueuse intestinale et donc augmentent la perméabilité intestinale et ceci expose par conséquent la muqueuse à l'action agressive du contenu luminal entraînant une réaction inflammatoire locale (22). Pour finir, des études récentes, ont mis en évidence que des composés non antibiotiques comme par exemple la molécule d'ibuprofène altèrerait de manière significative la biomasse d'au moins une espèce bactérienne et présenterait des activités antibactériennes sélectives vis-à-vis de certaines bactéries (23).

Les antipsychotiques, les statines, les opioïdes, les inhibiteurs calciques ou encore les antimétabolites sont des médicaments évoqués dans la modification du microbiote intestinal mais la recherche dans ce domaine reste encore faible. Il semble donc nécessaire d'évaluer l'impact des médicaments sur le microbiote lors de leur développement connaissant l'influence du microbiote sur la réponse aux médicaments tant sur l'efficacité que sur la survenue de certains effets indésirables (18).

En plus de la prise de certains médicaments, notre microbiote intestinal peut également être influencé par l'environnement qui nous entoure et notre hygiène de vie.

## II.1.2 Environnement et hygiène de vie

### *II.1.2.1 Alcool*

De nombreuses études mettent en évidence le fait que l'alcool induit dans l'organisme une prolifération bactérienne intestinale ainsi qu'une dysbiose. De plus, ces études montrent également que la consommation d'alcool perturbe la barrière intestinale en augmentant la charge de stress oxydatif dans l'intestin ce qui perturbe les jonctions serrées et favorise l'hyperperméabilité intestinale. Cette hyperperméabilité intestinale accrue permet aux produits microbiens pro-inflammatoires pathogènes, y compris les endotoxines, de passer de la lumière intestinale au foie via la veine porte. Par conséquent, l'exposition à ces

produits bactériens provoque une inflammation du foie qui peut s'associer aux effets directs de l'alcool (24).

Bien que l'alcool puisse provoquer une dysbiose intestinale, certaines boissons alcoolisées contiennent des composés susceptibles de modifier favorablement la composition de la communauté du microbiote. En effet, une étude a montré les effets des polyphénols alimentaires sur le microbiote humain chez des sujets témoins sains consommant du vin rouge, du vin rouge désalcoolisé ou du gin pendant 20 jours. On observe que le polyphénol du vin rouge augmente significativement l'abondance des Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes et des Bacteroidetes alors qu'à contrario, la consommation de gin diminue significativement ces mêmes phylums bactériens. La consommation de vin rouge désalcoolisé augmente significativement les Fusobactéries et la consommation de gin augmente l'abondance de Clostridium par rapport au vin désalcoolisé et rouge. De plus, on observe que la consommation de vin rouge plus ou moins alcoolisé augmente l'abondance de Bifidobacterium qui est une bactérie qui s'est avérée bénéfique pour le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, il semblerait que la consommation de polyphénols soit associée à une augmentation des bactéries connues pour favoriser la santé gastro-intestinale alors que la consommation d'alcool seule pourrait nuire à l'équilibre du microbiote (24).

Ces différents résultats indiquent que la consommation de polyphénols peut être utilisée comme intervention diététique pour modifier le microbiote de manière spécifique. Ainsi, une consommation quotidienne et modérée de polyphénols de vin rouge augmente la croissance de Bifidobacterium, ce qui pourrait être associé à des effets prébiotiques positifs sur le microbiote, à la production d'acides organiques bénéfiques et à l'inhibition de la croissance de bactéries pathogènes (24). Cependant, une consommation d'alcool ne peut être recommandée car elle aggrave les symptômes de ces maladies notamment la diarrhée. D'autant plus qu'une consommation excessive d'alcool provoque une déshydratation, ce qu'il faut éviter chez ces patients (25).



### *II.1.2.2 Tabac*

Des facteurs environnementaux comme le tabagisme semblent aussi avoir une influence sur la composition de la flore intestinale. Cela pourrait expliquer en partie la prise de poids à l'arrêt du tabac avec une modification de la composition du microbiote proche de celle observée chez des personnes obèses. Il a été mis en évidence une altération du microbiote oropharyngé et trachéal chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (26).

Indépendamment d'un apport calorique stable voir diminué, il est observé qu'une grande majorité de fumeurs (aux alentours de 80%) ont une prise de poids lors de l'arrêt du tabac. Une modification de cette flore par l'utilisation de tabac est suspectée sachant le rôle prépondérant que joue le microbiote intestinal dans l'obésité. Cette hypothèse est soutenue par une étude récente. En effet, après des analyses répétées de selles chez 10 sujets fumeurs sains bénéficiant d'un sevrage contrôlé, c'est-à-dire sans substitut nicotinique mais seulement avec des consultations spécialisées, et malgré un régime similaire aux groupes contrôles (5 fumeurs qui n'arrêtent pas et 5 non-fumeurs), on observe une modification rapide (dans les 4 semaines) et durable (persistant après 8 semaines) du microbiote après l'arrêt du tabac. On observe une augmentation des Firmicutes et des Actinobacteria ainsi qu'une diminution des Proteobacteria et des Bacteroïdetes dans le groupe qui a arrêté de fumer alors que la flore reste stable dans les groupes contrôles. Sous réserve de la taille d'échantillon modeste, des modifications de la flore intestinale contribuent à la prise de poids après l'arrêt du tabac. Cependant, au vu de la courte période de l'étude qui s'élève à 8 semaines, une durée d'observation plus longue serait nécessaire pour évaluer la persistance de ces changements à long terme (26).

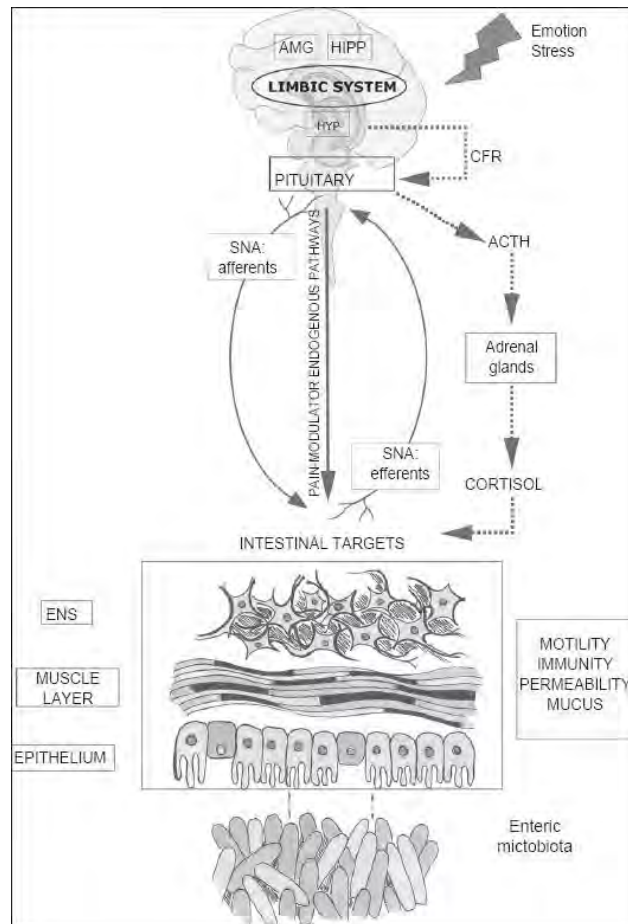
Concernant le tabagisme, il a des effets opposés dans la MC et la RCH. En effet, le risque de développer une MC est deux fois plus élevé chez les fumeurs avec une évolution de la maladie plus sévère et un recours aux traitements médicamenteux et chirurgicaux plus fréquent. Chez les patients atteints de RCH, le risque de développer la maladie est moins élevé chez les fumeurs. D'après certaines études, l'effet « bénéfique » du tabagisme sur la RCH serait dû à la nicotine. Cependant, des essais cliniques utilisant des patches ou des lavements à base de nicotine n'ont démontré aucune amélioration chez ces patients (27).

### *II.1.2.3 Stress*

La relation entre le stress et la maladie est complexe, d'autant plus que la susceptibilité au stress varie d'une personne à une autre. Les facteurs qui influencent la susceptibilité au stress sont la vulnérabilité génétique, le style d'adaptation, le type de personnalité et le soutien social. Des études ont montré que le stress à court terme renforce le système immunitaire alors que le stress chronique a un effet significatif sur le système immunitaire qui finit par manifester une maladie en augmentant les niveaux de catécholamines et de lymphocytes T supresseurs (28).

L'opinion commune a bien conscience que le système nerveux central (SNC) et l'intestin sont intimement liés. En effet, lors d'une exposition au stress, on retrouve différents symptômes dans le tractus gastro-intestinal tels que les dyspepsies, les diarrhées ou encore les douleurs abdominales. La majeure compréhension des interactions entre le SNC et l'intestin est permis par la découverte du système nerveux entérique (SNE). Le SNE joue un rôle crucial dans la régulation des fonctions physiologiques de l'intestin, y compris la sécrétion, la motilité et la libération de divers neuropeptides et hormones (29).

Le cerveau communique avec l'intestin via différentes voies comme le système nerveux autonome (SNA), l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ou encore d'autres connexions comme l'axe cerveau-intestin appelé « gut-brain axis » par les anglo-saxons (*Figure 10*) (29).

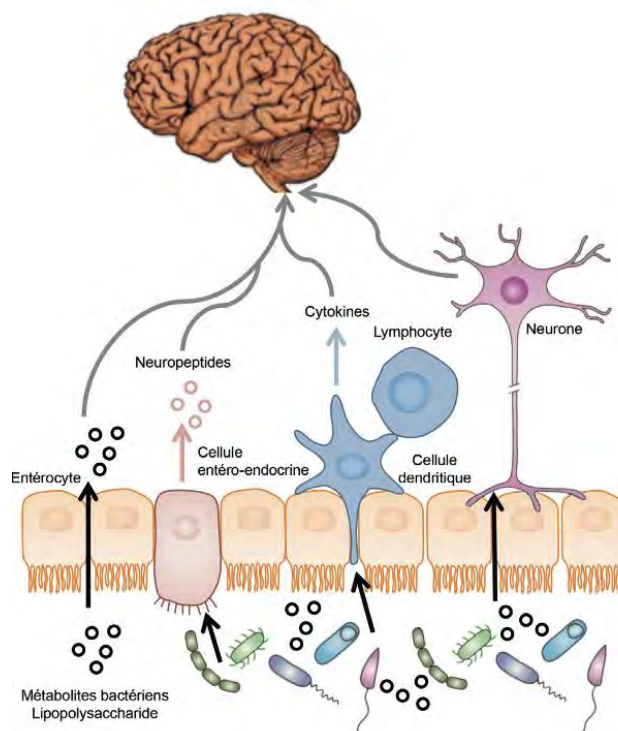


*Figure 10 : Structure de l'axe cerveau-intestin ou « gut-brain axis » en anglais (30)  
 AMG : amygdale ; HIPP : hippocampe ; HYP : hypothalamus ; PITUITARY : hypophyse*

Cet axe cerveau-intestin consiste en à la communication bidirectionnelle entre les SNC et le SNE reliant les centres émotionnels et cognitifs du cerveau aux fonctions intestinales périphériques (30). L'un des peptides importants du système endocrinien est la **corticotéline** ou **CRF** (hormone sécrétée par l'hypothalamus) qui possède des effets puissants sur l'intestin via la modulation de l'inflammation, l'augmentation de la perméabilité intestinale, la contribution à l'hypersensibilité viscérale (augmentation de la perception de la douleur) et la modulation de la motricité intestinale. La libération de CRF est la première étape de l'activation de l'axe HHS qui représente le principal système de réponse endocrinienne au stress. La libération de CRF par l'hypothalamus stimule l'hypophyse qui sécrète à son tour l'**ACTH** qui est une hormone adrénocorticotrope. Suite à cela, l'ACTH stimule les glandes surrénaliennes qui produisent le **cortisol**, l'hormone du stress (29).

Les macromolécules de l'architecture cellulaire bactérienne comme le LPS, le peptidoglycane ou les produits du catabolisme bactérien comme les AGCC excrétés dans la lumière intestinale sont des facteurs bactériens permettant le dialogue entre le microbiote intestinal et le cerveau. La communication avec le cerveau peut se faire par différentes voies, faisant intervenir les populations cellulaires de la muqueuse intestinale comme médiateurs (*Figure 11*) :

- Voie métabolique : absorption par les entérocytes (passage transcellulaire) ou les jonctions intercellulaires (passage paracellulaire), excrétion dans la circulation sanguine puis traversée de la barrière hémato-encéphalique
- Voie nerveuse : stimulation des terminaisons nerveuses du SNE et de la composante parasympathique du SNA dont les voies nerveuses projettent sur des aires intégratives cérébrales
- Voie immune : stimulation des cellules immunitaires intestinales et modification de l'équilibre des cytokines pro et anti-inflammatoires connues pour affecter le fonctionnement du cerveau
- Voie endocrine : stimulation de la production de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines (31)



*Figure 11* : Voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (31)

De plus, il existe des preuves que les bactéries intestinales aident à maintenir le contact bidirectionnel entre les composants du cerveau et l'intestin. En effet, l'exposition au stress modifie la flore intestinale mais le contraire est également vrai, c'est-à-dire que les bactéries intestinales peuvent avoir un effet profond sur l'axe cerveau-intestin en modulant la motilité des cellules du système immunitaire, la perméabilité intestinale et la sensibilité viscérale. Le microbiote communique avec l'axe cerveau-intestin par différents mécanismes : interaction directe avec les cellules de la muqueuse intestinale (message endocrinien), via des cellules immunitaires (message immunitaire), contact avec les terminaisons neuronales (message neuronal) (*Figure 11*).

Le stress provoque des changements dans la composition du microbiote, induit des changements dans les neurotransmetteurs et les cytokines pro-inflammatoires qui pourraient affecter à leur tour directement ou indirectement le microbiote. Par exemple, la noradrénaline augmente la virulence de certaines bactéries comme E. Coli, c'est pourquoi le microbiote intestinal peut moduler la sensation de douleur et certains probiotiques peuvent inhiber l'hypersensibilité viscérale et la perméabilité intestinale causée par l'exposition du corps au stress. Des études ont montré qu'une bactérie probiotique de la souche E. Coli peut réduire considérablement les lésions gastriques induites par le stress. Cet effet provoqué par une exposition au stress peut être atténué par le blocage des voies sensorielles par l'administration de capsaïcine par exemple. Pour démontrer le rôle que jouent les nerfs afférents sensitifs, des chercheurs ont ajouté du CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine, médiateur de la douleur) à des rats dont les nerfs sensoriels ont été préalablement inactivés par la capsaïcine. Il a été observé, au sein de cette étude, la restauration de l'effet protecteur des probiotiques. Par conséquent, cette observation montre un lien étroit qui existe entre le SNE et le microbiote dans le mécanisme de protection de la muqueuse intestinale (29).

Ces dernières années, des travaux expérimentaux, menés principalement sur des animaux, ont permis d'explorer la contribution du microbiote sur la modulation de l'axe cerveau-intestin. Pour cela, différentes stratégies techniques ont été utilisées sur des animaux axéniques et ont montré que la colonisation bactérienne de l'intestin est essentielle au développement et à la maturation du SNC et du SNE. En effet, une absence de colonisation

microbienne est associée à une altération de l'expression et du renouvellement des neurotransmetteurs des 2 systèmes nerveux ainsi qu'à des altérations des fonctions sensorimotrices intestinales consistant à un retard de la vidange gastrique et du transit intestinal. Toutes ces anomalies sont restaurées après la colonisation de l'animal à une espèce bactérienne spécifique (30).

Enfin, les mastocytes jouent un rôle important dans la traduction des signaux de stress vers l'intestin. En effet, ces cellules sécrètent un certain nombre de médiateurs importants et possèdent à leur surface des récepteurs pour le CRF qui traduit l'existence d'un lien important entre le stress et ces cellules (29).

Maintenant que nous avons vu l'impact que notre hygiène de vie peut avoir sur notre microbiote intestinal, nous allons voir que notre régime alimentaire peut également impacter sur l'équilibre de notre flore bactérienne.

### II.1.3 Régime inapproprié ou déséquilibre alimentaire

#### *II.1.3.1 Rôle des émulsifiants alimentaires*

Les émulsifiants alimentaires sont largement utilisés par l'industrie agroalimentaire dans de nombreux produits transformés car ils améliorent la texture et prolongent la durée de conservation. Des études effectuées sur des modèles animaux ont montré que la consommation d'émulsifiants alimentaires altérait négativement le microbiote favorisant ainsi une inflammation. Cependant, sur des études effectuées sur des modèles de souris dont le microbiote est composé d'une faible diversité de bactéries, on observe que les animaux étaient protégés des effets négatifs de certains émulsifiants retrouvés dans l'alimentation. Par conséquent, les scientifiques ont émis l'hypothèse selon laquelle les émulsifiants impacteraient seulement certaines bactéries spécifiques, inoffensives dans des conditions dites normales, mais ayant un potentiel pathogène. C'est uniquement en présence d'agents émulsifiants que ces bactéries seraient capables de favoriser le développement d'une inflammation intestinale chronique et de maladies associées (32) (33).

Dans le cadre d'une autre étude, des chercheurs se sont intéressés cette fois-ci à travailler sur 2 modèles de souris : l'un dépourvu de microbiote et l'autre avec un microbiote simple

comportant seulement 8 espèces de bactéries. Les 2 modèles de souris ont été colonisés avec une souche de la bactérie *E. Coli* adhérente et invasive appelée « AIEC » associée à la maladie de Crohn. On observe alors que la seule consommation d'agents émulsifiants était inoffensive chez les souris sans microbiote alors que l'on constate le développement d'une inflammation intestinale chronique et la présence de dérégulations métaboliques chez les souris avec un microbiote. Par conséquent, le « couple AIEC / agent émulsifiant » est nécessaire et suffisant pour induire une inflammation intestinale chronique. Des analyses supplémentaires ont révélé que lorsque ces bactéries étaient en contact avec les émulsifiants, elles sur-exprimaient des groupes de gènes qui augmentaient leur virulence et leur propension à induire l'inflammation (32) (33).

La prochaine étape consiste à lister l'ensemble des bactéries ayant les mêmes effets au contact des additifs alimentaires. Le but étant qu'à plus long terme des études puissent identifier et stratifier les patients suivant la composition de leur microbiote et ainsi de leur risque d'inflammation. Cela permettrait de faire de la prévention et de mettre en place des recommandations nutritionnelles personnalisées. Ainsi, les personnes porteuses de microbiotes spécifiques, sensibles aux émulsifiants, pourraient bénéficier de recommandations alimentaires ciblées (32) (33).

### *II.1.3.2 Alimentation riche en graisses*

Plusieurs études ont montré que la quantité et la qualité des graisses alimentaires influencent la composition du microbiote intestinal. Les AG alimentaires peuvent se diviser en AG saturés, monoinsaturés et polyinsaturés selon la présence de doubles liaisons entre les molécules de carbone (34).

Les produits issus de mammifères d'animaux constituent la principale source d'**AG saturés**. Des études ont décrit une diminution des Bacteroidetes ainsi qu'une augmentation des Firmicutes et des Proteobacteria chez des souris nourries avec un régime riche en graisses et en particulier en AG saturés. Par conséquent, un apport élevé en graisses alimentaires, particulièrement en AG saturés, pourrait entraîner une dysbiose intestinale pouvant être à l'origine d'une altération de la barrière intestinale. Cependant, ces changements peuvent être progressivement inversés par un régime de contrôle. En effet,

d'après certaines études, on observe que les bactéries sulfato-réductrices (BSR) sont plus abondantes chez les hôtes consommant des régimes riches en matières grasses. Pour information, les BSR sont des bactéries anaérobies qui utilisent les sulfates, et les réduits en sulfures, à la place de l'oxygène pour la respiration cellulaire. La forte concentration de sulfures produits par les BSR peut réduire les liaisons disulfures présentes dans le mucus, lysant ainsi le réseau constitué de polymères de protéines MUC2 g (mucines), sécrété par les cellules caliciformes. Ces dernières jouent un rôle clé dans la stabilité de la couche de mucus et la réparation de la muqueuse. De ce fait, cela peut entraîner la formation d'une couche de mucus défectueuse pouvant être à l'origine de l'apparition d'une inflammation intestinale (34).

Les **AG monoinsaturés**, tels que l'acide oléique présent dans l'huile d'olive, et principal composant du régime méditerranéen, ont des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire. Des études récentes ont montré que les régimes riches en AG monoinsaturés n'ont aucun impact sur la diversité et la richesse du phylum bactérien, ni sur le ratio Bactéroïdetes /Firmicutes (34).

Les **AG polyinsaturés**, sont retrouvés en grande partie dans l'huile de tournesol, de soja ou encore de maïs ainsi que dans les noix et les graines. Ils sont subdivisés en AG polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 et sont appelés les « acides gras essentiels » car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme mais doivent être apportés par l'alimentation. Les oméga-3, présents notamment dans les poissons gras, exercent une action positive en restaurant une composition saine du microbiote et en augmentant la production de composés anti-inflammatoires. Le ratio Bactéroïdetes et Firmicutes est restauré. Cependant, l'augmentation de l'apport en oméga-6 et la diminution de l'apport en oméga-3 entraînant un rapport élevé oméga-6/oméga-3 prédominant dans le régime alimentaire occidental est associé à une perméabilité accrue de la barrière intestinale pouvant être à l'origine d'une endotoxémie. Pour information, l'endotoxémie se caractérise par la présence d'endotoxines (toxines situées sur la membrane externe de certaines bactéries) dans la circulation sanguine. Cette endotoxémie pourrait être améliorée par la restauration de ce rapport via une absorption majeure en oméga-3 (34).



Il existe une famille distincte d'AG polyinsaturés, les dérivés hydrogénés de l'acide linoléique (dérivé 18:2cis-9, trans-11 ou acide ruménique, et, le dérivé 18:2cis-9, trans-11 de l'acide linoléique). Ils sont produits naturellement par une bactérie retrouvée chez les ruminants et possédant l'isomérase de l'acide linoléique. Ces dérivés sont retrouvés dans les produits alimentaires issus des ruminants comme le bœuf, l'agneau, le beurre et les produits laitiers. Plusieurs sources de données suggèrent que ces dérivés (dont le dérivé 18:2cis-9, trans-11 de l'acide linoléique) ont un effet protecteur contre le développement de l'athérome, l'obésité et le cancer. De plus, des modèles murins ont permis de mettre en évidence qu'une supplémentation alimentaire en un de ces dérivés (composé 18:2trans-10, cis-12) peut favoriser des changements notables dans la composition du microbiote intestinal au niveau du phylum avec une diminution des Firmicutes et une augmentation des Bacteroidetes. Au niveau des espèces, on retrouve un enrichissement en *Butyrivibrio*, *Roseburia* et *Lactobacillus* entraînant des élévations significatives du butyrate des AGCC dans les fèces et de l'acétate dans le plasma. En conclusion, de tels effets sur la composition du microbiote intestinal pourrait expliquer en partie les propriétés bénéfiques attribuées à ces dérivés de l'acide linoléique (34).

#### *II.1.3.3 Alimentation riche en sel*

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande à l'heure actuelle une consommation maximale de 5 grammes par jour de sel. Un régime riche en sel est l'un des principaux facteurs de risque dans le développement de l'hypertension artérielle, de lésions rénales et de maladies cardiovasculaires. Il est également associé à un risque accru de cancer gastrique en endommageant directement la muqueuse gastrique, entraînant une hyperplasie de l'épithélium. Concernant le microbiote intestinal, plusieurs études ont démontré que le régime riche en sel est associé à une diminution de l'abondance de certaines bactéries telles que, par exemple, *Lactobacillus*, *Oscillibacter* ou encore *Clostridium* et une abondance accrue d'autres bactéries comme par exemple, *Parasutterella* ou *Ruminococcus*. Certaines études sont allées plus loin en montrant que l'exacerbation de la colite chez la souris induite par un régime riche en sel était associée à une réduction de *Lactobacillus* conduisant à l'altération de la production d'AGCC protecteurs et en émettant

l'hypothèse que ces changements altèrent l'homéostasie immunitaire intestinale et conduisent à une vulnérabilité accrue à l'inflammation (34).

Après avoir vu l'impact que peut avoir notre alimentation sur la structure de notre microbiote intestinal, nous poursuivons sur d'autres causes que nous ne pouvons pas maîtriser : les facteurs génétiques.

#### II.1.4 Facteurs génétiques

##### *II.1.4.1 Gène NOD2*

Des études suggèrent que le gène NOD2 prévient le risque inflammatoire en maintenant la composition des communautés microbiennes de la flore intestinale. La protéine NOD2 est exprimée dans un grand nombre de types cellulaires dont les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Paneth et les cellules épithéliales de l'intestin. Elle module la réponse inflammatoire et anti-infectieuse par sa capacité d'alerte de la présence intracellulaire de peptidoglycane bactérien, un des composants de la paroi des bactéries à Gram positif et négatif (35).

Chez les souris transgéniques le déficit en NOD2 est associé à une modification de la composition du microbiote intestinal (dysbiose) et rend vulnérable les animaux au développement d'une colite expérimentale. Ceci a été montré par des expériences de transplantation de microbiote fécal. Ainsi, le transfert de microbiote fécal d'une souris déficiente en NOD2 vers une souris saine suffit à les rendre vulnérables au développement d'une colite expérimentale. Et inversement, la colonisation des souris déficientes en NOD2 avec le microbiote fécal de souris saines suffit à corriger la vulnérabilité des animaux transgéniques vis-à-vis du développement d'une colite. En accord avec ces observations, le traitement des animaux déficients en NOD2 avec un mélange d'antibiotiques à large spectre a significativement amélioré la sévérité des poussées inflammatoires chez ces animaux (35).

Au niveau moléculaire, certains membres apparentés au phylum des Bacteroidetes se retrouvent présents en excès chez les souris déficientes en NOD2. Une étude a aussi montré une corrélation entre la diminution de certains microorganismes appartenant au phylum des Firmicutes et un risque accru de colite. Par conséquent, les études suggèrent que NOD2

régule la composition du microbiote intestinal et ceci contribue au maintien de la fonction de la barrière épithéliale et à l'homéostasie immunitaire (35).

En conclusion, des travaux montrent que NOD2 participe au maintien d'une symbiose bactérienne. Il reste encore à identifier les mécanismes utilisés par certains commensaux à l'origine des troubles fonctionnels. Chez l'homme, les mutations du gène NOD2 constituent un facteur majeur de prédisposition à la maladie de Crohn (35).

#### *II.1.4.2 Gène CARD9*

Afin de mettre en évidence son rôle dans l'organisation de la flore intestinale, des chercheurs ont utilisé des souris déficientes pour le gène CARD9 (CARD9<sup>-/-</sup>). Il a été observé une sensibilité exacerbée de l'intestin de ces souris en cas d'inflammation avec un défaut de cicatrisation de la muqueuse, associé à un déficit en IL-22 et à des perturbations de la flore bactérienne. Cette observation n'est pas une surprise sachant que la protéine CARD9 exprimée par les cellules immunitaires, contribue à la production d'IL-22 impliquée dans la cicatrisation et la protection de la muqueuse intestinale ainsi qu'à la reconnaissance des MO. En transplantant la flore intestinale de ces animaux génétiquement modifiés à d'autres souris axéniques génétiquement indemnes, ces souris sont devenues à leur tour hypersensibles à l'inflammation intestinale et ont présenté un défaut de production d'IL-22. L'expérience montre que, le défaut génétique à lui seul n'est pas suffisant pour induire l'ensemble des dysfonctionnements observés dont les altérations de la composition de la flore intestinale observée suite à l'absence de CARD9 (36).

D'autres études ont été mises en œuvre et ont permis de constater que les bactéries présentes au sein d'une flore intestinale altérée ne pouvaient pas ou très mal transformer le tryptophane, un acide aminé apporté par l'alimentation, en dérivé indole. Ce dérivé indole avait pour but de se fixer sur les lymphocytes et de stimuler la production d'IL-22 (36).

En conclusion, une mutation sur le gène CARD9 entraîne une modification de la flore intestinale par l'intermédiaire d'un dysfonctionnement du système immunitaire. La flore intestinale perd sa capacité à produire des dérivés indoles, ce qui contribue à renforcer les

anomalies immunitaires et notamment la voie IL-22, propices à l'inflammation. Cependant, ces mécanismes sont réversibles car en administrant des molécules capables de mimer les dérivés indoles à des souris déficientes en gène CARD9, on observe une rémission des symptômes et un rétablissement normal de la voie IL-22 d'après certaines études (36).

Après avoir approfondis les divers acteurs pouvant être à l'origine d'une dysbiose au sein de notre organisme, nous allons désormais détailler les conséquences faisant suite à celle-ci.

## II.2 Les conséquences

### II.2.1 Altération de la couche de mucus

Les cellules épithéliales intestinales représentent la voie d'entrée principale pour de nombreux agents pathogènes, c'est pourquoi, on retrouve la présence d'un gel de mucus qui masque la surface des cellules épithéliales. Il s'agit d'une sécrétion épaisse, collante, gluante et dynamique qui est essentielle pour de nombreuses fonctions biologiques. On retrouve diverses fonctions telles que la lubrification des tissus, l'hydratation et la protection des épithéliums sous-jacents. Le mucus est majoritairement constitué d'eau à 95% et de nombreux autres composants comme des sels, des lipides et des protéines. Les propriétés physico-chimiques et visco-élastiques du mucus sont en grande partie régies par les O-glycoprotéines qu'il contient, encore appelées mucines gélifiantes (37).

La forte composante aqueuse du mucus rend difficile son étude par les techniques d'imagerie reposant sur l'utilisation d'anticorps ou de lectines. En effet, ces technologies nécessitent des préparations qui dessèchent plus ou moins le mucus et par conséquent le modifie. Au niveau de l'intestin, le mucus est constitué de 2 couches. On retrouve une couche adhérente, aussi appelée couche interne, qui est collée à l'épithélium et ainsi particulièrement très difficile à éliminer. Cette première couche est recouverte d'une couche non-adhérente, aussi appelée couche externe, qui est plus difficile à conserver pour l'observation par les techniques classiques d'histologie (37).

La muqueuse de la barrière intestinale est une barrière semi-perméable qui permet la protection de l'épithélium sous-jacent vis-à-vis des bactéries pathogènes. Cependant, en situation anormale, comme dans le cas de diarrhée ou d'inflammation intestinale, la protection de l'épithélium est amoindrie et par conséquent l'accès des tissus de l'hôte aux bactéries pathogènes de la lumière intestinale est favorisé. Les modifications des propriétés du mucus peuvent considérablement affecter ses fonctions. Par exemple, dans l'intestin, une couche trop mince de mucus, comme c'est le cas dans les MICI (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), facilite l'accès des bactéries présentes dans la lumière intestinale aux cellules épithéliales, à l'origine des processus inflammatoires qu'on retrouve dans ces pathologies (38).

Pour finir, on retrouve une diminution du nombre de cellules caliciformes sécrétant les mucines qui constituent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal et une diminution de l'expression des gènes codant les mucines dans l'iléon et le côlon des patients atteints de MICI (39).

### II.2.2 Anomalies de la paroi intestinale

De nombreuses pathologies intestinales, comme par exemple les ulcères gastro-duodénaux, les diarrhées infectieuses, le syndrome de l'intestin irritable et les MICI, sont impliquées dans l'augmentation de la perméabilité intestinale paracellulaire et/ou transcellulaire permettant le passage à travers l'épithélium de macromolécules (antigènes alimentaires, fragments bactériens) (7). La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin. Or, dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes (occludines, cadhérines, caténines) sont en quantité réduite (39).

#### II.2.2.1 Perméabilité intestinale et inflammation systémique

L'augmentation de la perméabilité intestinale permet le passage au travers de la barrière de produits bactériens comme les lipopolysaccharides (LPS) présents dans la lumière intestinale. Les LPS entrent dans la composition de la paroi des bactéries à Gram négatif et

sont des molécules à poids moléculaire variable en fonction de leur degré de glycosylation et de leur capacité à s'agréger entre elles. Les récepteurs transmembranaires de la famille des TLR reconnaissent les LPS et déclenchent des cascades de signalisation qui sont à l'origine de la réponse inflammatoire. Même si, à l'heure actuelle, les modalités du passage de LPS par les voies paracellulaires et transcellulaires soient peu documentées et débattues, une élévation des taux sériques de LPS est considérée comme un signe de perméabilité intestinale détériorée (7).

#### *II.2.2.2 Perméabilité intestinale et inflammation intestinale*

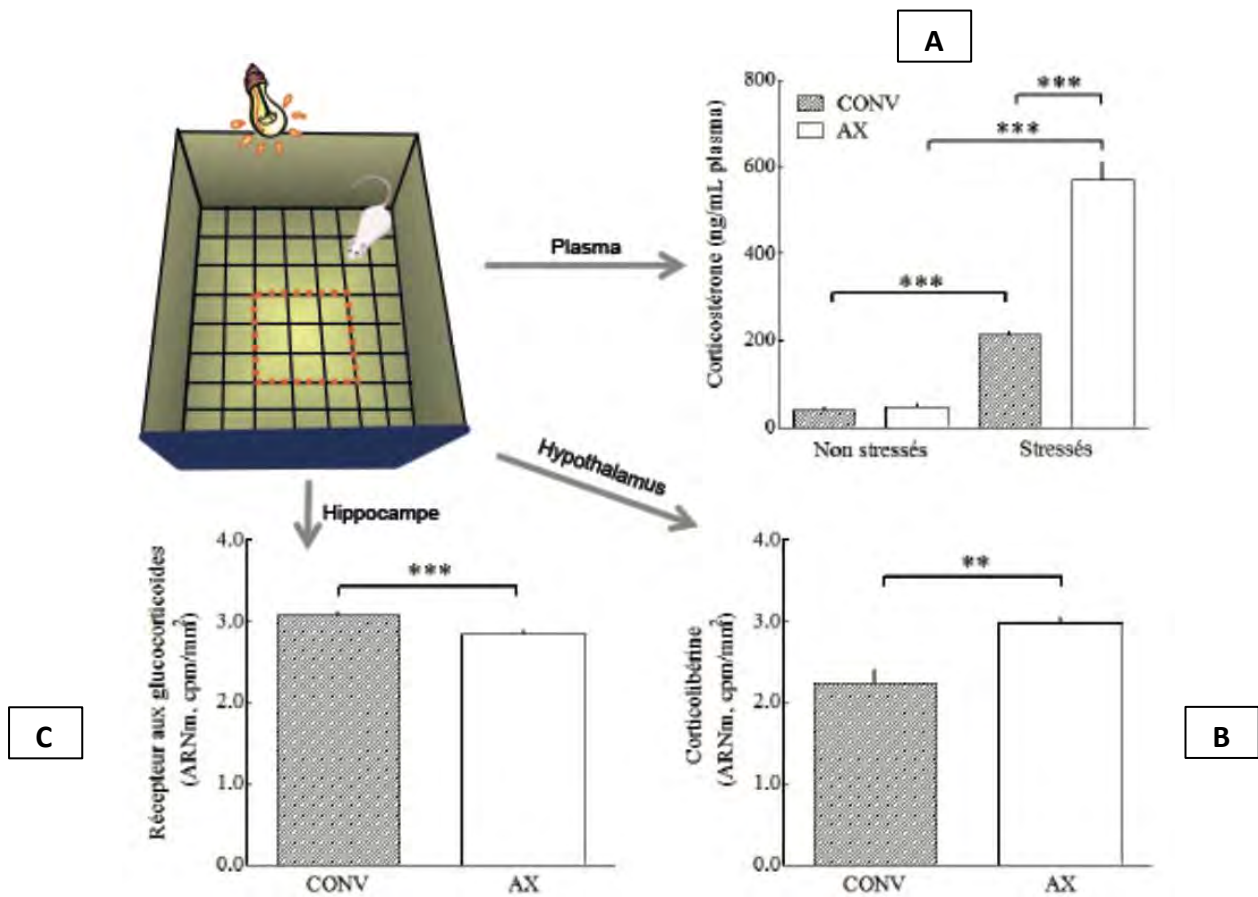
L'infiltration de la muqueuse intestinale par des cellules immunitaires comme les lymphocytes intra-épithéliaux ou les macrophages et la production de cytokines pro-inflammatoires par divers types cellulaires est synonyme d'inflammation. Dans les MICI, l'augmentation de la perméabilité intestinale conduit à une réponse exacerbée de l'immunité locale et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui conduisent à l'altération des jonctions serrées et par conséquent à l'augmentation du passage de macromolécules. Cela conduit à un cercle vicieux (7).

#### *II.2.3 Perturbation du système neuroendocrinien*

La découverte que le microbiote intestinal régule les réponses neuroendocriniennes et émotionnelles au stress conduit à l'hypothèse que des déséquilibres du microbiote, aussi appelé dysbiose, pourraient contribuer, chez l'Homme comme chez l'animal, à l'apparition de troubles du comportement tels que les troubles anxieux, par exemple. Des comparaisons entre rongeurs axéniques et conventionnels ont notamment montré que l'absence de microbiote intestinal intensifiait la réactivité de l'axe corticotrope et modifiait également le niveau d'anxiété induit par un stress. En effet, un groupe d'étude a montré que le taux plasmatique de corticostérone mesuré chez des souris soumises à un stress d'immobilisation pendant une heure était 2 fois supérieur chez des souris axéniques que chez des souris conventionnelles. Par la suite, ce phénomène a été observé par un autre groupe de chercheur qui utilise le stress de nouveauté où les souris sont placées isolément pendant 30

minutes dans une cage qu'elles ne connaissent pas. Ce résultat est confirmé chez le rat où on observe que le taux plasmatique de corticostérone de rats axéniques était 3 fois supérieurs à celui de rats conventionnels après un stress consistant à placer les animaux pendant quelques minutes dans une enceinte fortement éclairée (appelé test de l'« open-field »). Cette hypercorticostéronémie s'accompagnait d'une surexpression du gène codant la corticolibérine (CRL) dans l'hypothalamus et d'une sous-expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe (*Figure 12*). L'ensemble de ces données montre que l'absence de microbiote intensifie la réactivité de l'axe corticotrope en perturbant plusieurs niveaux de régulation (31).

Les différences entre animaux axéniques et conventionnels pourraient résulter d'une différence de communication entre l'intestin et le cerveau au cours de la période post-natale, pendant laquelle le microbiote s'établit progressivement et le cerveau se développe. Pour prouver cette théorie, des souris axéniques ont été colonisées, à différents âges de leur vie, par des microbiotes fécaux prélevés de congénères conventionnelles. On observe que l'hyperactivité de l'axe corticotrope est corrigé si la colonisation microbienne a lieu à l'adolescence mais pas à l'âge adulte. En conclusion, la qualité de l'établissement du microbiote intestinal pendant le jeune âge est un élément critique pour la maturation des aires cérébrales constituant et régulant l'axe corticotrope (31).



**Figure 12** : Réponse de l'axe corticotrope chez des rats axéniques et conventionnels soumis au test de l'« open-field » (31)

**A** : mesure du taux plasmatique de corticostérone chez des souris conventionnelles (CONV) et axéniques (AX) soumises ou non à un stress

**B** : mesure de l'expression du gène codant la corticolibérine dans l'hypothalamus chez des souris conventionnelles (CONV) et axéniques (AX) en quantifiant leurs ARN messagers

**C** : mesure de l'expression du gène codant le récepteur aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe chez des souris conventionnelles (CONV) et axéniques (AX) en quantifiant leur ARN messagers

#### II.2.4 Déficit du système immunitaire

Les cellules épithéliales intestinales constituent la première ligne de défense contre l'invasion par des organismes pathogènes. En communication constante avec la flore luminaire, elles sont capables d'identifier les composants bactériens pathogènes par leurs



récepteurs aux peptides bactériens extracellulaires TLR et intracellulaires NOD2. Elles s'activent alors pour produire des peptides antimicrobiens et expriment des molécules du CMH afin d'amorcer la réponse immunitaire adaptative de la muqueuse (39).

#### II.2.4.1 Dérégulation de la réponse immunitaire innée

L'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse contribue à la perméabilisation de l'épithélium intestinal ce qui entraîne une augmentation des contacts entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux (39).

Les cellules dendritiques (CD) sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T (LT). Elles présentent les antigènes aux LT auxiliaires CD4+ naïfs aussi appelés Th0 permettant leur différenciation en LT régulateurs appelé aussi Treg, garantissant ainsi la tolérance à la flore commensale. Lors d'une infection, les CD activées par leurs récepteurs TLR et NOD2 produisent des cytokines pro-inflammatoires et favorisent la différenciation des LT effecteurs Th1, Th2 et Th17 ce qui amorce une inflammation locale persistante (Figure 13) (39).

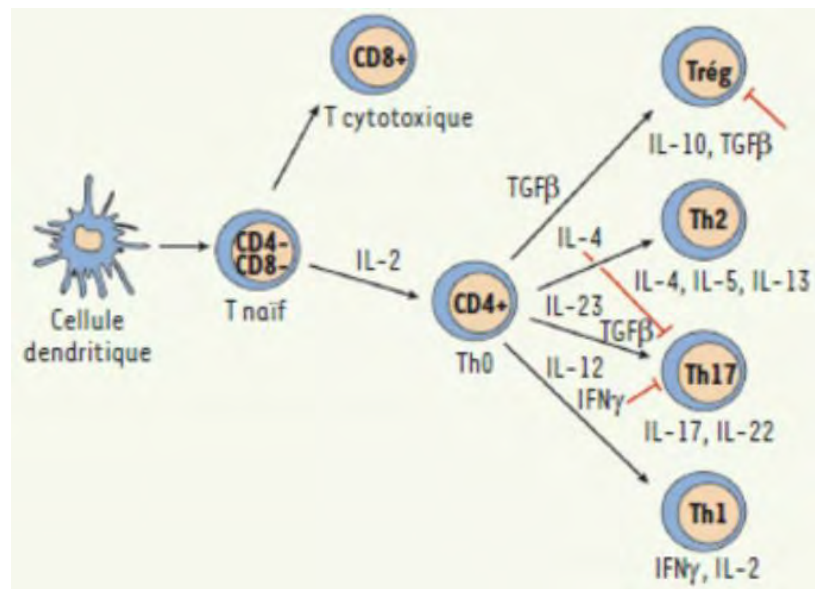


Figure 13 : Différenciation des lymphocytes T naïfs (Th0) (39)

On observe dans les MICI, au niveau des sites inflammatoires, une activation excessive des cellules dendritiques. Cela conduit à une très forte différenciation des LT effecteurs de type CD4+ et CD8+ ainsi qu'une abolition de la production de Treg. Le défaut de lymphocytes Treg

participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis de bactéries commensales qui sont normalement tolérées par le système immunitaire muqueux, appelé la tolérance périphérique. L'inflammation est perpétuée par cette rupture de la tolérance périphérique. Les anomalies de fonctionnement des récepteurs TLR et NOD, qui détectent les composants bactériens, sont à l'origine de l'excès d'activation des CD (39).

Chez les patients atteints de maladie de Crohn, on retrouve des mutations majeures de NOD2 à l'état homozygote ou hétérozygote. Dans le cas où NOD2 est mutée, celle-ci n'inhiberait pas la voie NF- $\kappa$ B, conduisant à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires en présence de bactéries commensales et/ou pathogènes. Par conséquent la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à la stimulation par les composants bactériens et l'élimination des microbes intracellulaires sont altérées (39).

#### *II.2.4.2 Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative*

Quand la MICI est active, on retrouve une altération de la réponse immunitaire adaptative qui se caractérise par un déséquilibre entre le nombre de LT effecteurs et de Treg. Dans la maladie de Crohn, ce sont les lymphocytes Th1, caractérisés par une production élevée d'IL-2 et d'IFN $\gamma$  qui prédominent alors qu'à l'inverse, chez les patients atteints de la rectocolite hémorragique, la muqueuse des patients est infiltrée majoritairement par des lymphocytes Th2 atypiques qui produisent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 (*Figure 13*) (39).

De plus, des recherches récentes ont mis à jour une nouvelle population de lymphocytes T appelée Th17 qui contribuerait à la prédominance des populations effectrices sur les populations régulatrices dans les MICI. En réponse à la présence de bactéries extracellulaires, les lymphocytes Th17 produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17 (39). L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire qui, selon la cellule cible, va induire l'expression de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) et de chimiokines (CXCL8, CXCL1, CXCL10) permettant le recrutement de cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles. La différenciation de la population de Th17 à partir des LT naïfs est induite par la co-expression d'IL-23 et de TGF $\beta$  dont le rôle dans la détermination de l'équilibre entre LT régulateur (anti-inflammatoire) et Th17 (pro-inflammatoire) est primordiale (39). La mutation du gène qui code pour le récepteur IL-23R est suspecté d'être un gène de susceptibilité aux MICI. Cela

s'explique du fait que cette sous population effectrice (Th17) a une forte activité inflammatoire, promeut l'activation et l'accumulation locale des neutrophiles sur le site de l'inflammation tissulaire et induit la production de peptides antimicrobiens comme les HBD pour « human beta defensin » (39).

Ainsi, l'hypothèse avancée dans les MICI est la contribution de la voie de signalisation de l'IL-23R à l'inflammation qui provoquerait une altération de la synthèse des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et favoriserait l'état pro-inflammatoire Th17. En effet, IL-23 favorise le développement et l'expansion de cellules T mémoires pathogènes et en particulier la survie et l'expansion clonale des Th17. Outre le rôle des cytokines, la modification de l'expression de chimiokines (IL-8, GCP2, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , ENA-78...) peut également provoquer l'afflux anormal de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale. Il a été observé, pendant la phase active des MICI, une expression augmentée en chimiokines ainsi que de leurs récepteurs. Dans les MICI, un défaut de production des chimiokines ou un défaut de régulation des voies de transduction de leurs récepteurs pourrait contribuer à la perte de l'intégrité épithéliale en induisant la production locale de radicaux libres et induire l'afflux des leucocytes dans la muqueuse grâce à une forte angiogenèse (39).

Pour finir, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de lymphocytes B plasmatiques. En effet, on observe dans la muqueuse que les taux d'immunoglobulines IgG1, IgG2, IgM et IgE sont augmentés alors que la concentration d'IgA sécrétoire est diminuée. De plus, la suractivation des cellules B entraîne une forte production d'auto-anticorps de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale. Ces observations suggèrent un déséquilibre en défaveur des anticorps protecteurs (IgA) et en faveur des anticorps entretenant l'inflammation de la muqueuse (IgG) (39).

Maintenant que nous avons expliqué les conséquences que peut avoir la dysbiose sur notre organisme, nous allons nous intéresser aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui en résultent.

### III.MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin aussi appelées MICI regroupent notamment la **maladie de Crohn** (MC) et la **rectocolite hémorragique** (RCH). Ces deux pathologies se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Cette inflammation incontrôlée est à l'origine de la chronicité de ces maladies et provoque notamment des lésions tissulaires. Comme expliqué précédemment, l'origine semble résulter de la combinaison complexe de facteurs environnementaux associés à une susceptibilité génétique du patient et à la réactivité particulière de son système immunitaire (40).

Il a été constaté que les MICI évoluent par poussées inflammatoires, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, qui alternent avec des phases de rémission. La localisation, la nature de l'inflammation dans le tube digestif, les complications, les facteurs de risque, les symptômes ou encore les réponses aux traitements permettent de les distinguer (40).

Leur fréquence varie considérablement d'un pays à un autre avec une incidence la plus importante retrouvée dans les pays industrialisés avec notamment l'Europe du Nord-Ouest et aux États-Unis. On observe de manière générale que l'incidence augmente avec le niveau de développement socio-économique des pays de sorte qu'elle croît fortement en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique du sud ou encore en Inde (40).

Bien que la MC et la RCH possèdent des caractéristiques communes, elles peuvent être différenciées dans la plupart des cas comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous (*Tableau I*) (41).

*Tableau I : Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (41)*

<u>Maladie de Crohn</u>	<u>Rectocolite hémorragique</u>
Intestin grêle atteint dans 80% des cas	Touche uniquement le côlon
Rectum épargné et atteinte colique habituellement droite	Rectum toujours atteint et habituellement que le côlon gauche
Rectorragies rares	Rectorragies constamment retrouvées
Fistules et abcès fréquents	Pas de fistule
Lésions anopérinéales retrouvées dans 25 à 35% des cas	Pas de lésions anopérinéales spécifiques
Paroi intestinale atteinte de façon asymétrique et segmentaire avec des zones saines entre les segments atteints	Paroi intestinale touchée de façon symétrique et sans interruption à partir du rectum
Aspect endoscopique irrégulier avec de petites ulcérations séparées par des segments de muqueuse saine	Inflammation uniforme et diffuse
Inflammation microscopique et fissures s'étendent de façon transmurale	Inflammation limitée à la muqueuse sauf cas plus sévères

Après avoir décrit succinctement les deux principales maladies retrouvées dans les MICI, nous allons désormais détailler chacune d'elle en expliquant la physiopathologie, la symptomatologie mais aussi les complications qui peuvent survenir.

### III.1. Maladie de Crohn (MC)

La MC est une MICI transmurale, c'est-à-dire qu'elle affecte la muqueuse intestinale sur toute son épaisseur. Elle affecte habituellement l'iléon distal et le côlon mais elle peut survenir aussi à un autre endroit du tube digestif. Les symptômes sont divers, on peut retrouver des diarrhées et des douleurs abdominales mais aussi des abcès, des fistules internes et externes et une obstruction de l'intestin peuvent subvenir. D'autres symptômes,

cette fois-ci extra-intestinaux, peuvent se produire avec notamment l'apparition d'une arthrite (42). Il s'agit d'une pathologie qui touche plus de 2 millions d'individus en Europe ou en Amérique du Nord alors qu'à l'heure actuelle, le traitement médical reste purement symptomatique (43). De nos jours, on dénombre 120 000 personnes atteintes de cette maladie en France avec une prédominance chez les femmes âgées de 20 à 30 ans (13 femmes pour 10 hommes) mais cette maladie peut aussi se déclarer plus tard dans la vie. Les enfants atteints de MICI sont majoritairement touchés par la MC (70%) par rapport à la RCH (25%) (44). Malgré le nombre important d'individus atteints, la prise en charge thérapeutique est loin d'être optimale car il y a encore 25 à 30% qui ne répondent pas aux traitements biologiques et/ou aux immunosuppresseurs qui sont prescrit de nos jours, ce que nous verrons par la suite (43).

### III.1.1 Physiopathologie

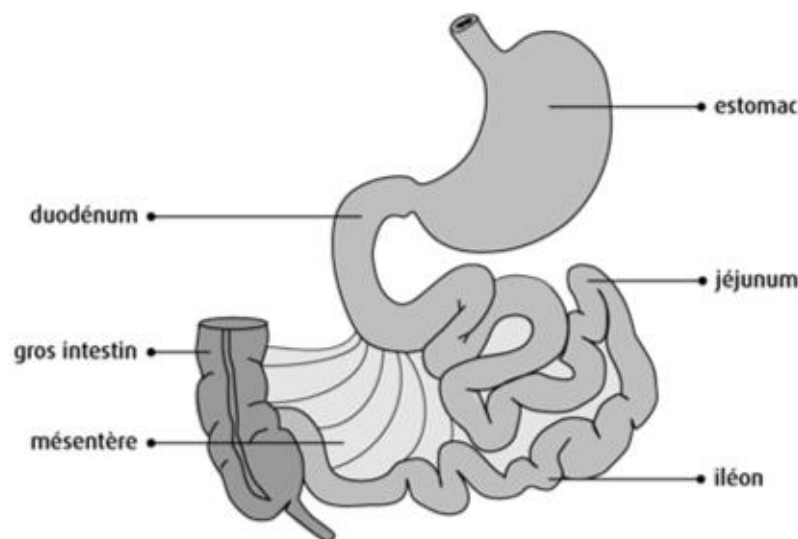
La muqueuse du côlon est tapissée par des cellules épithéliales qui peuvent former des structures appelées des glandes. Cependant, chez un patient atteint d'une MC, les glandes se retrouvent envahies par des neutrophiles qui remplissent les glandes, formant un abcès à l'origine de l'inflammation. Une fois l'inflammation installée, cela peut conduire à la formation d'ulcères qui se caractérisent par une perte de la muqueuse sous forme de plaie qui ne cicatrise pas. Par la suite, ces lésions muqueuses peuvent évoluer en ulcérations longitudinales et transversales profondes avec la formation d'un œdème muqueux donnant à l'intestin un aspect pavimenteux caractéristique (*Figure 14*) (42).



*Figure 14* : Photographie par coloscopie d'un iléon enflammé chez un patient atteint de la MC (42)

On observe également, chez un patient atteint de la MC, une augmentation du volume des ganglions mésentériques et une inflammation étendue qui peut entraîner une hypertrophie de la musculature muqueuse, une sclérose et la formation d'une sténose pouvant aboutir à une occlusion intestinale (42).

Pour rappel, les parties de l'intestin malade sont clairement séparées des parties saines adjacentes de l'intestin (*Tableau I*). Concernant les zones touchées par cette maladie, elles concernent principalement l'intestin grêle qui se compose du duodénum, du jéjunum et de l'iléon (*Figure 15*) (45).



*Figure 15 : Schéma représentant l'intestin grêle et ses organes voisins (45)*

En effet, environ 35% des cas de MC touchent l'iléon seul, environ 45% touchent l'iléon et le côlon et environ 20% touchent seulement le côlon dont la plupart épargne le rectum. Parfois, l'intestin grêle est atteint dans sa totalité (42).

Les atteintes de l'estomac, du duodénum ou de l'œsophage n'ont que rarement une traduction clinique bien qu'une atteinte microscopique de la maladie soit souvent détectable dans l'antrum gastrique, majoritairement chez les patients les plus jeunes. En l'absence de traitement chirurgical, la maladie ne s'étend presque jamais dans des segments de l'intestin grêle non touchés au moment du diagnostic initial (42).

La maladie évolue suivant différents phénotypes en débutant par un phénotype inflammatoire qui évolue fréquemment après plusieurs années vers un phénotype sténosant ou un phénotype pénétrant ou fistulisé (42).

### III.1.2 Symptomatologie

Concernant les symptômes de la MC, ceux-ci se manifestent uniquement lors des poussées de la maladie. On retrouve, comme manifestations initiales les plus fréquentes, la présence de diarrhée chronique avec des douleurs abdominales, de la fièvre et la présence d'un abdomen douloureux (42).

Lorsque ces poussées durent dans le temps, on peut retrouver chez le patient l'existence d'une **fatigue**, une **anémie**, une **dénutrition** ou encore une **perte de poids**. Les périodes de rémission, aussi appelées accalmie, entre les poussées peuvent durer quelques semaines, quelques mois voire même quelques années. À l'heure actuelle, il est encore difficile de prédire la fréquence des crises (46).

**La localisation de la maladie influence les symptômes ressentis par le patient.** En effet, lorsque la MC touche seulement le gros intestin, on retrouve plutôt des diarrhées, la présence de sang dans les selles ainsi que des maux de ventre. Une plainte du patient concernant des douleurs au niveau de la partie basse du ventre à droite, de nausées et de diarrhées se traduit par l'atteinte de la partie terminale de l'intestin grêle. Enfin, si la maladie touche l'œsophage et le début de l'intestin grêle, les patients se plaignent également de brûlures d'estomac et de renvois acides (46).

Certains patients sont vus initialement avec un tableau d'abdomen aigu simulant une appendicite aiguë ou une occlusion intestinale. De plus, près d'un tiers des patients atteints de MC ont une **atteinte péri-anale** avec la présence en particulier de **fissures** et de **fistules** qui peut représenter parfois la plainte principale ou même la forme de début de la maladie (42).



Dans certaines formes de la MC, l'inflammation touche d'autres organes et peut provoquer des **rhumatismes articulaires**, des problèmes dermatologiques tels que les **aphtes buccaux** ou encore l'**érythème noueux** et une atteinte oculaire tel que l'**uvéite** (47).

Chez l'enfant, les signes extra-intestinaux sont souvent prédominants par rapport aux signes intestinaux avec notamment la présence d'une arthrite, une fièvre d'origine inconnue, une anémie ou encore un retard de croissance qui peuvent être des symptômes motivant la consultation alors que la douleur abdominale ou la diarrhée peuvent être absente (42). Il est intéressant de noter que le risque de développer une MC est 4 à 6 fois plus important chez les enfants dont les parents sont atteints. Chez les enfants et les adolescents, une MC sévère et durable entraîne souvent des troubles de la croissance ou un retard de la puberté. C'est pourquoi des mesures de soutien nutritionnel spécifiques peuvent être mises en place afin d'éviter ces troubles comme par exemple l'alimentation par sonde (46).

### III.1.3 Complications

Les complications de la MC peuvent être graves et nécessitent une prise en charge médicale urgente qui peut conduire parfois à une hospitalisation (48).

Premièrement, la **colite aigüe grave** est l'une des complications que l'on peut retrouver chez les patients atteints de la MC. Elle se manifeste par la présence de différents symptômes comme l'émission de selles sanglantes jusqu'à 6 fois par jour, une anémie et un amaigrissement ainsi que de la fièvre. Le risque de perforation du gros intestin et de péritonite est dans ce cas augmenté. Elle peut également entraîner des hémorragies importantes qui peut conduire à une hospitalisation (48).

Ensuite, lorsque la MC est sévère, les parois de l'intestin ont tendance avec le temps à s'épaissir, ce qui conduit à réduire le diamètre : on parle alors de sténose. Ces **sténoses** peuvent être à l'origine d'une obstruction du transit intestinal et provoquer par la suite une occlusion chez les patients. Ces occlusions intestinales se manifestent principalement par

des ballonnements, des constipations mais aussi des vomissements de matières fécales appelé vomissement fécaloïde (48).

Des **adhérences secondaires à une intervention chirurgicale** peuvent également être à l'origine d'une occlusion intestinale qui débute rapidement sans les prodromes de fièvre, de douleurs ou encore de sensation de malaise caractéristique de l'obstruction due à une poussée de MC (42).

De plus, les patients atteints de la MC à un stade sévère ont la paroi de leur intestin fragile qui peut donc se fissurer ou se rompre. Il s'agit de la **perforation intestinale** qui peut être à l'origine d'une infection de la cavité de l'abdomen appelé péritonite ou de la formation d'abcès localisés dans cette cavité (48).

Il est important de souligner que la MC peut être aussi à l'origine de la formation de **fistules**. Il s'agit de la communication anormale entre le tube digestif et un autre organe. Il peut s'agir de la communication entre 2 parties de l'intestin ou entre l'intestin et la peau ou encore entre l'intestin et la vessie. Dans la MC, on peut notamment observer des fistules entre l'anus et le périnée ou le vagin (48).

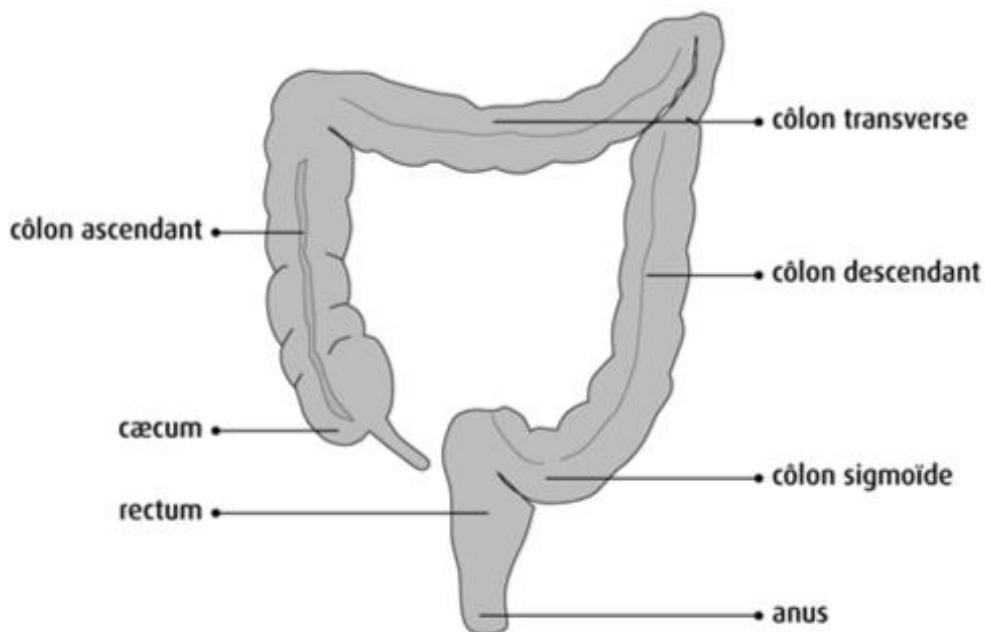
Enfin, l'évolution de cette maladie peut entraîner une **dénutrition** du patient, l'apparition du **cancer du côlon** ou encore une **cholangite** comme c'est le cas aussi d'une autre MICI : la RCH (48).

### III.2 Rectocolite hémorragique (RCH)

La RCH est une maladie inflammatoire et ulcérate chronique localisée à la muqueuse colique et caractérisée le plus souvent par une diarrhée hémorragique (49). Cette inflammation est toujours présente au niveau du rectum et s'étend fréquemment de façon continue sur une partie ou sur la totalité du colon (*Figure 16*). Quelle que soit l'extension de l'inflammation, l'anus et l'intestin grêle ne sont jamais touchés par la RCH. Comme la MC, la RCH est une affection qui se caractérise par une alternance de phase d'activité appelées des

poussées, d'intensité et de durée variables et de phases sans symptômes dites de rémission. Dans la moitié des cas, l'atteinte concerne uniquement le rectum (rectite). Dans environ 30% des cas, il s'agit d'une forme intermédiaire de la RCH qui se caractérise par des lésions étendues jusqu'au colon gauche. Enfin, chez environ 20% des patients atteints de RCH, l'inflammation est étendue du rectum à la totalité du côlon, on parle alors de pancolite (50). Le risque à long terme de développer un cancer du côlon est plus élevé chez les patients atteints de RCH que les individus non affectés (49).

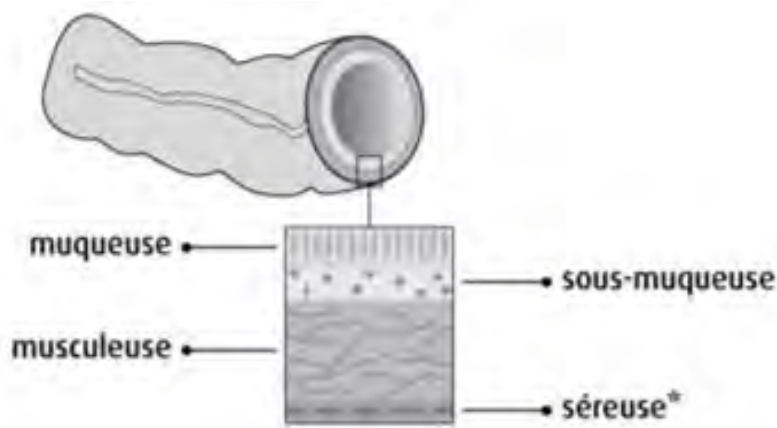
En France, environ 80 000 personnes sont atteintes par cette pathologie. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes et se manifestent classiquement entre 30 et 40 ans. Il s'agit d'une maladie rare chez les enfants. C'est une pathologie plurifactorielle complexe qui résulte d'une interaction entre différents facteurs de risque environnementaux et un microbiote déséquilibré au sein d'un sujet prédisposé génétiquement (51)(52).



*Figure 16 : Schéma représentant le gros intestin (53)*

### III.2.1 Physiopathologie

Il est important de noter qu'habituellement la RCH débute dans le rectum. Comme dit précédemment, l'inflammation peut rester localisée au niveau du rectum, appelé rectite, ou s'étendre en amont en touchant parfois la totalité du côlon, appelé pancolite. L'inflammation dans la RCH touche la muqueuse et la sous-muqueuse et il existe une limite nette entre tissus normal et pathologique (*Figure 17*) (49).



*Figure 17* : Schéma représentant les différentes couches au niveau du côlon et du rectum (53)

Aux stades précoces de la maladie, la muqueuse du patient est érythémateuse, finement granitée et friable avec une disparition du réseau vasculaire normal et souvent parsemée de tâches hémorragiques. Alors que, lors d'une atteinte sévère, la musculuse est atteinte et on retrouve également de larges ulcérations muqueuses avec la présence d'un exsudat purulent abondant (*Figure 18*).

On peut retrouver également des îlots de muqueuse relativement normale ou inflammatoire et hyperplasique (pseudo-polypes) qui font saillie au-dessus des zones de muqueuse ulcérée (*Figure 19*). Dans la RCH, on ne retrouve pas de fistules ou d'abcès (49).



*Figure 18 : Photographie d'une coloscopie représentant les signes d'une RCH (49)*



*Figure 19 : Photographies d'une coloscopie représentant les pseudo-polypes d'une muqueuse hyperplasique enflammée d'un patient atteint d'une RCH (49)*

### III.2.2 Symptomatologie

Généralement, les patients ont des épisodes de diarrhées hémorragiques aussi appelées rectorragies, variables en intensité et en durée, séparés par des épisodes asymptomatiques.

Cependant, outre ces symptômes digestifs, la RCH peut aussi se manifester par des symptômes extra-digestifs et d'autres symptômes.

En effet, dans le cas où le patient présente des symptômes digestifs :

La crise débute de façon insidieuse avec des besoins défécatoires de plus en plus impérieux appelées des **épreintes**, des **coliques abdominales** modérées et la **présence de sang et de mucus dans les selles** (49). Lorsque la RCH est limitée à la région recto-sigmoïdienne (*Figure 16*), les selles peuvent être normales ou plutôt dures et sèches mais des émissions rectales de mucus contenant des globules blancs et des globules rouges accompagnent ou se produisent entre les selles. Les symptômes généraux sont modérés ou absents. Si l'ulcération s'étend de façon proximale, les selles sont plus liquides et le patient peut avoir plus de 10 selles par jour qui sont le plus souvent accompagnées de coliques importantes et d'un **ténesme** rectal sans répit même pendant la nuit. Dans ce cas de figure, les selles peuvent être aqueuses ou contenir du mucus et sont constituées presque exclusivement de sang et de pus (49). Par définition, le ténesme est la manifestation de tension ou de contracture spasmodique douloureuse pouvant siéger au niveau de l'anus accompagnée de sensations d'envie de déféquer (54).

On peut retrouver également des symptômes extra-digestifs chez ces patients :

La symptomatologie générale, retrouvée de manière plus fréquente lors d'une RCH grave, comprend une **asthénie**, une **fièvre**, une **anémie** avec présence d'une pâleur, une **anorexie** et une **perte de poids** provoquant une cassure de la courbe du poids et de taille chez l'enfant et l'adolescent. Ces symptômes généraux apparaissent en raison d'un retard de diagnostic lorsque la maladie est déjà bien installée (49) (55).

Pour finir, la RCH provoque également des symptômes non digestifs tels que la présence de **douleurs articulaires** d'évolution chronique avec des poussées touchant les articulations des membres (chevilles, genoux, poignets...) ou le rachis avec la spondylarthrite ankylosante (55). Pour information, la spondylarthrite ankylosante est une inflammation articulaire touchant le rachis et le bassin qui peut conduire à un enraidissement des articulaires touchées (56). On peut retrouver comme autres symptômes non digestifs, l'**ictère** en cas d'atteinte des voies biliaires, la présence d'**aphtes buccaux** ou encore de

**psoriasis**. Cette pathologie peut également être à l'origine de l'apparition d'**érythème noueux** ou de l'**inflammation** de certaines structures de l'**œil** comme l'iris ou la choroïde (55).

Maintenant que nous avons vu les différents symptômes qui touchent les patients atteints de cette maladie, nous allons aborder les complications qui peuvent survenir.

### III.2.3 Complications

Si la RCH est rarement une maladie grave, ses complications peuvent l'être et justifient une surveillance régulière, notamment chez les patients atteints de la maladie depuis plusieurs années.

L'une des complications de la RCH est la **colite aiguë grave** qui se définit par la présence de plusieurs symptômes sévères tels que l'émission de selles sanglantes plus de 6 fois par jour, une anémie, un amaigrissement et de la fièvre. La colite aiguë grave peut-être à l'origine d'une dilatation importante du côlon accompagnée de fièvre, maux de ventre et de ballonnements qu'on appelle colectasie ou mégacôlon toxique. La colectasie augmente le risque de perforation du gros intestin et l'apparition du péritonite qui est l'inflammation de la cavité de l'abdomen. Elle peut être à l'origine d'hémorragies importantes mais elle reste heureusement peu fréquente chez les patients atteints de RCH (57).

De plus, les patients souffrant de RCH depuis plus d'une dizaine d'années possèdent un risque plus élevé de développer un **cancer du côlon**, notamment si les lésions remontent au-dessus du côlon sigmoïde (*Figure 16*). C'est pourquoi un dépistage systématique de ce cancer par coloscopie est mis en place chez les patients atteints de RCH depuis plus de 10 ans (57). Le cancer colorectal est un cancer qui atteint le gros intestin ou le rectum. Étant le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en France, il fait déjà l'objet d'un dépistage systématique chez les individus de plus de 50 ans. En général, ce cancer se développe à partir de petites excroissances bénignes au niveau de la paroi de l'intestin qui sont appelées des polypes qui peuvent être éliminés lors d'une coloscopie (58).

Aussi, dans certains cas, la RCH peut se compliquer d'une **cholangite sclérosante primitive** qui se définit par une inflammation et un épaissement des canaux biliaires nécessaires à l'acheminement de la bile du foie vers l'intestin grêle. Cette cholangite augmente le risque de cancer des voies biliaires ou du côlon (57).

Enfin, des **fissures anales** peuvent également faire leurs apparitions chez ces patients atteints de RCH (57).

Après avoir détaillé les 2 principales MICI que nous retrouvons majoritairement au sein de notre société, nous allons désormais aborder les différentes méthodes mises en place à l'heure actuelle afin de pouvoir les diagnostiquer.

#### IV. Éléments de diagnostic

Généralement, la MC ou la RCH sont diagnostiquées lors d'une poussée de la maladie. Le médecin traitant commence par examiner le patient et l'interroger sur ses symptômes. Lors de l'examen de l'anus, celui-ci peut révéler la présence d'ulcérations, de fissures anales ou encore d'un abcès. Afin de confirmer le diagnostic, le médecin traitant doit s'entourer d'une équipe pluridisciplinaire tel qu'un gastroentérologue, un radiologue, un ophtalmologiste, un chirurgien ou d'un pédiatre si le sujet est jeune. À ce moment-là, plusieurs examens complémentaires sont réalisés pour établir le diagnostic de la maladie (47).

Le diagnostic d'une MICI résulte d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. Lorsqu'une MICI est suspectée, la première étape reste toujours d'éliminer une pathologie infectieuse intestinale par des prélèvements de selles appelés la coproculture et la recherche de toxines de *Clostridium difficile* doivent être réalisées de manière systématique (59). En effet, les principaux diagnostics différentiels d'une poussée inaugurale de MICI colique sont les colites infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires), médicamenteuses (AINS), ischémiques, diverticulaires et systémiques (associées par exemple au lupus ou au purpura rhumatoïde) (60).



Nous allons à présent décrire les différents examens mis à contribution afin de diagnostiquer la MC et la RCH.

## IV.1 Examens en biologie

### IV.1.1 Bilan biologique

Au diagnostic, tous les patients doivent bénéficier d'un bilan biologique complet. Ce bilan comprend la recherche d'éléments biologiques pour étayer le diagnostic, mais également un bilan nutritionnel à la recherche de carences et un bilan en prévision des traitements ultérieurs. La présence d'une anémie, d'une thrombocytose, d'une hypo-albuminémie ou d'un syndrome inflammatoire biologique sont des arguments pour un diagnostic de MICI mais ne sont pas spécifiques (59).

Un taux élevé de **protéine C réactive (CRP)** est corrélé à la sévérité de la MC mais cela reste moins vrai dans le RCH, excepté la colite aiguë grave. Il est important de noter qu'une CRP normale n'élimine en aucun cas le diagnostic de MC ou de RCH (59).

Le dosage de la **calprotectine fécale (CF)** est recommandée pour le diagnostic initial. Il s'agit du marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale dans les MICI. Le dosage initial de la CF permet à la fois d'ajouter un argument au diagnostic, même si elle n'est pas spécifique des MICI et peut être augmentée dans les diagnostics différentiels et notamment infectieux, et d'anticiper le suivi. En effet, le contrôle de la CF permettra d'évaluer la réponse au traitement ou le risque de rechute (59).

L'anémie est la complication la plus fréquente qu'on retrouve chez les patients atteints de MICI et peut impacter de façon importante la qualité de vie de ces patients. Elle se caractérise par une **hémoglobine** inférieure à 13 chez les hommes et inférieure à 12 chez les femmes. En l'absence de signe clinique, endoscopique ou biochimique d'inflammation, un taux de **ferritinémie** inférieur à 30 µg/L est un marqueur de carence martiale. Un volume globulaire moyen (**VGM**) diminué, un taux de **fer sérique** bas et une **saturation de la**

**transferrine** inférieure à 16% constituent des marqueurs évocateurs d'une carence martiale (59).

De plus, un bilan hépatique doit être pratiqué car une élévation des **phosphatases alcalines** et des taux de **gamma-glutamyl transpeptidase** en cas d'atteinte colique étendue font évoquer une cholangite sclérosante primitive (42).

Pour détecter les carences nutritionnelles, les taux de vitamine D et **B12** doivent être vérifiés régulièrement, soit tous les 1 à 2 ans. Des dosages supplémentaires, tels que les taux de **vitamines hydrosolubles (acide folique)**, de **vitamines liposolubles (A, D, E et K)** et de **minéraux (zinc, sélénium, cuivre)** peuvent être effectués lorsque des déficits sont suspectés (42).

Enfin, certaines infections peuvent être prévenues et le risque d'infections sévères sous immunosuppresseurs peut être réduit grâce à une vaccination adéquate. Par conséquent, les **sérologies de la varicelle et de la rougeole** ainsi que le **dépistage de l'hépatite B** doivent être réalisés. Une vaccination pourra être proposée au patient si nécessaire. Pour rappel, les vaccins de la varicelle et de la rougeole sont des vaccins vivants et sont, par déduction, contre indiqués chez des patients immunodéprimés et ne pourront être réalisés qu'avant une mise sous traitement. Aussi, il est recommandé de réaliser au diagnostic les **sérologies** du virus de l'hépatite C (**VHC**), du virus d'Epstein-Barr (**EBV**), du cytomégalo virus (**CMV**) et du virus de l'immunodéficience humaine (**VIH**) (*Tableau II*) (59).

*Tableau II : Bilan biologique initial d'une MICI (59)*

Protéine C réactive (CRP)
Calprotectine fécale (CF)
Hémoglobine
VGM, ferritine, fer sérique, coefficient de saturation de la transferrine
Phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transpeptidase

Vitamine B12, acide folique Vitamines liposolubles (A, D, E, K) Minéraux (zinc, sélénium, cuivre)
Sérologies varicelle et rougeole
Sérologies VHC, EBV, CMV, VIH
Ac anti Hbs, Ag anti Hbs, Ac anti Hbc
Coproculture, recherche de toxines de Clostridium difficile

#### IV.1.2 Coproculture

Chez tous patients présentant les symptômes d'une MICI et plus précisément d'une RCH, il est important de réaliser une coproculture et un examen des selles au microscope afin d'éliminer certaines causes infectieuses (49). En effet, l'examen des matières fécales, aussi appelé coproculture, est habituellement réalisé afin de documenter l'étiologie d'une diarrhée. Lorsqu'un clinicien demande une coproculture, il est important qu'il fournisse au microbiologiste quelques renseignements cliniques comme le contexte épidémique, voyage, fièvre ou encore la prise d'antibiotiques qui est indispensable à la mise en œuvre des techniques diagnostiques les plus appropriées. La coproculture a pour finalité de tenter d'isoler au sein d'une flore microbienne complexe un nombre limité d'agents réputés pathogènes. L'examen consiste à recueillir les selles dès émission dans un récipient propre. Concernant la quantité, il est nécessaire de prélever l'équivalent d'une noisette de selles à l'aide d'une spatule. Une fois le prélèvement effectué, il doit être immédiatement acheminé au laboratoire afin d'éviter la dessiccation et la prolifération des bactéries et des levures commensales. Dans le cas contraire, le prélèvement peut être conservé maximum 24h au réfrigérateur (61).

## IV.2 Examens d'histologie

### IV.2.1 Iléocoloscopie

Un bilan morphologique initial est également recommandé. Pour poser le diagnostic, une iléocoloscopie complète est indispensable avec la réalisation d'au moins 2 biopsies en zone pathologique et en zone saine (59). L'iléocoloscopie est un examen réalisé sous anesthésie générale ou sédation qui consiste à introduire dans l'intestin, via l'anus, un tube souple muni d'une petite caméra afin d'examiner le rectum, le côlon ainsi que la partie terminale de l'intestin grêle. L'équipe médicale peut ainsi évaluer l'étendue des lésions intestinales du patient. À terme, la coloscopie est aussi utile pour suivre l'évolution de la maladie (47).

Pour tout diagnostic, l'examen de référence doit rester la coloscopie complète avec visualisation de l'iléon y compris pour le diagnostic de RCH. La coloscopie courte n'a d'intérêt seulement pour la colite aiguë grave inaugurale d'une RCH afin de ne pas augmenter le risque de perforation. L'aspect endoscopique le plus utile pour identifier une RCH est une atteinte continue d'un seul tenant ainsi que la présence d'une atteinte rectale. Concernant la MC, l'atteinte discontinue des lésions, la présence de sténose ou de fistule ou encore l'atteinte périnéale sont les aspects le plus spécifique. De plus, en cas de suspicion de MC avec un bilan endoscopique normal, une exploration de l'intestin grêle par endoscopie œso-gastro-duodénale, un examen du tube digestif par vidéocapsule ou une exploration par imagerie doit être réalisée (59). Il s'agit de divers examens que nous expliquerons par la suite.

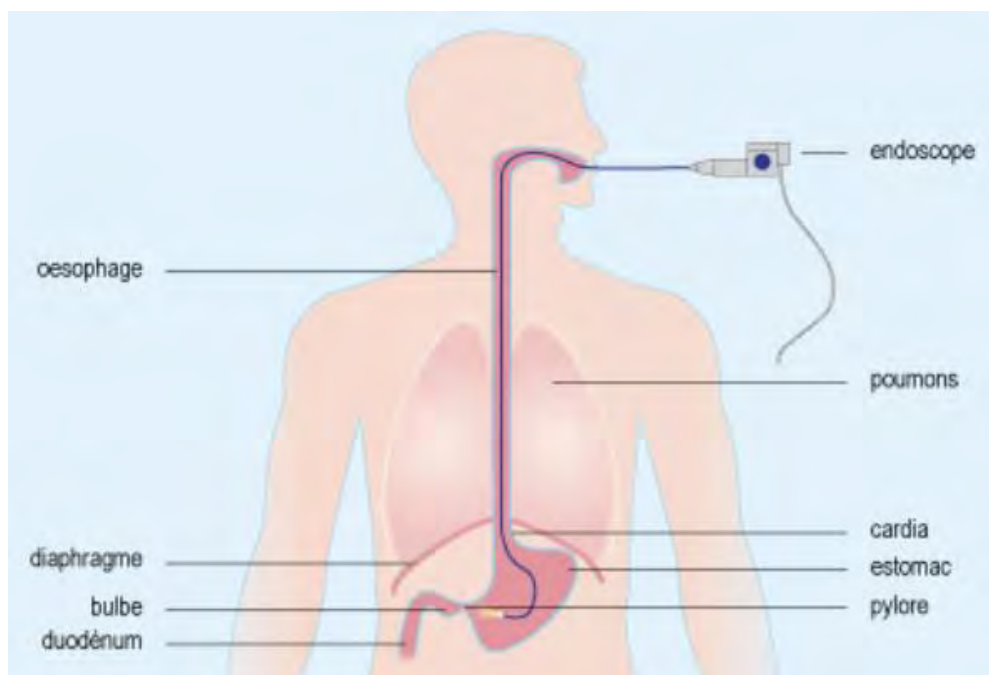
Pour finir, les diagnostics différentiels sont les colites infectieuses, la colite segmentaire associée à la diverticulite et la colite ischémique (59).

### IV.2.2 Endoscopie œso-gastro-dudodénale

L'endoscopie digestive haute est réalisée pour chercher une localisation haute de la MC (47). Il s'agit d'un examen, aussi appelé gastroscopie, qui consiste à observer l'œsophage, l'estomac mais aussi le duodénum à l'aide d'un tube souple équipé d'une caméra miniature,

d'une lampe et de divers instruments chirurgicaux tel que des pinces, des aiguilles ou des fils permettant de pratiquer des gestes chirurgicaux (*Figure 20*). Cet examen permet d'observer les parois de cette partie du tube digestif à la recherche de lésions présentes dans diverses maladies comme la MC. Il permet de réaliser un prélèvement ou une biopsie, l'ablation d'une tumeur bénigne ou d'un corps étranger et la coagulation de vaisseaux sanguins (62).

Cet examen est pratiqué par un médecin gastro-entérologue soit sous anesthésie générale classique ou légère soit sous anesthésie locale (62). Cet examen est recommandé chez les patients avec une MC avec des symptômes digestifs hauts mais pas de manière systématique. Cependant, à l'heure actuelle, la question de réaliser cet examen en routine chez les patients n'ayant pas de symptômes digestifs haut reste encore très débattue. En effet, il a été mis en évidence, dans un registre prospectif ayant réalisé cet examen à titre systématique, des lésions du tractus digestif haut chez ces patients (59).



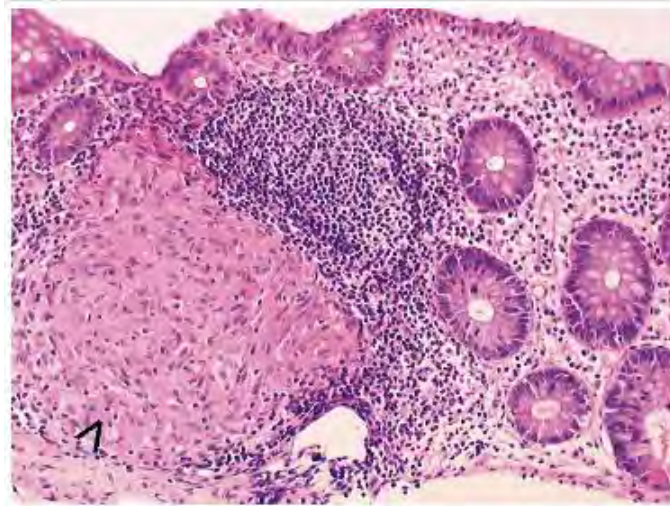
*Figure 20 : Exploration du système digestif haut lors d'une gastroscopie (62)*

### IV.2.3 Sigmoidoscopie avec biopsies

Pour poser le diagnostic de MICI, on peut également faire appel à la sigmoidoscopie. Cette technique permet la confirmation visuelle de la colite et permet de faire des prélèvements directs pour la culture et l'examen anatomopathologique aussi bien au niveau des zones saines qu'au niveau des zones pathologiques (49). Cet examen se pratique avec un coloscope court constitué d'un tube flexible muni d'un système optique. Il est effectué après l'administration de deux lavements consécutifs, l'un la veille au soir et le second 2 heures avant l'examen. Lors de l'examen, le patient est allongé sur le côté gauche et le médecin introduit le coloscope par l'anus en le faisant progresser lentement jusqu'au côlon sigmoïde. À l'aide de l'appareil il insuffle de l'air afin de distendre les parois de l'intestin et faciliter par conséquent l'observation (63).

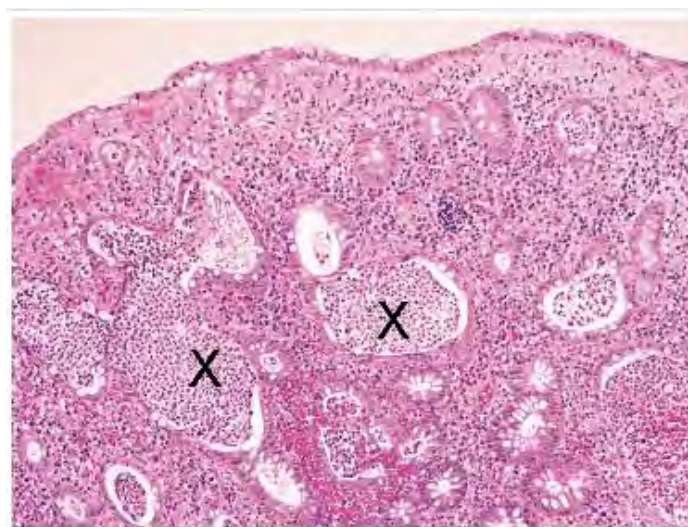
Cet examen est proposé quand il n'est pas nécessaire d'explorer le colon en entier. Il ne nécessite pas d'anesthésie générale et est réalisé aussi haut que possible dans le colon en fonction de l'inconfort et de la préparation du patient (64). La coloscopie est habituellement inutile initialement mais doit être pratiquée en dehors du contexte de l'urgence si l'inflammation a une extension plus proximale que le niveau atteint par le sigmoidoscope (49).

Le recueil de biopsie permis par la sigmoidoscopie permet de visualiser au microscope l'aspect de la muqueuse des patients atteints de MICI. Chez les patients atteints de la MC, on peut retrouver des granulomes épithélioïdes qui est un élément très évocateur de la MC. Un granulome épithélioïde est représenté par une flèche sur la figure ci-dessus (*Figure 21*). Cependant, ce n'est pas un élément spécifique de la MC car on peut les retrouver dans des contextes cliniques plus rares comme la tuberculose intestinale par exemple (65).



*Figure 21 : Observation microscopique d'une biopsie de muqueuse d'un patient atteint de la MC (65)*

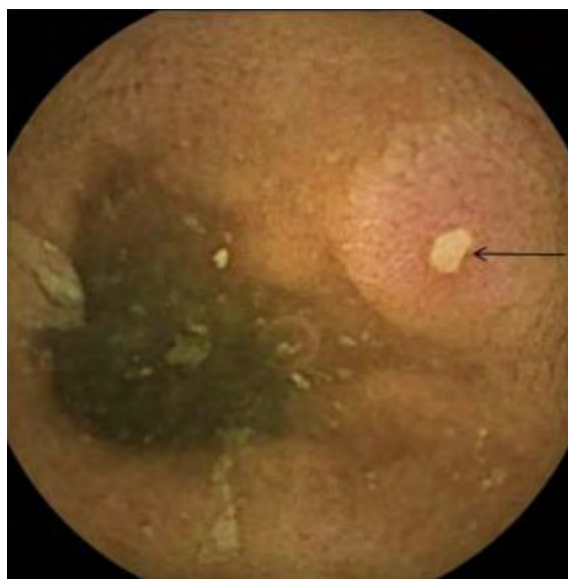
Concernant les patients atteints de la RCH, l'étude microscopique peut révéler la présence de micro-abcès cryptiques pouvant être observés également dans la MC mais en nombre inférieur. Ces abcès cryptiques se forment par un envahissement de neutrophiles au sein des glandes formées par les cellules épithéliales qui tapissent notre côlon. Ils sont représentés sur la figure ci-dessous par des croix (*Figure 22*). Enfin, on ne retrouve pas de granulome épithélioïde dans la RCH (66).



*Figure 22 : Observation microscopique d'une biopsie de colon d'un patient atteint d'une RCH (66)*

#### IV.2.4 Examen du tube digestif par vidéocapsule

Dans certains cas plus difficiles, afin d'explorer l'intérieur de l'intestin grêle, un examen dit par vidéocapsule ingérée peut être nécessaire (47). L'endoscopie par capsule est une technique médicale qui consiste à réaliser des clichés du système digestif au moyen d'un appareil photographique miniature logé dans une capsule appelé vidéocapsule. Le patient devra être à jeun le matin de l'examen. Une fois la capsule avalée par le patient, celle-ci prend des photographies du système digestif puis les envoie via des électrodes à un boîtier que porte le patient. La mise en place du système dure une dizaine de minutes. Une fois le dispositif mis en place le patient peut rentrer chez lui, l'examen va se dérouler sur environ 6 heures en ambulatoire. À son retour, les images sont récupérées sur le disque dur pour faire un film qui sera ensuite analysé par le gastroentérologue (67). Cet enregistrement indolore est pratiqué sans anesthésie en hospitalisation de jour (47). Ce type d'endoscopie est principalement utilisé pour examiner l'intestin grêle, qui n'est pas accessible par les autres types d'endoscopie, tels que la coloscopie ou la gastroscopie (67). Cependant, il est important de signaler que la présence d'une sténose est une contre-indication à cet examen (59). La figure ci-dessous (*Figure 23*) représente une photographie prise par vidéocapsule d'un ulcère aphteux caractéristique de la MC. L'ulcère, représenté par la flèche, est une petite dépression blanche centrale avec une bordure légèrement surélevée et érythémateuse (42).



*Figure 23* : Photographie par vidéocapsule d'un ulcère aphteux (42)



## IV.3 Examen d'imagerie

### III.3.4 Entéro-IRM

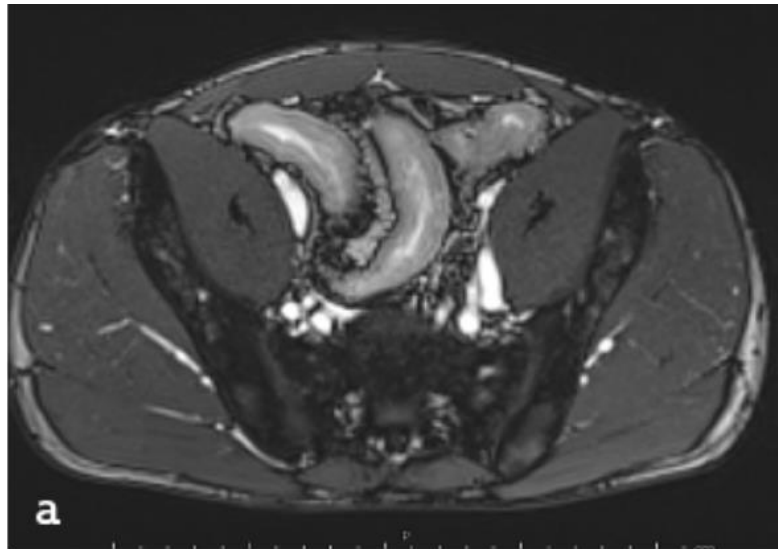
Si le diagnostic de MC est retenu suite à une iléocoloscopie initiale, une exploration de l'intestin grêle par échographie peut être envisagé afin de ne pas méconnaître des lésions lors du bilan initial qui pourraient avoir un impact sur la décision thérapeutique (59).

Une IRM (imagerie par résonance magnétique) est un examen de radiologie qui utilise un appareil émettant des ondes électromagnétiques. Soumis à ces ondes, les atomes d'hydrogène, composant les tissus de l'organisme, se mettent à vibrer et émettent alors des signaux captés ensuite par une caméra spécifique puis enfin retranscrits en images sur un écran d'ordinateur (*Figure 24*). Il s'agit d'un examen indolore qui permet d'obtenir des images de l'intérieur du corps humain en 2 ou 3 dimensions. C'est une technologie qui n'utilise pas de rayons X donc qui est sans risque d'irradiation pour le patient (68).

L'entéro-IRM est une technique d'exploration qui a montré son efficacité pour quantifier l'activité inflammatoire de la maladie lors d'une poussée ainsi que le dommage tissulaire cumulé (69). Cet examen nécessite une préparation spécifique qui consiste à distendre les anses de l'intestin grêle afin de limiter les faux positifs dus à des pseudo-épaississements d'un tube digestif collabé au moment de la réalisation des images. Pour cela, on utilise de préférence une solution iso-osmotique que le patient devra absorber avant l'examen. De plus, l'IRM est extrêmement sensible aux artefacts de mouvements, c'est pourquoi on injecte au patient un antipéristaltique efficace pour sidérer le mouvement des anses dans les secondes suivant l'injection et durant les minutes qui suivent (70).

L'entéro-IRM est l'examen de choix pour étudier l'inflammation dans la MC. Un des signes morphologiques corrélés à l'inflammation est la présence d'un l'hypersignal que l'on peut observer au cours d'un entéro-IRM (70). En IRM, un hypersignal est le signal d'un tissu qui est supérieur au signal des tissus qui l'entourent. Selon les conventions adoptées, un tissu se manifestant par un hypersignal se traduit sur l'image par un gris plus clair que celui de son environnement, voire même par du blanc (71). Afin de pouvoir visualiser de manière concrète l'intérêt de l'utilisation de l'entéro-IRM dans les MICI, on peut observer ci-dessous

(Figure 24) la présence de signe inflammatoire chez un patient atteint de la MC par la visualisation de l'hypersignal relatif à la paroi par rapport au muscle adjacent (70).



*Figure 24 : Entéro-IRM d'un patient atteint de MC (70)*

Maintenant que nous venons de voir les différents moyens qui nous permettent de diagnostiquer la MC et la RCH, nous allons à présent aborder les traitements mis en place afin de soulager ces patients.

## V. Stratégies de prise en charge en médecine

Concernant les MICI, il n'existe pas de traitement curatif mais les médicaments anti-inflammatoires actuels permettent dans la grande majorité des cas un contrôle durable de la maladie pendant plusieurs années associées à une qualité de vie satisfaisante. L'apparition de ces traitements prévient l'apparition des poussées et prolonge les phases de rémission en favorisant la cicatrisation des lésions du tube digestif. Les approches utilisées dans la RCH et la MC ne sont pas les mêmes. De plus, l'étendue des lésions, de l'intensité de la poussée et du profil évolutif de la maladie conditionnent les médicaments, les modes d'administration ainsi que les doses (40).

Chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité

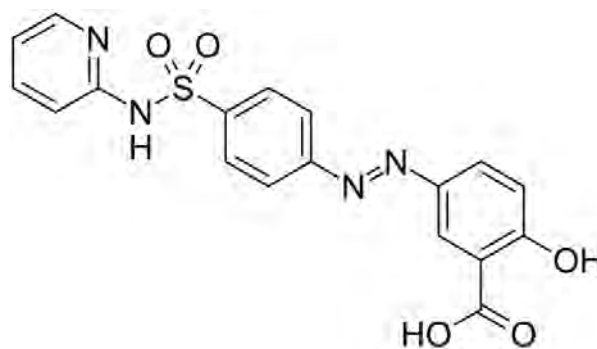
du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient. La prise en charge thérapeutique de ces pathologies est complexe et multiple. On retrouve des traitements anti-inflammatoires comme le 5-ASA ou les corticoïdes, des médicaments immunomodulateurs (Azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate, cyclosporine, tacrolimus), des agents biologiques ainsi que d'autres alternatives pour le maintien de l'état de santé du patient comme les vaccinations et les tests de dépistage (72).

## V.1 Les médicaments

Les recommandations pour la prise en charge médicale de ces maladies sont proposées par des associations comme le CREGG (Club de Réflexion des cabinets et Groupes d'hépatogastroentérologie) (73), le GETAID (le groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). Il existe aussi des recommandations européennes (74)(75).

### V.1.1 Acide-5-aminosalicylique (5-ASA)

Dans les années 1940, un médicament initialement conçu pour les affections rhumatologiques nommée la **sulfasalazine** améliorait les symptômes digestifs de la RCH (Figure 25). Par conséquent, ce médicament a très vite occupé une place importante dans le traitement et la prévention des poussées de la RCH. Secondairement, de grandes études américaines et européennes ont confirmé que la sulfasalazine était également efficace dans les MC évolutives. Cependant, cette efficacité est limitée aux formes coliques et iléocoliques. L'équipe d'Oxford a montré que l'agent actif de la sulfasalazine était l'**acide 5-aminosalicylique** et non l'ensemble des deux molécules consécutives (Figure 26) (76).



*Figure 25 : Structure chimique de la sulfasalazine (77)*

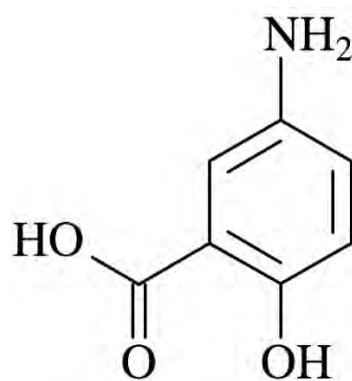


Figure 26 : Structure chimique de la mésalazine ou 5-ASA (78)

L'acide 5-aminosalicylique aussi appelé 5-ASA ou mésalazine est retrouvé dans diverses spécialités commercialisées encore à l'heure actuelle comme **FIVASA<sup>®</sup>**, **PENTASA<sup>®</sup>** et **ROWASA<sup>®</sup>**. Certaines spécialités sont commercialisées sous forme de simple comprimé (PENTASA<sup>®</sup>), sous forme de comprimés pelliculés gastro-résistants (FIVASA<sup>®</sup>, ROWASA<sup>®</sup>), sous forme de granulés en sachet-dose (PENTASA<sup>®</sup>) ou sous forme de suppositoires (FIVASA<sup>®</sup>, PENTASA<sup>®</sup>, ROWASA<sup>®</sup>) (Tableau III) (79).

Tableau III : Récapitulatif des spécialités contenant le sulfasalazine et ses dérivés utilisées lors d'une MICI (79)

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE <sup>®</sup>	Comprimé gastro-résistant (500 mg)
Mésalazine	FIVASA <sup>®</sup>	Comprimé gastro-résistant (400 mg, 800mg et 1600 mg) Suppositoire (500 mg et 1g)
Mésalazine	PENTASA <sup>®</sup>	Comprimé (500 mg et 1 g) Suppositoire (1 g) Granulés en sachet (1 g et 2 g)
Mésalazine	ROWASA <sup>®</sup>	Comprimé gastro-résistant (250 mg et 500 mg) Suppositoire (500 mg)

Le 5-ASA bloque la production de prostaglandines et des leucotriènes et possède d'autres effets bénéfiques sur la cascade inflammatoire qui n'ont pas été encore élucidés (79). Par conséquent, la mésalazine a un effet anti-inflammatoire local sur les cellules muqueuses du colon. Il a été démontré que FIVASA semblait empêcher la migration des macrophages intestinaux en limitant cette migration aux zones inflammées (80).

De plus, cette molécule n'étant active qu'en intraluminal et étant rapidement absorbé par la partie proximale de l'intestin grêle, il doit être pharmacologiquement formulé pour en retarder l'absorption lorsqu'il est administré par voie orale, c'est pourquoi on le retrouve sous forme de comprimé gastro-résistant. La sulfasalazine (retrouvé dans la spécialité SALAZOPYRINE®), l'agent à l'origine de cette classe retarde l'absorption en complexant le 5-ASA avec un fragment sulfamide nommé la sulfapyridine. Le complexe est clivé par la flore bactérienne dans l'iléon distal et le côlon libérant ainsi le 5-ASA. Cependant, la sulfapyridine entraîne de nombreux effets indésirables tels que nausées, dyspepsie, céphalées, perturbation de l'absorption des folates et parfois même des effets indésirables graves comme une anémie hémolytique ou agranulocytose, une hépatite, une pneumonie ou une myocardite (79).

Il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée avant le traitement puis de manière répétée pendant son déroulement. En effet, le 5-ASA ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Une néphrotoxicité induite par la mésalazine doit être suspectée en cas de détérioration de la fonction rénale pendant le traitement et dans ce cas précis le traitement devra être immédiatement arrêté (80).

Des études ont été mené afin de mettre en évidence son efficacité chez des patients atteints de MICI. En effet, une méta-analyse de 9 études d'observation ayant inclus au total 334 cas de cancer colorectal et 140 cas de dysplasie pour un total de 1932 patients atteints de RCH a montré que le risque de cancer colorectal était environ 50% plus faible chez les patients prenant régulièrement du 5-ASA comparé aux patients qui en prennent de façon irrégulière ou pas du tout (81).

Cependant, l'efficacité de ces traitements reste modeste et celle-ci s'obtient seulement à dose élevée et uniquement lors des poussées. De plus, ces dérivés salicylés sont efficaces dans la RCH mais très peu dans la MC (76).

#### V.1.2 Corticostéroïdes

Les corticoïdes sont le plus souvent efficaces dans les poussées modérées à sévères de RCH et MC lorsque les composés de 5-ASA sont inappropriés. Il est conseillé d'en baisser rapidement la dose dès la fin de la première semaine de contrôle clinique et d'arrêter le traitement avant 3 mois. Dans le schéma thérapeutique de courte durée, les effets secondaires sont le plus souvent limités et transitoires (76).

Lors de poussées graves de colite, la corticothérapie intraveineuse administrée selon le protocole Truelove est la base du traitement (76). Ce protocole consiste à administrer des corticoïdes à forte dose sur une courte période d'une durée maximale de 5 à 7 jours. Cela doit être associé à la prescription d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et à des lavements de corticoïdes. Dans une étude faite sur une cohorte de patients en poussée sévère selon les critères de Truelove, on observe qu'une corticothérapie parentérale pendant 5 à 7 jours était associée à une baisse de la mortalité. De plus, la corticothérapie parentérale permet d'obtenir un taux de rémission clinique proche de 67% au 5<sup>e</sup> jour de traitement (82).

En revanche, les corticoïdes n'ont aucun effet en traitement d'entretien quelle qu'en soit la dose et quel qu'en soit le type. Le danger principal que représente la corticothérapie systémique au cours des phases actives de MICI est l'installation d'une corticodépendance observée dans la MC et la RCH chez près d'un tiers des cas avec des complications cosmétiques, métaboliques et osseuses. Pour prévenir cette situation, il faut éviter les paliers posologiques trop prolongés et le médecin doit résister à la facilité des prescriptions téléphoniques. À l'heure actuelle, les corticoïdes paraissent encore incontournables dans une colite aiguë grave inaugurale ou dans une forme sévère de MC débutante (76).

L'**hydrocortisone** en IV ou la **méthylprednisolone** par voie orale sont utilisées en cas de maladie sévère (*Tableau IV*). Dans le cas de formes modérées de MICI, la **prednisone** ou la **prednisolone** sont plus adaptés. Les traitements par corticostéroïdes sont poursuivis jusqu'à ce que les symptômes s'amendent puis les dosages diminuent progressivement avec le temps. Ensuite, une fois le dosage en corticostéroïde relativement faible, on instaure au patient en parallèle un traitement d'entretien par 5-ASA ou immunomodulateurs. Les principaux effets indésirables que l'on retrouve chez un patient traité par des corticostéroïdes à forte dose à court terme comprennent l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, l'insomnie, l'hyperactivité et les épisodes psychotiques aigus (79).

Des lavements à base de **bétaméthasone** ou des mousses d'**hydrocortisone** peuvent être utilisés pour les rectites et les atteintes de la partie gauche du côlon. On conseille une administration le soir au coucher, en position déclive sur le côté gauche afin de favoriser la rétention du médicament et augmenter sa distribution dans le côlon. Dans le cas où le traitement se révèle efficace, il doit être poursuivi quotidiennement pendant 2 à 4 semaines puis arrêter progressivement en plusieurs semaines (79).

Enfin, on peut retrouver comme molécule le **budésonide** qui est un corticostéroïde qui entraîne moins d'effets indésirables que la prednisolone mais dont l'efficacité n'est pas aussi rapide. Par conséquent, le budésonide est utilisé lors de forme moins grave. Le médicament a été approuvé pour la MC ainsi qu'une forme à libération retardée à enrobage entérique est disponible pour la RCH (79).

En conclusion, il est important de noter que tous les patients sous corticostéroïdes doivent avoir une prescription par leur médecin de vitamine D et de calcium à prendre de manière journalière afin de limiter leurs effets néfastes sur les os (79).

*Tableau IV : Récapitulatif des spécialités à base de corticostéroïdes utilisées lors d'une MICI (83)*

Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Hydrocortisone	HYDROCORTISONE <sup>®</sup> COLOFOAM <sup>®</sup>	Poudre pour solution injectable Mousse rectale
Méthylprednisolone	MEDROL <sup>®</sup>	Comprimé (4 mg, 16 mg et 100 mg)
Prednisone	CORTANCYL <sup>®</sup>	Comprimé (1 mg, 5 mg et 20 mg)
Prednisolone	SOLUPRED <sup>®</sup>	Comprimé orodispersible ou effervescent (5 mg et 20 mg)
Bétaméthasone	BETNESOL <sup>®</sup>	Solution pour lavement
Budésonide	MIKICORT <sup>®</sup> CORTIMENT <sup>®</sup> ENTOCORT <sup>®</sup>	Gélule gastro-résistante (3 mg et 9 mg) Comprimé à libération prolongée (9 mg) Gélule gastro-résistante (3 mg)

### V.1.3 Médicaments immunomodulateurs

Les médicaments immunomodulateurs aussi appelés immunosuppresseurs sont des médicaments remarquablement efficaces en traitement d'entretien aussi bien dans la MC et la RCH. Cependant, en raison des effets secondaires précoces et du délai d'action, seulement un malade sur deux peut être considéré comme répondeur complet et prolongé. Le problème avec ces traitements est que l'interruption est inéluctablement suivie de la reprise de la maladie et qu'ils sont également associés à une augmentation du risque de lymphomes Epstein-Barr Virus (EBV) persistant tant que le traitement est maintenu. Le rapport bénéfice risque de l'**Azathioprine** est toutefois très favorable. Actuellement, la question qui se pose est de savoir si la prescription précoce de médicaments immunomodulateurs dès la première poussée de la maladie est capable de changer ou non l'histoire naturelle de celle-ci. Car, quand les immunosuppresseurs sont prescrits seulement qu'après l'instauration d'une situation de corticodépendance avérée, le recours à la chirurgie n'est pas modifié (76).

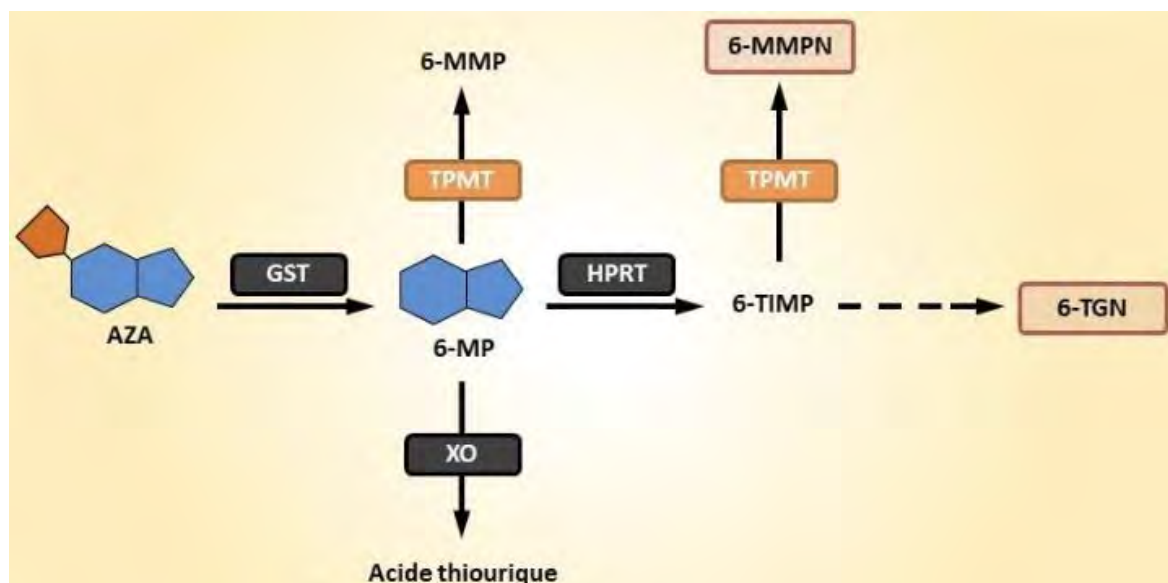
Enfin, on peut noter l'efficacité du **méthotrexate** par voie parentérale en traitement d'entretien dans la MC, probable dans la RCH ainsi que son excellente tolérance à long



terme. On retrouve de bons résultats également de la ciclosporine dans les poussées grave de RCH (76).

### V.1.3.1 Azathioprine et 6-mercaptopurine

L'azathioprine est commercialisé sous le nom de marque **IMUREL®** sous forme de comprimé pelliculé sous forme de 2 dosages : 25 mg et 50 mg (*Tableau V*). Ayant une action immunosuppressive, cette molécule est indiquée chez les patients ayant eu recours à la transplantation d'organe en prévention du rejet du greffon et également indiquée dans les maladies dysimmunitaires comme par exemple, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde sévère ou les MICI. Concernant son mode d'administration, il est recommandé de prendre l'azathioprine avec de la nourriture en cas de problèmes intestinaux. De plus, la dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers ou à distance soit au moins une heure avant ou deux heures après. Cela s'explique du fait que le métabolite de l'azathioprine (AZA) (obtenu via l'action de glutathion-S-transférases (GST)), la 6-mercaptopurine (6-MP), est métabolisé entre-autre par une enzyme, la xanthine oxydase (XO), en acide thiourique inactif éliminé dans les urines (*Figure 27*). Or, les produits laitiers contient en faible quantité de la XO ce qui explique que la biodisponibilité de la 6-MP est 26% inférieure lors de l'administration avec des aliments et du lait (84).



*Figure 27* : Schéma simplifié représentant le métabolisme de l'azathioprine (85)

*GST : glutathion-S-transférases ; HPRT : hypoxanthine guanosinephosphoribosyl ;  
XO : xanthine oxydase ; TPMT : thiopurine S-méthyltransférase ; TGN : thioguanine  
nucléotides*

De plus, la 6-MP subit également l'action d'une autre enzyme, la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT), qui produit une méthylation sur la 6-MP afin de produire des métabolites 6-MMP. L'activité de cette enzyme est inversement liée à la concentration de thioguanine nucléotides (TGN) (Figure 27). C'est pourquoi, des patients avec un déficit en TPMT développent des concentrations intracellulaires hautement cytotoxiques de TGN. C'est pour cela qu'un dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT, par phénotypage ou génotypage, est recommandé avant le début du traitement afin d'identifier ces sujets à très haut risque de toxicité hématologique. Des adaptations de posologiques sont proposés à ces patients afin de prévenir ce risque (84).

Le mécanisme d'action principale des TGN consiste à inhiber la synthèse des bases purique via l'inhibition de la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase et d'entraîner une apoptose précoce de la cellule en s'incorporant dans les molécules d'ADN et d'ARN de celle-ci (86). Ainsi, son incorporation au sein des acides nucléiques provoque des cassures simples brins et un blocage du cycle cellulaire avec un arrêt de la réplication cellulaire (84).

Par conséquent, le TGN s'insère dans l'ADN des leucocytes à la place des nucléotides empêchant ainsi la prolifération lymphocytaire à l'origine de l'effet immunosuppresseur (86). Ces molécules sont efficaces à long terme et peuvent diminuer le besoin en corticostéroïdes en maintenant la rémission pendant des années (79). Des études ont été mises en place afin de comparer l'efficacité à 6 mois et la tolérance de l'azathioprine chez des malades ayant une forme de corticodépendance ou corticorésistance de RCH ou de MC. Les résultats de ces études ont montré que l'azathioprine semble être au moins aussi efficace et également tolérée dans les formes corticodépendantes ou corticorésistantes de RCH et de MC (87).

Ces médicaments nécessitent souvent 1 à 3 mois pour produire un bénéfice clinique c'est pourquoi les corticostéroïdes ne peuvent être complètement interrompus avant le deuxième

mois au plus tôt. La posologie d'azathioprine est habituellement de 2,5 à 3 mg/kg par voie orale à prendre en une seule fois par jour et celle de la 6-mercaptopurine est de 1 à 1,5 mg/kg en une seule prise également mais le dosage varie selon le métabolisme de l'individu (79).

Pour finir, les effets indésirables les plus fréquents que l'on rencontre avec ces médicaments sont les nausées, les vomissements, une sensation de malaise et des signes d'aplasie médullaire qui doivent être recherchés par des mesures régulières de numération des globules blancs (79).

*Tableau V : Récapitulatif des spécialités contenant l'azathioprine et la 6-mercaptopurine utilisées lors d'une MICI (84)*

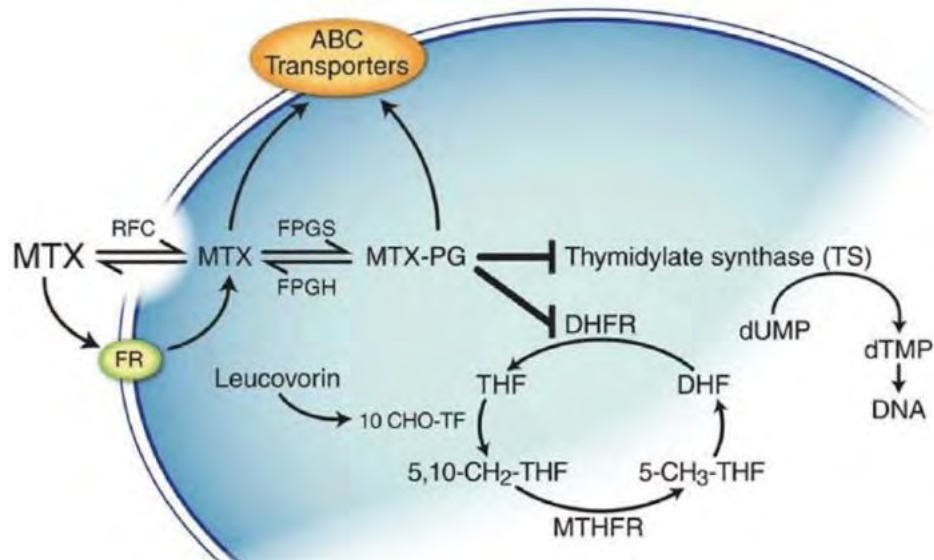
Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Azathioprine	IMUREL <sup>®</sup>	Comprimé (25 mg et 50 mg) Solution injectable
6-mercaptopurine	PURINETHOL <sup>®</sup>	Comprimé (50 mg)

#### *V.1.3.2 Méthotrexate (MTX)*

Le MTX peut se retrouver sous différentes formes galéniques. On le retrouve sous forme de comprimé dans la spécialité commerciale **IMETH<sup>®</sup>** ou en solution injectable sous forme de seringue pré-remplie dans la spécialité **METOJECT<sup>®</sup>** sous différents dosages. La prise de MTX doit se faire de manière hebdomadaire, c'est pourquoi il est important de préciser le jour de prise au patient afin qu'il n'y ait pas de surdosage (88).

Le MTX pénètre dans la cellule via un transport actif puis est transformé en métabolite intracellulaire polyglutamylé (MTX-PG) par l'enzyme folylpolyglutamylate synthétase aussi nommé FPGS (85). Le MTX-PG inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR) qui entraîne par conséquent une inhibition de la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate qui est la forme active du folate nécessaire à la synthèse des purines (85) (89). De plus, le MTX-PG

inhibe également la thymidilate synthase (TS), enzyme impliqué dans la synthèse des bases puriques (*Figure 28*) (85). Parmi les nombreuses hypothèses de l'origine de l'efficacité du MTX, la plus probable est l'augmentation par le MTX du taux d'adénosine qui se fixe sur ses récepteurs extracellulaires provoquant une cascade intracellulaire à l'origine d'un effet anti-inflammatoire global (90).



*Figure 28* : Schéma représentant le mécanisme antifolate du méthotrexate (85)

*FPGS* : foylpolylglutamylate synthétase ; *FPGH* : foylpolylglutamylate hydrolase ; *DHFR* : dihydrofolate réductase ; *TS* : thymidilate synthase ; *MTHFR* : méthylène tétrahydrofolate réductase

Il s'agit d'une substance phase-dépendante dirigée principalement sur la phase S du cycle cellulaire. Ainsi, il agit plus efficacement sur les tissus en prolifération tels que les cellules malignes, la moelle osseuse, les cellules fœtales, l'épithélium cutané, les muqueuses buccales et intestinales et les cellules de la vessie. Comme la prolifération des cellules malignes est plus importante que celles des cellules normales, le MTX peut ralentir leur prolifération sans causer de dommages irréversibles aux tissus sains. Afin de protéger les cellules saines des effets néfastes du MTX, il est recommandé d'administrer du folinate de calcium qui, après être entré dans la cellule via un transporteur spécifique, est converti en folates actifs qui empêche l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN (88).

Les effets indésirables que l'on observe principalement sont les nausées, les vomissements, une hématotoxicité et des anomalies asymptomatiques du bilan hépatique. C'est pourquoi, une numération de formule sanguine (NFS) et des tests de la fonction hépatique mensuels avec dosage de l'albumine doivent être réalisés pendant les 3 premiers mois de traitements puis toutes les 8 à 12 semaines au cours du traitement (79).

La surveillance de la NFS est importante car l'inhibition de l'hématopoïèse par le MTX peut survenir subitement et à des doses habituellement sûres. Toute chute sévère du taux de leucocytes ou de plaquettes provoque l'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'un traitement symptomatique approprié (89). Certains éléments peuvent être des facteurs de risque d'hépatotoxicité comme par exemple la consommation d'alcool, l'hépatite B et C, l'obésité, le diabète et le psoriasis. Par conséquent, les patients qui ont ces pathologies ne doivent pas, dans l'idéal, être traités par le méthotrexate (79).

Enfin, le méthotrexate 15 à 25 mg par voie orale ou en sous-cutané hebdomadaire est bénéfique dans de nombreux cas de MC corticoréfractaire ou corticodépendante, même ceux qui n'ont pas répondu à l'azathioprine ou à la 6-MP (*Tableau VI*) (79).

Cependant, à l'heure actuelle, il n'a pas encore été clairement déterminé si l'efficacité du MTX dans le traitement de la MC est due à un effet anti-inflammatoire ou immunodépresseur et dans quelle mesure l'augmentation induite par le MTX de la concentration d'adénosine extracellulaire dans les sites inflammatoires contribue à ces effets. Les recommandations cliniques internationales font l'état de l'utilisation du MTX en 2<sup>ème</sup> intention chez les patients atteints de MC qui ont présenté une intolérance ou un échec thérapeutique lors du traitement de 1<sup>ère</sup> intention par des agents immunomodulateurs comme l'azathioprine ou la 6-MP (89).

*Tableau VI : Tableau récapitulatif des spécialités contenant du méthotrexate utilisées lors d'une MICI (79)*

Nom de la molécule	Nom commercial	Formes
Méthotrexate	IMETH <sup>®</sup>	Comprimé (2,5 mg et 10 mg) Solution injectable
	METOJECT <sup>®</sup>	Solution injectable
	NORDIMET <sup>®</sup>	Solution injectable
	NOVATREX <sup>®</sup>	Comprimé (2,5 mg)
	PREXATE <sup>®</sup>	Solution injectable

#### *IV.1.3.3 Ciclosporine et tacrolimus*

La **ciclosporine** et le **tacrolimus** font partie également de la famille des immunosuppresseurs. Une fois administré dans l'organisme, ils vont pénétrer dans le cytoplasme lymphocytaire et se lier avec une protéine : la cyclophiline pour la ciclosporine et FKBP12 pour le tacrolimus. Ainsi, le complexe formé (ciclosporine/cyclophiline et tacrolimus/FKBP12) se lie de manière non compétitive et inhibe l'activité de phosphatase de la calcineurine (91). Par conséquent, cela entraîne l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT du gène de l'IL-2. Or, l'IL-2 est un facteur de croissance des LT donc cela entraîne une inhibition de leur prolifération (*Figure 29*) (92).

D'après les observations, la ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique. De plus, les données disponibles à l'heure actuelle suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires (93).

Cellule  
présentatrice  
d'antigènes

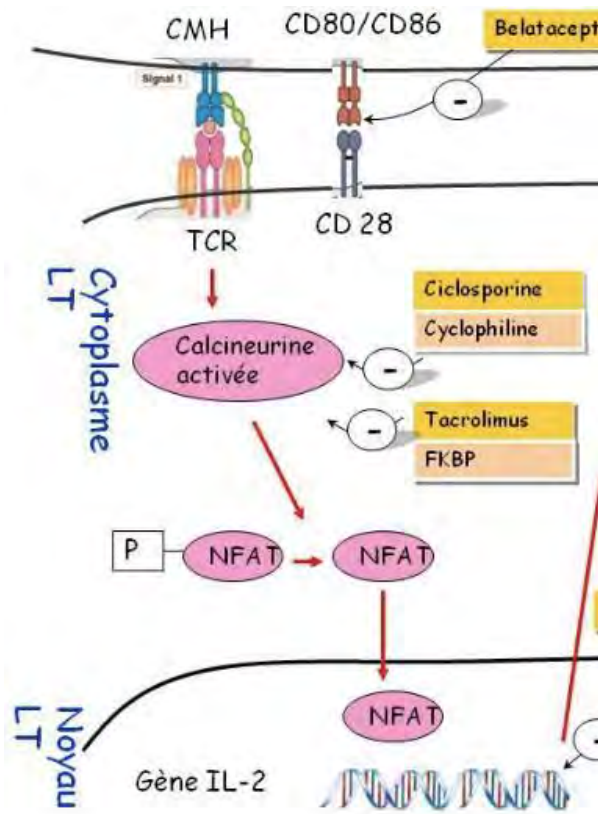


Figure 29 : Schéma représentant le mécanisme d'action de la ciclosporine et du tacrolimus (85)

La ciclosporine est un immunosuppresseur prescrit dans les poussées sévères de RCH réfractaire à la corticothérapie et aux agents biologiques et pouvant nécessiter une colectomie. Elle est administrée initialement en intraveineuse pendant quelques jours puis elle est ensuite administrée par voie orale durant plusieurs mois (83) (79).

Cette molécule peut entraîner de nombreux effets indésirables comme une hypertension, des picotements et des tremblements dans les membres et notamment des crises d'épilepsies en cas de surdosages (83), c'est pourquoi l'utilisation à long terme de ciclosporine, c'est-à-dire sur une durée supérieure à 6 mois, est contre-indiquée. En principe, chez les patients atteints de RCH grave ne répondant pas aux corticostéroïdes et aux produits biologiques, on ne propose pas la ciclosporine à moins d'avoir une raison d'éviter la colectomie qui est l'option curative la plus sûre (79).

De nos jours, il n'existe pas de médicaments à base de ciclosporine qui soit officiellement indiqué dans le traitement de la RCH car les laboratoires qui commercialisent ces médicaments n'en ont pas fait la demande aux autorités de santé (83).

Concernant le tacrolimus, celui-ci inhibe la formation des lymphocytes cytotoxiques. Il supprime l'activation des lymphocytes T et par conséquent la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, ainsi que la production de lymphokines et l'expression du récepteur de l'IL-2 (*Figure 29*) (94). Il s'agit d'un immunodépresseur utilisé également chez les patients transplantés et qui peut être envisagé en cas de RCH sévère ou réfractaire qui ne nécessite pas d'hospitalisation (79).

*Tableau VII : Récapitulatif des spécialités à base de ciclosporine et tacrolimus (91)*

Nom de la molécule	Nom de la spécialité	Formes
Ciclosporine	NEORAL <sup>®</sup>	Capsule (10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg) Solution buvable
	SANDIMMUM <sup>®</sup>	Ampoule injectable
Tacrolimus	ADOPORT <sup>®</sup>	Gélule (0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg)
	ADVAGRAF <sup>®</sup>	Gélule à libération prolongée (0,5 mg, 1 mg, 3 mg et 5 mg)
	CONFEROPORT <sup>®</sup>	Gélule à libération prolongée (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg et 5 mg)
	ENVARUSUS <sup>®</sup>	Comprimé à libération prolongée (0,75 mg, 1 mg et 4 mg)
	MODIGRAF <sup>®</sup>	Granulé pour suspension buvable
	PROGRAF <sup>®</sup>	Gélule (1 mg et 5 mg) Solution pour perfusion



Après avoir détaillé les différents immunosuppresseurs qui peuvent être utilisés chez les patients atteints de MICI, nous allons à présent nous intéresser à une autre classe de médicament : les agents biologiques. Cette classe médicamenteuse agit au sein de notre organisme par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux que nous détaillerons par la suite.

## V.2 Immunothérapie avec les anticorps monoclonaux

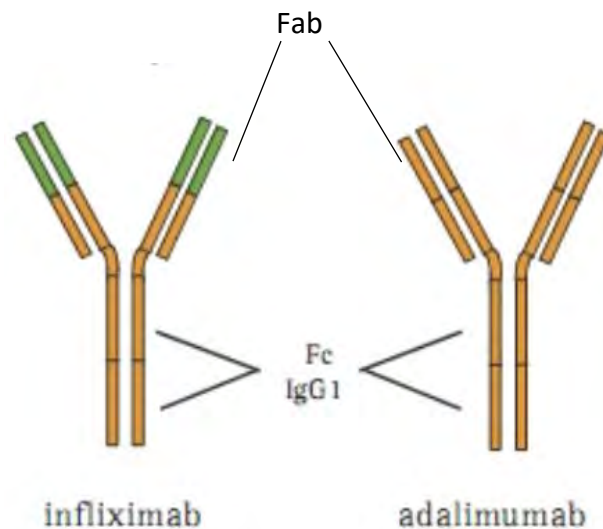
### V.2.1 Anticorps monoclonaux anti-TNF

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux produits grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF- $\alpha$  qui est une protéine produite en excès au cours des MICI. Il s'agit d'une protéine produite par les cellules de l'organisme afin de lutter contre certaines infections par la mise en place d'un processus inflammatoire (95).

Le premier anti-TNF qui a montré son efficacité dans les MICI est l'**infliximab**. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique composé d'une chaîne constante humaine et d'une chaîne variable de souris (*Figure 30*). Il agit en neutralisant l'activité biologique du TNF- $\alpha$  en se liant par une forte affinité et l'empêchant ainsi de se lier à son récepteur (95). Il s'agit d'une molécule administrée par voie intraveineuse sous le nom de spécialité **REMICADE**<sup>®</sup>. Après une perfusion, la molécule reste dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être dégradée, c'est pourquoi une dose d'entretien est répétée uniquement toutes les 8 semaines (95). Bien que cette molécule ait montré son efficacité, des effets indésirables à la perfusion ont été répertoriés chez certains patients comme la présence de réactions d'hypersensibilité immédiate (éruption cutanée, prurit) mais aussi retardée auxquelles peuvent s'ajouter de la fièvre, des frissons, des céphalées et des nausées (79).

D'autres anti-TNF ont montré leur efficacité comme l'**adalimumab** ou le **golimumab**. Il s'agit d'anticorps monoclonaux humains à 100% (*Figure 30*). Leur mécanisme d'action est identique à celui de l'infliximab mais l'administration se fait pour leur part en sous cutanée sous le nom de spécialité **HUMIRA**<sup>®</sup> ou **SIMPONI**<sup>®</sup>. Cependant, leur demi-vie est courte ce qui explique qu'il est nécessaire de renouveler l'injection toutes les 2 semaines (95). Étant

administré en sous cutanée, on ne retrouve pas avec ces molécules de réaction à la perfusion mais simplement la présence éventuel d'un érythème local, d'une douleur et d'un prurit au niveau du site de l'injection (79).



*Figure 30 : Structure des anti-TNF utilisées dans les MICI (95)*

— Chaîne humaine      — Chaîne souris

La monothérapie par les agents anti-TNF est efficace pour l'induction et le maintien de la rémission mais certaines études suggèrent tout de même de meilleurs résultats lorsque les agents anti-TNF sont initiés en association avec l'azathioprine ou le MTX. Cependant, au vu de l'augmentation possible d'effets indésirables en cas de thérapie d'association, des recommandations de traitement doivent être individualisées (79).

Les malades répondeurs aux anti-TNF ont un confort de vie nettement supérieur à ceux ayant connu la corticodépendance et l'échec des immunosuppresseurs classiques. En effet, certaines études suggèrent une augmentation significative du nombre de patients atteints de MICI pour lesquels la maladie reste inactive depuis l'introduction d'anti-TNF associés à l'utilisation plus large des immunosuppresseurs. Aussi, ces études suggèrent également une diminution au recours chirurgical chez ces même patients (76).

Suite à plusieurs évènements ayant survenus après l'introduction d'anti-TNF, certaines précautions ont été mises en place. Tout d'abord, ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'infection bactérienne non contrôlée car certains patients sont décédés d'un sepsis après l'utilisation d'anti-TNF. De plus, des réactivations d'une tuberculose et d'une hépatite B ont été attribuées aux médicaments anti-TNF. Par conséquent, un dépistage d'une tuberculose latente par intradermo-réaction à la tuberculine et/ou un test de libération d'interféron  $\gamma$  ainsi qu'une recherche de l'hépatite B est nécessaire avant toute utilisation d'anti-TNF (79).

#### V.2.2 Anticorps monoclonaux anti-intégrine

Pour les patients atteints de MICI, la découverte d'anticorps monoclonaux anti-intégrine a permis d'élargir l'éventail de leurs traitements. On retrouve principalement le **vedolizumab** commercialisé sous le nom de spécialité **ENTYVIO®**. Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$ . En se fixant à cette intégrine, le vedolizumab empêche son interaction avec MadCAM-1 pour « *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1* » (exprimé par les cellules endothéliales intestinales) qui est nécessaire à l'acheminement des lymphocytes au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif au cours d'une MICI (Figure 31) (96) (97). En empêchant la translocation des lymphocytes du sang dans les tissus intestinaux enflammés, cet anticorps entraîne une réduction de l'inflammation locale (98).

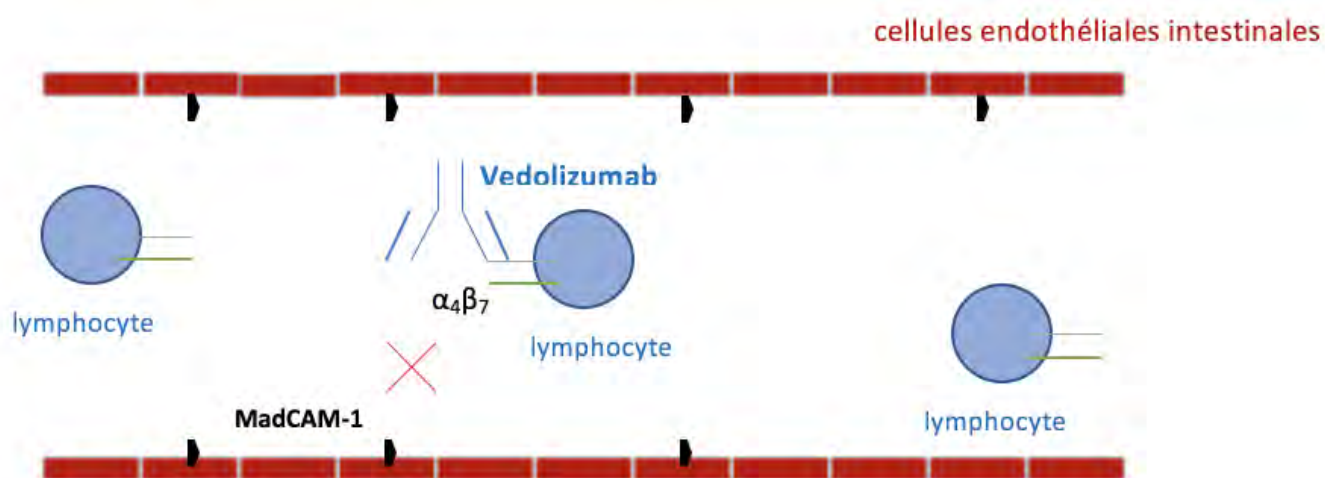
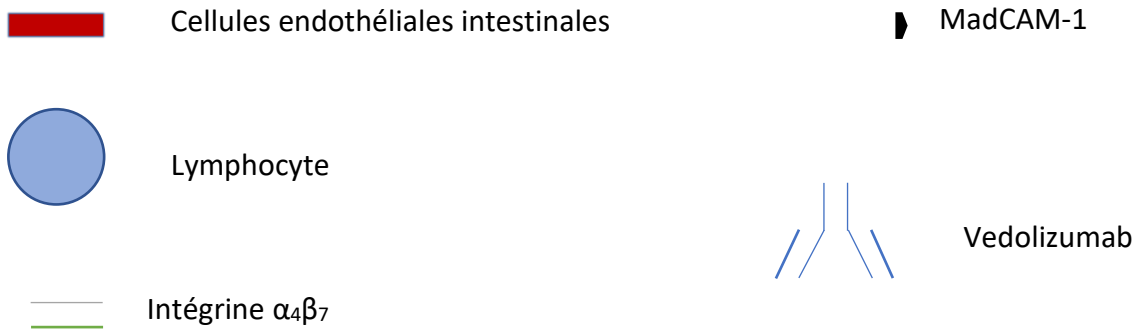


Figure 31 : Schéma de l'interaction entre le vedolizumab et l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$  (98)

Légende :



Après l'injection via une seringue pré-remplie, le vedolizumab reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé. Concernant les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve les rhinopharyngites, les céphalées, les arthralgies mais aussi des réactions au point d'injection (96).

Enfin, ce n'est qu'à partir de 2014 qu'il obtient son AMM en France pour les poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une MC ou d'une RCH non contrôlée malgré un traitement conventionnel (96).

### V.2.3 Anticorps monoclonaux anti-interleukines

On retrouve également des anticorps monoclonaux mais cette fois-ci dirigés contre les interleukines 12 (IL-12) et 23 (IL-23) qui interviennent dans l'inflammation intestinale. L'un de ces anticorps commercialisé sous le nom de **STELARA®** est l'**ustékinumab**. En bloquant l'activité de l'IL-12 et IL-23, l'ustékinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie. Cet anticorps est produit par un procédé nommé la technique de l'ADN recombinant qui consiste à insérer un gène dans un organisme vivant afin que celui-ci produise à son tour des anticorps, et dans notre cas, des anticorps anti IL-12 et IL-23 (99).

Le protocole consiste à l'administration d'une dose de charge en IV, qui se calcule en fonction du poids du patient, puis d'une dose d'entretien effectuée en SC toutes les 8 semaines (79).

Concernant les effets indésirables les plus répertoriés, on retrouve les réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées et urticaires), la survenue d'infection ou encore la présence de céphalées, de vertiges, de nausées ou encore de douleurs dans les muscles ou les articulations (100).

Enfin, le STELARA® a obtenu son AMM pour le traitement de la MC en 2016 puis en 2019 pour la RCH dans l'indication qui concerne les maladies modérées à sévères chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel (79).

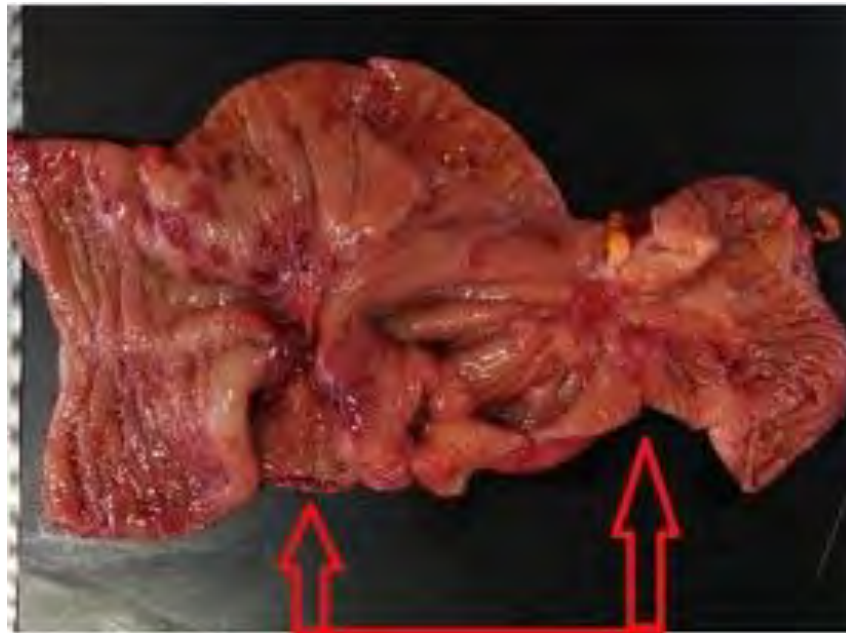
Maintenant que nous avons vu en détails l'approche médicamenteuse diverse et variée qui existe afin de soulager au mieux les patients atteints de ces pathologies digestives, nous allons dès à présent décrire les traitements chirurgicaux qui peuvent être mis en place.

## VI. Prise en charge chirurgicale des MICI

Que ce soit chez les patients atteints de la MC ou de la RCH, la chirurgie fait partie des lignes de traitements. Un des principes généraux du traitement chirurgical est de limiter l'étendue de la résection intestinale car cela peut mener par la suite à d'éventuelles ré-interventions. Par conséquent, il est désormais établi qu'il faut retirer les zones malades avec une marge de sécurité macroscopique courte. D'autant plus, qu'une étude randomisée semble montrer que le taux de récurrence sur l'intestin restant est similaire en cas de marge de sécurité de 2 cm ou de 12 cm après résection (101).

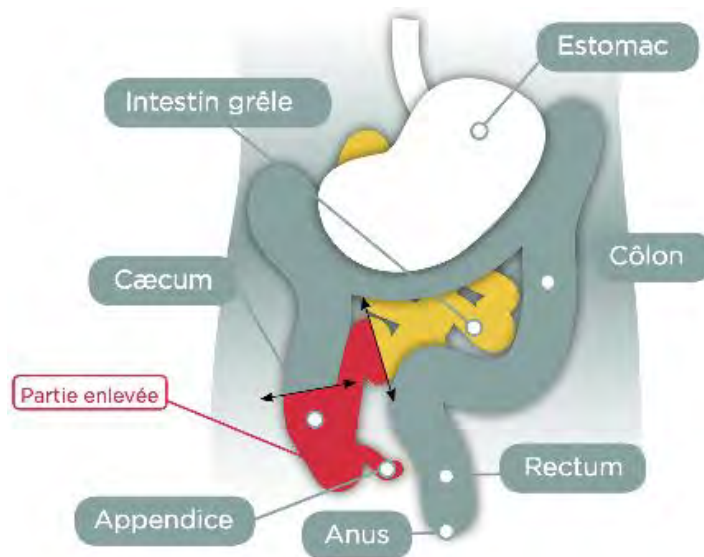
Chez les patients atteints de la MC, la chirurgie est nécessaire chez plus de 80% des patients mais quel que soit le type d'intervention réalisée, celle-ci ne guérira pas le patient qui sera exposé à long terme à une récurrence sur l'intestin restant, et ce dans la majorité des cas (101). La pratique de la chirurgie dans la MC est instaurée chez les patients souffrants de formes résistantes au traitement médicamenteux avec la présence d'abcès, de fistules ou encore de sténoses digestives (*Figure 32*) ayant un impact majeur sur la qualité de vie du

patient ou encore lors de formes compliquées (perforations digestives, péritonites) ou lors d'atteintes ano-périnéales avec abcès anal et fistules ano-sphinctériennes (102).



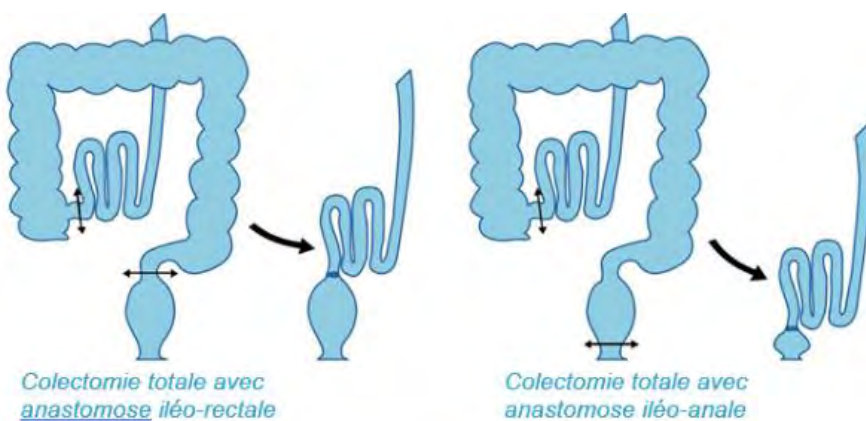
*Figure 32 : Photographie d'une coupe d'intestin grêle représentant des zones de sténose (102)*

Quelle que soit son indication dans la MC, la chirurgie ne se conçoit qu'en association avec un traitement médical. La MC est une maladie inflammatoire qui peut toucher plusieurs segments du tube digestif d'un individu atteint de cette pathologie. L'atteinte iléale, située à la portion terminale de l'intestin grêle, est la plus fréquente. Dans ce contexte, le but de la chirurgie sera l'exérèse du segment digestif atteint avec la **résection iléo-caecale**, correspondant à l'exérèse de l'intestin grêle malade jusqu'à la première partie du côlon (caecum) (102) (103) (Figure 33).



*Figure 33 : Schéma représentant la résection iléo-caecale (103)*

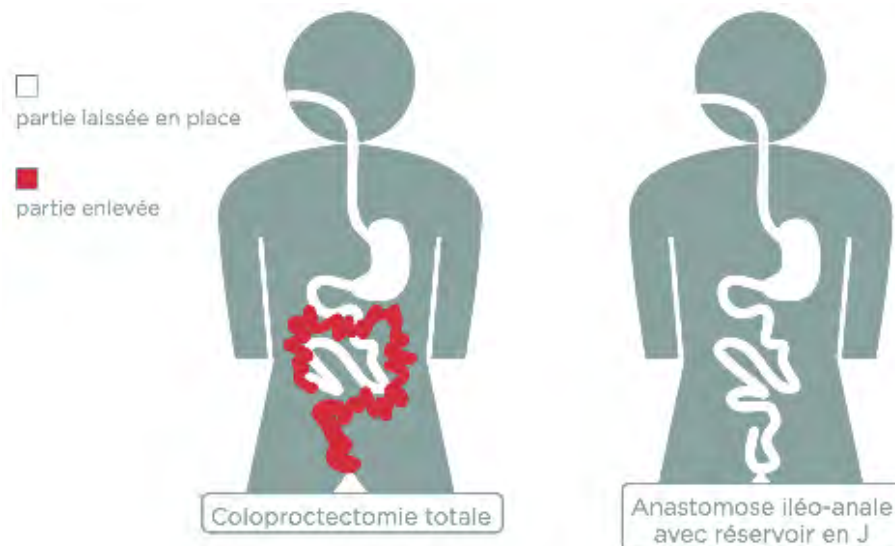
De plus, dans la MC l'atteinte peut également toucher le côlon. Dans le cas où les lésions sont parfaitement localisées, le chirurgien peut réaliser une **colectomie segmentaire** qui consiste à une ablation partielle du côlon mais avec un risque de récurrence important. Dans l'autres cas, lorsque l'atteinte est diffuse, l'intervention de référence est la **colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou iléo-anale** (Figure 34). Cette intervention permet de traiter la maladie au prix d'une morbidité acceptable et d'un faible taux de récurrence (102) (104).



*Figure 34 : Schéma représentant la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou iléo-anale (104)*

Au sujet des patients atteints de la RCH, la chirurgie est nécessaire dans près d'un tiers des cas. Pour rappel, l'atteinte de la RCH est principalement située au niveau du côlon et du rectum. Dans le cas d'une atteinte au niveau du côlon, l'intervention qui sera effectuée est une **colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou iléo-anale** (Figure 34) comme c'est le cas lorsque que la MC touche le côlon (104).

Dans le cas où la maladie atteint le côlon mais aussi le rectum, il est nécessaire de pratiquer une **coloproctectomie totale** qui consiste à retirer le côlon ainsi que le rectum du patient. La fin de l'intestin grêle est retournée sur elle-même afin de former un réservoir en J permettant d'assurer la fonction d'évacuation des selles (Figure 35) (105). Cette intervention assure la guérison, ainsi l'espérance de vie revient à la normale et le risque de développer un cancer du côlon diminue de manière importante. Cependant, de nombreuses études rapportent que jusqu'à 25% des patients développent par la suite une inflammation de la muqueuse de l'intestin grêle compatible avec la MC et cela pouvant se produire de nombreuses années après la chirurgie (49).



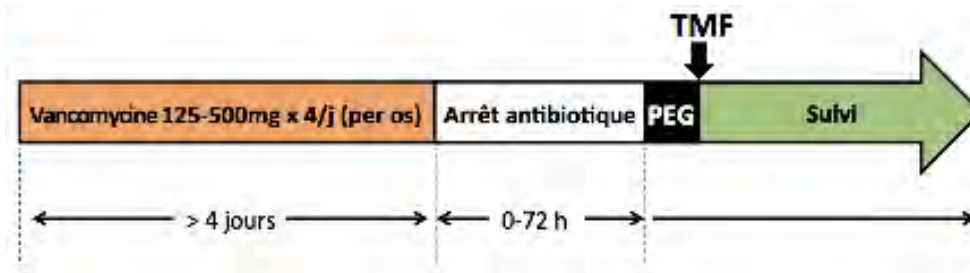
*Figure 35 : Schéma représentant la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale avec réservoir en J (105)*



Dans le cas de formes distales, c'est à dire n'atteignant que le rectum, la **chirurgie** est **rarement indiquée**. Elle est retenue en cas de non réponse à tous les traitements médicaux et lors d'un retentissement important sur la qualité de vie du patient. La chirurgie peut être discutée lorsque la cicatrisation rectale engendre un rectum ayant perdu sa capacité de se distendre provoquant une incontinence chez le patient. Par conséquent, il ne peut alors être proposé qu'une **coloproctectomie avec anastomose iléo-anale sur réservoir** (106). Dans tous les cas, les problèmes physiques et affectifs résultant de toute forme d'exérèse colique doivent être identifiés et il faut s'assurer que le patient reçoit tous les conseils pratiques et le soutien médical et psychologique dont il a besoin avant et après l'intervention (49).

## VII. Transplantation de microbiote fécal

La transplantation du microbiote fécal (TMF) consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal en vue d'exercer des effets thérapeutiques. Afin de limiter les risques infectieux liés à la TMF, les donneurs sains font l'objet d'une sélection stricte. La préparation consiste à homogénéiser les selles du donneur dans du sérum physiologique puis à réaliser une filtration simple afin d'éliminer les résidus puis à conditionner la solution fécale en fonction de la voie d'administration. À l'heure actuelle, la seule indication reconnue de la TMF est l'infection à *Clostridium difficile* récidivante. La séquence thérapeutique recommandée se déroule en 3 étapes. Tout d'abord, une antibiothérapie par vancomycine par voie orale pendant au moins 4 jours puis une préparation colique au polyéthylène glycol (PEG). Pour finir, il se déroule l'administration de la suspension fécale au patient malade par le « haut » via une sonde nasogastrique ou par le « bas » lors d'une coloscopie. Un délai entre la fin de l'antibiothérapie et la TMF pouvant aller jusqu'à 72h est possible mais pas obligatoire (*Figure 36*) (107).



*Figure 36 : Séquence thérapeutique pour le traitement des infections récurrentes à Clostridium difficile (107)*

En cas d'échec après une première TMF, une seconde TMF permet souvent la guérison. De nombreuses études semblent admettre qu'une administration par voie basse est légèrement plus efficace que par voie haute et que l'utilisation de selles congelées est aussi efficace que les selles fraîches (107).

Pour en revenir au MICI, la TMF a été proposée comme une nouvelle option thérapeutique dans cette indication. Quelques études suggèrent une efficacité de la TMF dans le traitement des MICI mais elles sont encore peu nombreuses et limitées à la RCH. Ces études semblent admettre qu'il existerait des microbiotes « meilleurs » que d'autres pour induire la rémission de patients atteints de RCH. Les facteurs déterminants la qualité du microbiote n'ont pas été totalement identifiés mais l'un d'entre eux pourrait être sa diversité. Ces études sont encourageantes pour la RCH mais elles montrent également sa complexité par ses protocoles d'administration très variables et un effet donneur encore mal compris de nos jours (107).

En revanche, les résultats des études faites sur des patients atteints de la MC auxquels on a effectué une TMF sont ambivalents. En effet, on observe une augmentation du taux de rémission après une TMF mais, dans d'autres cas, une aggravation de la MICI. Il est donc nécessaire de poursuivre la recherche clinique dans ce domaine d'application (108). De nos jours, il n'existe pas de contre-indication à la TMF même chez les patients immunodéprimés ou encore sous chimiothérapie (107).

Cette approche étant encore expérimentale, il est important d'encadrer cette méthode afin d'en assurer sa sécurité. C'est pourquoi, dans la mesure où la TMF est utilisée à visée curative à l'égard des maladies humaines, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le considère donc comme un médicament. Par conséquent, les candidats au don doivent être interrogés minutieusement par le biais d'un questionnaire associé à un entretien médical afin de diminuer la probabilité de la transmission d'agents pathogènes. Quant au donneur, après vérification des critères d'éligibilité, nous allons devoir recueillir son consentement éclairé avant que celui-ci puisse bénéficier de la séquence thérapeutique (*Figure 36*) (108).

La TMF représente une alternative intéressante et en pleine extension qui fait l'objet encore à l'heure actuelle de nombreuses études. De nombreuses questions restent en suspens comme par exemple :

« Comment bien sélectionner les donneurs ? »

« Comment apprêter le receveur à la transplantation ? »

« Est-il préférable d'administrer le microbiote par voie haute ou par voie basse ? »

« La TMF peut-elle transmettre des maladies infectieuses ou des pathologies chroniques ? »

## VIII. Maintien de l'état de santé

### VIII.1 Vaccinations

Les patients atteints de MICI peuvent être exposés à un risque accru de certaines maladies qui peuvent être évitées par la vaccination. C'est pourquoi, le maintien d'un statut vaccinal approprié chez ces patients est essentiel pour optimiser les résultats pour les patients (109).

En général, les MICI ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de vaccins inactivés mais un traitement par immunosuppresseur peut réduire les réponses vaccinales. Cependant, à l'heure actuelle, la couverture vaccinale de ces patients reste faible du fait que les médecins ne se sentent pas souvent à l'aise de vacciner ces patients. Par conséquent,

cela peut entraîner une immunisation inadéquate auquel s'ajoute, en raison du traitement immunosuppresseur, une efficacité et une sécurité des vaccinations altérées chez ces patients (109). A contrario, les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les sujets recevant un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie (110).

Dès le diagnostic de MICI, l'histoire des vaccinations du patient doit être reconstituée par l'interrogatoire et le carnet de vaccination. De plus, il est nécessaire d'effectuer un contrôle du statut sérologique pour le virus de l'hépatite B ainsi que celui de la varicelle et du zona en l'absence de varicelle documentée (110).

Chaque année, ces patients doivent se faire vacciner contre la **grippe** et le **pneumocoque** (41). En effet, une étude a révélé qu'ils présentent un risque accru d'infection grippale ainsi qu'un taux d'hospitalisation lié à la grippe significativement plus élevé que les autres individus. De plus, certaines données suggèrent un risque plus élevé de pneumonie et de maladie pneumococcique invasive chez les patients atteints de maladies immunodépressives et de MICI par rapport à la population générale (109).

Concernant le vaccin contre le **zona**, les sujets de plus de 50 ans ayant une MICI doivent le recevoir. Lorsque cela est possible, il est recommandé d'administrer ce vaccin avant de débiter un traitement immunosuppresseur (41). En effet, les données de 9 études de cohorte ont montré un risque accru de zona chez les patients atteints de MICI par rapport à la population générale. De plus, des études de cohorte ont montré que les patients atteints de MICI utilisant un traitement immunosuppresseur présentaient des risques accrus de zona par rapport aux patients n'en recevant pas ou comparé à la population générale (109).

Les vaccinations pour le **tétanos**, la **diphtérie** ou la **coqueluche** doivent être administrées chez les patients atteints de MICI selon les recommandations (41). Aucune étude sur le risque d'infection par le tétanos, la diphtérie ou la coqueluche chez des patients adultes ou pédiatriques atteints de MICI n'a été réalisée. La plupart des études observationnelles n'ont montré aucune différence significative dans la réponse immunogène entre les patients pédiatriques ou adultes atteints de MICI quel que soit le traitement immunosuppresseur (109).

## VIII.2 Tests de dépistage

Plusieurs tests de dépistage doivent être réalisés chez les patients atteints de MICI avant de prédire la survenue d'autres pathologies d'autant plus graves.

Si on s'intéresse plus particulièrement aux femmes atteintes de MICI, il est nécessaire qu'elles effectuent un **dépistage du cancer du col de l'utérus** nommé le **test de Papanicolaou** ou « **Pap** ». Chez les patientes non traitées par immunosuppresseurs l'examen doit être réalisé tous les 3 ans alors que le délai est raccourci à tous les ans pour celles qui ont ce traitement (41). Cela s'explique du fait que la prise d'immunosuppresseur est un facteur de risque de développer un cancer du col de l'utérus mais d'autres éléments peuvent en être la cause comme les infections sexuellement transmissibles (papillomavirus, herpès, chlamydia, gonorrhée, VIH) même si leur rôle dans le développement du cancer n'est pas encore parfaitement connu à l'heure actuelle (111). Le test Pap est une intervention qui consiste à prélever un peu de cellules du col de l'utérus afin de vérifier la présence ou non de cellules cancéreuses. À l'aide d'un petit bâtonnet, d'une spatule et/ou d'une brosse, le médecin gratte délicatement la surface du col de l'utérus dans le but de prélever les cellules. Ces cellules sont ensuite mises dans un liquide puis examinées au microscope. Le résultat d'un test Pap peut être classé comme normal ou anormal. Dans le cas où le résultat est dit normal, cela signifie qu'aucunes cellules anormales ou cancéreuses n'a été découvertes. Dans le cas où le test Pap est dit anormal, cela ne signifie pas nécessairement qu'un état précancéreux ou qu'un cancer est présent. En effet, certaines cellules anormales reviennent à la normale d'elles-mêmes. Dans d'autres cas, certaines cellules anormales ou certains changements précancéreux du col utérin peuvent, avec le temps, évoluer en cancer s'ils ne sont pas traités (112).

Aussi, concernant les patients traités par immunosuppresseurs ou par des agents biologiques, ceux-ci doivent subir une **recherche de cancer de la peau** chaque année (41). Pour information, les cancers cutanés sont le type le plus fréquent de cancer et ils se développent habituellement sur les zones photo-exposées de la peau. L'incidence de ce cancer est inversement proportionnelle à la quantité de mélanine contenue dans la peau de l'individu (113). Différentes études suggèrent une augmentation du risque de survenue de

mélanome chez des patients atteints de MICI traités par anti-TNF. De plus, les immunosuppresseurs sont connus pour être un facteur de risque de cancer cutané (114) (115).

Enfin, de nombreux cas d'ostéopénie et l'ostéoporose sont retrouvés chez les patients atteints de MICI. Cela compromet la qualité de vie de ces patients et les expose à une morbi-mortalité non négligeable en plus de leur pathologie sous-jacente (116). Ce risque de complication osseuse s'explique par les troubles de l'absorption, les résections intestinales, l'inflammation, la corticothérapie ou encore les troubles nutritionnels que l'on retrouve chez ces patients (117). C'est pourquoi il est nécessaire pour ces patients de subir une **absorptiométrie à rayons X à double énergie** aussi appelé **DXA** (41). Il s'agit d'un examen utilisé pour mesurer la densité minérale osseuse. Il prédit aussi le risque de fracture et peut être utilisé pour suivre la réponse au traitement (118). À l'heure actuelle, il s'agit de la méthode de référence et de routine dans l'exploration du squelette. Cette méthode consiste à mesurer l'atténuation des rayons X lors de la traversée des tissus (117). Les résultats de la DXA sont rendus sous forme de T et Z-scores. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) établit des valeurs seuils selon lesquelles un T-score inférieur à -1 et supérieur à -2,5 correspond à une ostéopénie et un T-score inférieur ou égale à -2,5 correspond à une ostéoporose. Dans le cas où le Z-score est inférieur ou égale à -2, cela signifie que la densité minérale osseuse est faible par rapport à l'âge du patient (118).

Après avoir vu les moyens mis en œuvre afin de maintenir l'état de santé de ces patients par la mise en place d'une vaccination efficace et d'une multitude de dépistage, nous allons désormais décrire les moyens nutritionnels pouvant être administrés chez ces malades.

## IX. Nutrition et activité physique

### IX.1 Alimentation et mode de vie du sujet souffrant de MICI

Un déséquilibre alimentaire peut provoquer une dysbiose pouvant être l'un des facteurs à l'origine du développement d'une MICI. Ainsi, il paraît évident qu'améliorer le régime

alimentaire du patient peut contribuer à soulager celui-ci des symptômes liés à la pathologie (119).

#### IX.1.1 Lors d'une poussée

La survenue d'un épisode de poussée chez un patient atteint d'une MICI n'est pas lié directement à son alimentation mais certains conseils alimentaires peuvent en réduire son importance. En effet, au moment de la poussée, on peut conseiller au patient de suivre un **régime sans résidus**, c'est-à-dire de limiter tous les aliments riches en fibres végétales, pendant quelques jours dans le but de réduire le nombre de selles et de douleurs abdominales. Les aliments à éviter au moment de la poussée sont donc les fruits et légumes qu'ils soient crus ou cuits ainsi que les céréales complètes et éventuellement les produits laitiers si leur consommation amplifie les symptômes dû au lactose. Dès l'amélioration des symptômes, on peut réintroduire ces aliments mais de manière progressive. Notre rôle en tant que pharmacien est de conseiller le patient à aller consulter un diététicien spécialisé afin que celui-ci adapte son alimentation à ses difficultés digestives tout en conservant un bon équilibre alimentaire. En effet, il est important que le patient ne prolonge pas le régime sans résidus en dehors des poussées ou qu'il supprime de son alimentation le gluten, le lactose, les fruits et légumes ou encore la viande dans l'espoir de prévenir la survenue d'une nouvelle poussée de la maladie (119).

#### IX.1.2 En rémission

En période de rémission, des témoignages de patients suggèrent qu'une modification de leur mode d'alimentation ainsi que, plus généralement, leur mode de vie leur permet de mieux gérer leur maladie. Pour cela, ils conseillent plusieurs éléments (119) :

- **Privilégier la consommation de produits frais avec des fruits et légumes de saison et en évitant les produits industriels, trop salés, trop sucrés comprenant des additifs alimentaires,**
- **Privilégier les produits riches en oméga-3** avec la consommation de poissons (sardine, maquereau, saumon...),
- **Privilégier la consommation de viande blanche** (volaille) et **limiter la viande rouge,**

- **Cuisiner maison avec des cuissons à la vapeur, au four ou à la planche,**
- **Favoriser la consommation de protéines végétales** (avoine, soja, tofu...),
- **Pratiquer une activité physique régulière,**
- **Limiter la consommation de tabac et d'alcool.**

En effet, des études épidémiologiques ont montré qu'une alimentation riche en fruits et en légumes et en acide gras oméga-3 semble être associée à un risque plus faible de développer une MICI. Au contraire, une alimentation riche en viande rouge, en sucre et en confiserie semble augmenter le risque de survenu de MICI. De plus, une étude suggère que le type d'aliments consommés durant l'adolescence influence le risque de développer une MICI à l'âge adulte (119).

## IX. 2 Activité physique

D'après la recommandation de l'ESPEN (Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme) chez tous les patients porteurs de MICI une activité physique d'endurance doit être encouragée. En cas de masse maigre et/ou fonction musculaire diminuée, une activité physique contre résistance doit être recommandée.

L'activité physique d'endurance a un effet positif sur la qualité de vie et la sarcopénie. Ce type d'activité physique est également le traitement de première intention du surpoids et de l'obésité. Ces derniers troubles concerneraient 15 à 40% des patients atteints de MICI sans pour autant être associés à une prévalence accrue de complications (120).

## IX.3 Traitements de la dénutrition associées aux MICI

Les MICI étant des pathologies qui touchent le système digestif, les patients ont un risque plus élevé d'être touché par la dénutrition. La dénutrition concerne 20 à 75% des malades, principalement en cas de MC. La sévérité de la dénutrition dans les MICI dépend, outre de son type, de l'activité (et donc de la réponse au traitement), de la durée et de l'extension de la maladie, mais également de l'intensité de la réponse inflammatoire, catabolique et anorexigène. En cas de RCH, la dénutrition est rare en phase de rémission alors que les patients porteurs d'une MC restent à risque, même en rémission (120).



Les facteurs amenant à la dénutrition sont multiples (*Tableau VIII*) et certains sont cités ci-dessous :

- **Une diminution des apports (anorexie liée à la maladie ou induite par certains médicaments,**
- **Une malabsorption (c'est le cas de la MC qui touche l'intestin grêle alors que la RCH limitée au colon a peu d'effets malabsorptifs),**
- **Des pertes digestives (vomissements, diarrhées...),**
- **Les modifications du métabolisme énergétique,**
- ...

*Tableau VIII* : Causes de dénutrition et carences dans les MICI (120)

Facteur contribuant à la dénutrition	Mécanismes
Réduction des ingesta (MC, RCH)	Anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation, jeûne iatrogène, régimes restrictifs
Anomalies métaboliques liées à l'inflammation (MC, RCH)	Augmentation de la dépense énergétique de repos Augmentation de l'oxydation lipidique Protéolyse musculaire, apoptose des myoblastes
Malabsorption (MC)	Jéjunite Résection chirurgicale du grêle
Entéropathie exsudative et saignement chronique (MC, RCH)	Inflammation sévère, étendue et prolongée
Médicaments (MC, RCH)	Méthotrexate et sulfasalazine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Corticoïdes : ostéoporose, fonte musculaire

MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique

Les patients porteurs de MICI sont à risque de dénutrition. La dénutrition doit être dépistée au moment du diagnostic puis régulièrement (120). Cette dénutrition peut affecter l'évolution des MICI en augmentant la fréquence des infections, des complications post-opératoires mais aussi en diminuant la qualité de vie (121). Elle est dépistée à chaque consultation, lors de la mesure du poids : sa mesure permet le calcul de l'IMC ; elle permet aussi d'examiner une perte de poids sur une unité de temps. Chez l'enfant il sera aussi recherché un retard de croissance (120).

C'est pourquoi, il est parfois nécessaire de mettre en place une intervention nutritionnelle lorsqu'il existe une dénutrition clinique objective ou la présence de facteurs qui favorisent un état carenciel (atteinte de l'intestin grêle, antécédents de résections digestives étendues, fistules internes...) (121).

L'**intervention nutritionnelle** peut être sélective et ne concerner qu'un nombre limité de nutriments tel que des micronutriments comme par exemple la vitamine B12 (en particulier, chez les malades ayant subi une résection iléale), l'acide folique, la vitamine D, le calcium ou encore d'autres électrolytes (121).

Dans d'autres cas, l'intervention nutritionnelle peut être globale et fait intervenir des techniques de nutrition artificielle par voie entérale ou parentérale en fonction de la situation clinique du patient (121).

#### IX.3.1 La nutrition artificielle

La nutrition artificielle fait partie des **options thérapeutiques validées chez les patients atteints de la MC**. Son efficacité s'explique soit par un effet nutritionnel (par la stimulation de la synthèse protéique ou de l'immunité cellulaire, la correction du trouble de la perméabilité intestinale), soit par un effet de mise en repos du tube digestif (par l'exclusion d'allergènes ou la modification de la flore intestinale). Des études montrent que la nutrition artificielle permet d'obtenir un pourcentage important de patients en rémission lors de poussées modérées en quelques semaines et que la nutrition entérale est significativement moins efficace que la corticothérapie. Cependant, dans certaines études, il est observé un taux élevé de patients intolérants à la nutrition entérale ce qui rendait la nutrition entérale inférieure à la corticothérapie en termes d'efficacité. Au contraire, dans des études où le taux d'intolérance à la nutrition entérale est nul, l'efficacité de la nutrition entérale a été comparable à celle des corticoïdes. C'est pourquoi la nutrition artificielle entérale, bien que moins efficace que les corticoïdes, se présente comme une alternative chez les patients où les corticoïdes sont contre-indiqués. En terme d'efficacité, la nutrition entérale et parentérale sont similaires d'après certaines études (121). Cette efficacité de la nutrition artificielle a été aussi validée pour les formes corticorésistantes de maladie de Crohn (119). Cependant, avec l'arrivée des anticorps anti TNF- $\alpha$ , comme le REMICADE® dont

nous avons parlé précédemment, celui-ci plus rapidement efficace, remplace la place de la nutrition artificielle en cas de situations de résistance aux traitements médicaux classiques (121).

Chez les enfants atteints de la MC, la nutrition entérale se place en traitement de **première intention dans l'arbre décisionnelle en alternative à la corticothérapie lors d'une poussée** de la MC. Cela s'explique du fait des nombreux effets indésirables de la corticothérapie sur la croissance et le développement pubertaire ainsi que sa moindre efficacité chez l'enfant comparé à l'adulte. De plus, les modalités d'administration ainsi que les solutions nutritives utilisées varient d'une étude à l'autre mais ne semblent pas modifier les résultats (121). Enfin une méta analyse a mis en évidence chez l'enfant que la nutrition entérale était aussi efficace que la corticothérapie en traitement des poussées (119).

Enfin, concernant les patients atteints de RCH, il n'existe pas de données dans la littérature qui évalue la nutrition artificielle comme un outil thérapeutique. C'est pourquoi, elle n'a **pas d'indication à but thérapeutique** dans cette pathologie (121).

D'après les recommandations de l'ESPEN (120), la nutrition entérale et parentérale, ne sont pas recommandées en traitement primaire de maintien de la rémission dans les MICI. Les compléments nutritionnels oraux et la nutrition entérale peuvent être recommandés dans la MC en rémission, en cas de dénutrition ne répondant pas aux conseils diététiques. La nutrition entérale exclusive reste un traitement de référence chez l'enfant et l'adolescent chez qui la MC est fréquemment responsable de carences nutritionnelles et d'un retard de croissance. Le recours à la nutrition entérale en maintenance de la rémission peut se discuter au vue d'études positives dans les MC.

Le développement de mélanges nutritifs ou de nutriments spécifiques innovants en nutrition entérale ou parentérale ou en complément de l'alimentation orale laisse entrevoir de nouvelles perspectives d'utilisation de la nutrition à des fins thérapeutiques dans les MICI. En effet, certains nutriments seraient en mesure de moduler la réponse inflammatoire. Cet effet est brièvement discuté dans le chapitre qui suit. Nous évoquons le rôle des **acides**

**gras poly-insaturés de la série n-3**, de la **glutamine**, et aussi de certaines cytokines **anti-inflammatoires et/ou immunorégulatrices** comme **TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )** (121).

#### *IX.3.1.1 Acides gras poly-insaturés de la série n-3*

Des études suggèrent qu'il existe un certain degré de carence en acides gras essentiels au cours des MICI (121). Les acides gras essentiels sont dits essentiels car ils sont indispensables au bon fonctionnement de notre organisme. Cependant ils ne peuvent pas être synthétisés par celui-ci. Néanmoins, ils peuvent être fabriqués à partir de leurs précurseurs si ces acides gras sont apportés par l'alimentation. Le précurseur de la famille des acides gras oméga-3 est l'acide  $\alpha$ -linoléique (ALA) à partir duquel l'organisme peut synthétiser d'autres acides gras oméga-3 ou de la série n-3, comme les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) (122).

Compte tenu des propriétés anti-inflammatoires des acides gras de la série n-3 (diminution de la production des eicosanoïdes pro-inflammatoires ainsi que de certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ ), des interventions nutritionnelles ont été proposées à des patients souffrant de MICI. Il a été proposé selon les cas, un apport en acides gras oméga-3 soit sous la forme d'un traitement par voie orale au long cours, soit sous la forme d'une nutrition entérale ou parentérale (121).

Pour la nutrition entérale il existe des solutés nutritifs enrichis en oméga-3 (apport sous forme d'huile de poisson) sous le nom **IMPACT<sup>®</sup>** à administrer par sonde (*Figure 37*) (123).

Concernant la nutrition parentérale, l'apport en oméga-3 peut se faire par l'apport de 20% de l'apport total en lipides sous la forme d'une émulsion lipidique élaborée à partir d'huile de poisson (**OMEGAVEN<sup>®</sup>**) (*Figure 38*) (121).

Cependant, à l'heure actuelle, dans le cadre d'une administration en nutrition artificielle (entérale ou parentérale), il n'existe aucune preuve de la supériorité de ces solutions nutritives dans les MICI mais cela peut être lié au fait qu'il n'existe pas d'études

comparatives dans ce domaine (121). Les dernières recommandations de l'ESPEN, ne recommandent pas d'utiliser des formules spécifiques (enrichies en acides gras omega-3) en nutrition entérale ou parentérale (120).



*Figure 37 : Soluté nutritif enrichi en oméga-3 pour la voie entérale (123)*



*Figure 38 : Émulsion lipidique à base d'huile de poisson pour la voie parentérale (124)*

Les oméga-3 ont également été proposés par voie orale dans le traitement préventif des rechutes dans la MC et la RCH.

Au sujet de la MC, plusieurs études différentes semblent montrer une augmentation du taux de rémission chez les patients ayant ingérés des acides gras oméga-3 par rapport à ceux ayant pris un placebo mais cela est à considérer avec prudence et il n'est pas pour l'instant possible de recommander des spécialités contenant des oméga-3 pour maintenir la rémission dans la MC.

Concernant la RCH, les résultats sont discordants. En effet, une étude suggère une légère supériorité du taux de rémission avec la prise d'oméga-3 alors que plusieurs autres études n'ont retrouvé aucune différence qu'avec le groupe placebo. C'est pourquoi, les huiles de poisson en complément alimentaire par voie orale ne peuvent donc pas non plus être recommandées à l'heure d'aujourd'hui en vue du maintien de la rémission des patients atteints de RCH. Il existe dans le commerce des suppléments nutritionnels oraux enrichis en oméga-3 tel que **PROSURE®** (Figure 39) ou **FORTICARE®** (Figure 40) qui ont été étudiés essentiellement dans les pathologies néoplasiques et qui pourraient faire l'objet d'étude chez les patients atteints de MICI. À l'heure actuelle, ces spécialités sont uniquement indiquées chez les patients en oncologie souffrant d'une perte de poids (121).



Figure 39 : Suppléments nutritionnels oraux enrichis en oméga-3 (PROSURE®) (125)



*Figure 40 : Suppléments nutritionnels oraux enrichis en oméga-3 (FORTICARE®) (126)*

#### *IX.3.1.2 Glutamine*

L'utilisation métabolique de **glutamine** dans certaines situations pathologiques, notamment inflammatoires, est telle que ses réserves et l'apport nutritionnel standard ne suffisent plus à couvrir les besoins de l'organisme. C'est pourquoi la glutamine est un acide aminé dit « conditionnellement indispensable ». Concernant les pathologies digestives, la glutamine possède un réel intérêt puisque c'est un nutriment essentiel aux fonctions des entérocytes et des cellules immunocompétentes comme les lymphocytes. L'administration de glutamine peut se faire par voie entérale ou parentérale. Cependant, malgré son intérêt admis chez les malades chirurgicaux, ce n'est pas le cas pour les malades atteints de MICI. En effet, peu de travaux sont disponibles à l'heure actuelle et les seules études effectuées n'ont montré ni amélioration de la perméabilité intestinale ni amélioration nutritionnelle biologique ou clinique (121). Cependant, comme dit précédemment, d'après une étude, la glutamine semblerait augmenter l'expression de la protéine claudine présente au niveau des jonctions serrées (127). C'est pourquoi, cette piste reste intéressante à suivre puisque les résultats rapportés concernent des effectifs de malades réduits et qu'un certain nombre d'éléments restent à préciser afin d'optimiser l'utilisation de la glutamine comme le mode d'administration ou la posologie par exemple (121). D'autant plus qu'une étude semble montrer que la combinaison de fortes doses de glutamine associées à de l'arginine diminue

la production des principales cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6) mesurées sur des biopsies coliques provenant de patients atteints de MC en poussée (128).

Les dernières recommandations de l'ESPEN, ne recommandent pas d'utiliser en cas de MICI, des formules spécifiques (enrichies en acides gras omega-3 et en glutamine) en nutrition entérale ou parentérale (120).

En conclusion, la glutamine est un élément qui peut avoir son importance dans la prise en charge de l'inflammation intestinale : c'est pourquoi il est important d'effectuer des études supplémentaires afin d'en connaître davantage sur son mécanisme d'action.

#### *IX.3.1.3 TGF- $\beta$*

Le **TGF- $\beta$**  est un facteur de croissance sécrété par une sous population particulière de lymphocyte : les lymphocytes Th3 aussi appelé lymphocytes T régulateur ou Treg. Ces cellules sont impliquées dans la tolérance antigénique ainsi que dans la régulation négative de la réponse inflammatoire et immunitaire (121).

Au cours de la MC, il a été observé une diminution de la concentration de TGF- $\beta$  laissant penser que celle-ci participe à l'entretien de l'inflammation digestive. C'est pourquoi une correction de la concentration en TGF- $\beta$ , soit par l'apport direct de celui-ci soit en agissant sur les voies de signalisation qui régulent l'activation de sa transcription, pourrait constituer un outil thérapeutique aux patients atteints de la MC. En effet, deux essais effectués sur des enfants en poussée de MC rapportent l'efficacité d'une nutrition orale ou entérale riche en TGF- $\beta$  (**MODULEN IBD<sup>®</sup>**) à la fois sur le plan clinique, histologique et biologique (*Figure 41*) (121).

Enfin, une étude réalisée chez des adultes avec une MC sévère et résistante aux traitements classiques semble montrer une réponse symptomatique dans plus de la moitié des cas lors de poussée aiguë de la maladie lorsque le **MODULEN IBD<sup>®</sup>** est utilisé en traitement adjuvant des autres traitements (129).



Par conséquent, une supplémentation en TGF- $\beta$  semble montrer une efficacité dans la MC mais encore aucune étude semble indiquer son efficacité dans la RCH.



*Figure 41 : Nutrition spécifique riche en TGF- $\beta$  pour les patients atteints de la MC (130)*

## X. Autres

### X.1 Probiotiques

Les probiotiques sont des MO vivants, le plus souvent bactériens (les plus connus étant les lactobacilles et les bifidobactéries) mais on peut retrouver aussi des levures (*Saccharomyces boulardii*) qui vont exercer une action bénéfique sur l'hôte qui les ingère (121). Afin d'être considérés comme probiotiques, les MO potentiellement candidats doivent remplir un ensemble de conditions (131) :

- **Résister aux sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques**
- **Être non pathogènes**
- **Résister aux conditions de transport**
- **Rester stable au sein du microbiote intestinal**
- **Exercer des effets bénéfiques**
- **Pouvoir adhérer aux cellules intestinales**
- **Capable de produire des substances antimicrobiennes contre les germes pathogènes**

À l'heure actuelle, leurs mécanismes d'action sont encore mal connus. Plusieurs arguments expérimentaux suggèrent qu'ils améliorent l'équilibre de la flore intestinale, qu'ils jouent un rôle de barrière mécanique et/ou fonctionnelle vis-à-vis des bactéries pathogènes et qu'ils modulent la réponse immunitaire intestinale voir systémique (121).

Parmi les compléments alimentaires vendus en pharmacie, des probiotiques avec une souche ou une combinaison de plusieurs souches bactériennes sont commercialisées. Les principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies intestinales sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (*Tableau IX*) (132).

Tableau IX : Récapitulatif des bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives (132)


<b>Bifidobacterium</b> B. animalis subsp. animalis B. animalis subsp. lactis B. bifidum B. breve * B. bulgaris B. infantis * B. longum *	L. plantarum * L. reuteri L. salivarius
	<b>Bacillus</b> B. coagulans
	<b>Saccharomyces</b> S. boulardii
<b>Lactobacillus</b> L. acidophilus * L. delbrueckii subsp. Bulgaricus * L. casei * L. farciminis L. rhamnosus GG L. gasseri L. johnsonii L. paracasei	<b>Escherichia</b> E. coli strain (Nissle 1917)
	<b>Streptococcus</b> S. salivarius subsp. thermophilus
	<b>Enterococcus</b> E. faecium E. faecalis

Les probiotiques sont retrouvés sous forme d'additifs à des produits laitiers ou à d'autres produits alimentaires mais aussi conditionnés dans des sachets ou encapsulés dans des gélules à avaler. La quantité d'organismes présents dans les formulations varie considérablement entre les différents produits mais il est admis qu'ils doivent contenir plus de 100 millions à 10 milliards d'organismes par dose pour être efficace (132).

Concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement de la RCH, de nombreuses études ont été mises en place. Dans l'ensemble, elles semblent suggérer une efficacité des probiotiques sur l'induction en rémission de la RCH légère à modérée ainsi que sur le maintien en rémission. Les souches bactériennes qui ont fait leur preuve sont notamment *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilus acidophilus* ou encore *Lactobacillus rhamnosus GG* (132). En revanche, les résultats regroupés de différentes études n'ont pas permis de montrer un effet statistiquement positif des probiotiques sur le maintien en rémission de la MC (132).

Dans le tableau ci-dessous (*Tableau X*), différents compléments alimentaires sont retrouvés au sein de nos officines et peuvent être conseillés pour soulager les patients atteints de MICI.

*Tableau X : Exemple de probiotiques retrouvés en officine pour soulager les patients atteints de MICI*

Probiotiques	Composition	Conseils d'utilisation
 <p>The image shows a white and pink box of Lactibiane probiotic supplement. The box features the brand name 'LACTIBIANE' in large pink letters, the 'iki' logo, and the 'PiLeJe' logo. It also mentions '3 souches bactériennes' and '40 milliards par sachet'.</p>	<p>3 souches bactériennes dosées à 40 milliards par sachet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bifidobacterium lactis</li> <li>- Lactobacillus acidophilus</li> <li>- Lactobacillus salivarius</li> </ul>	<p>1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 mL À prendre avant un repas</p>



4 souches bactériennes dosées à 10 milliards par gélule :

- Bifidobacterium longum
- Lactobacillus helveticus
- Lactococcus lactis
- Streptococcus thermophilus

1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau  
À prendre avant un repas



5 souches bactériennes dosées à 6 milliards par gélule :

- Lactobacillus plantarum
- Lactobacillus rhamnosus
- Lactobacillus acidophilus
- Bifidobacterium longum
- Bifidobacterium bifidum


2 à 4 gélules par jour à avaler avec un grand verre d'eau  
À prendre avant un repas



1 souche bactérienne dosée à 1 milliard par gélule :

- Bifidobacterium infantis

1 gélule par jour à avaler avec un grand verre d'eau

	<p>2 souches bactériennes dosées à 5 milliards par gélule :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lactobacillus acidophilus ATCC SD 5221</li> <li>- Lactobacillus acidophilus CBS 116.411</li> </ul>	<p>1 à 2 gélules par jour à prendre avec un grand verre d'eau 30 minutes avant toute prise alimentaire</p>
---	---	--

Les compléments alimentaires contenant des probiotiques afin de refaire la flore intestinale sont commercialisés par divers laboratoires pharmaceutiques. Parmi ces nombreux laboratoires, on retrouve par exemple PILEGE (Lactibiane Iki et Lactibiane Référence), NUTERGIA (Ergyphilus Confort), BIOCDEX (Symbiosys allorex) ou encore CODIFRA (Normafilus) (Tableau X). Ils peuvent être utilisés en complément du traitement de fond afin de soulager les symptômes retrouvés dans les MICI.

D'autres alternatives, notamment à base de phytothérapie, sont également disponibles dans les officines pour soulager ces patients.

## X.2 Phytothérapie

La phytothérapie est la plus prévalente des thérapies complémentaires et alternatives qui existent. En effet, elle est utilisée depuis des siècles et de nombreux médicaments utilisés à l'heure actuelle en sont extraits (131).

Certaines substances ont été étudiées sur des modèles d'animaux et suggèrent une action sur le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale : c'est le cas de la **pipérine** qu'on retrouve notamment dans le poivre ou de la **baicaline** retrouvée dans plusieurs

espèces du genre *Scutellaria*. De plus, des résultats prometteurs obtenus sur un modèle animal suggèrent une action sur la régulation de l'activité des macrophages concernant la baicaline mais aussi le **lupéol** qu'on retrouve dans une grande variété de plantes telles que le manguier ou le pissenlit (131).


Enfin, certaines études semblent suggérer que la **curcumine** modifie la signalisation de la voie de la cyclooxygénase 2 (COX-2) ce qui entraîne une diminution des cytokines inflammatoires, tel que le TNF- $\alpha$ , et une diminution des prostaglandines (133). Présente dans le curcuma, la curcumine est utilisée dans de nombreuses pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, l'œsophagite ou encore l'inflammation post-chirurgicale par son action anti-inflammatoire dite naturelle. L'évaluation de son efficacité a fait l'objet d'un seul essai randomisé chez des patients atteints de RCH recevant un traitement de fond pour lesquels on a administré soit 2 grammes de curcumine soit un placebo. Sur cette étude, il n'a été observé aucune différence significative entre ces deux groupes d'étude concernant le pourcentage de patients qui rechutent après 6 et 10 mois. En revanche, chez les patients ayant reçu la curcumine, on observe un score clinique et endoscopique plus bas de la maladie que le groupe placebo. D'autre part, sur le plan de la tolérance, aucun effet secondaire grave n'a été signalé. Par conséquent, la curcumine pourrait être un traitement efficace et bien toléré de maintenance de la rémission pour les patients atteints de RCH mais d'autres études sont nécessaires afin de confirmer son efficacité (131).

Pour conclure, le terme de phytothérapie qui regroupe l'ensemble des produits naturels et des herbes médicinales semble avoir un rôle dans le maintien de la rémission des poussées de MICI en association avec le traitement de fond. Cependant, l'identification du composé actif, la posologie et la durée de traitement de ces différents produits nécessitent l'instauration d'autres études (131).

De nombreux compléments alimentaires à base de plantes sont commercialisés au sein des officines. En effet, on retrouve notamment un produit du laboratoire NUTERGIA nommé Ergyprotect confort qui contient notamment de la **curcumine** dont nous avons parlé précédemment (*Tableau XI*). Associé à cette molécule, on retrouve aussi la **mélisse** qui est

traditionnellement établie pour le traitement symptomatique des douleurs gastro-intestinales liées à des ballonnements ou à des flatulences selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA). On retrouve également la **camomille** qui possède les mêmes vertus (134). On retrouve également un acide aminé, la **glutamine**, qui d'après une étude semble augmenter l'expression de la protéine claudine présente au niveau des jonctions serrées. La glutamine aurait donc pour rôle de renforcer la barrière intestinale qui est altérée chez les patients atteints de MICI (127).


*Tableau XI : Produit de phytothérapie retrouvé en officine pour soulager les patients atteints de MICI*

Produit de phytothérapie	Composition	Conseils d'utilisation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glutamine</li> <li>- Mélisse</li> <li>- Camomille</li> <li>- Oignon</li> <li>- Curcumine</li> <li>- Vitamine B12</li> </ul>	<p>2 à 4 gélules par jour (4 gélules par jour en cas de crise de MC ou RCH) À prendre à distance des repas</p>

En plus des compléments alimentaires, on retrouve aussi dans les officines des produits qui ont le statut de **dispositif médical**. Pour rappel, les dispositifs médicaux sont définis par le code de la santé publique comme tout instruments, appareil, produit destiné à être utilisé chez l'homme à des fins médicales dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques mais par des moyens mécaniques (135). On retrouve par exemple le produit Colilen qui est un dispositif médical du laboratoire ABOCA (Tableau XII). Il agit via un **complexe moléculaire végétal breveté composé de résines, de polysaccharides et de polyphénols** par un mécanisme de type mécanique et

physique. Ce complexe interagirait avec la surface de la muqueuse intestinale en formant un film protecteur qui protège la muqueuse du contact des substances irritantes (136).

*Tableau XII : Dispositif médical retrouvé en officine pour soulager les patients atteints de MICI*

Dispositif médical	Composition	Conseils d'utilisations
	<p>ActiMucin : complexe moléculaire végétal breveté de résines, polysaccharides et polyphénols            + cumin            + huile essentielle de fenouil</p>	<p>2 gélules 3 fois par jour            À prendre en dehors ou avant les repas</p>

Afin de conseiller au mieux le patient qui se présente à la pharmacie, il est intéressant de présenter l'Ergyprotect confort (*Tableau XI*) comme un complément alimentaire ou le Colilen comme dispositif médical (*Tableau XII*) à prendre avant les probiotiques afin de restaurer la barrière intestinale avant d'ingérer d'éventuelles bactéries.



## CONCLUSION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies survenant préférentiellement dans une population d'adulte jeune par des symptômes principalement digestifs évoluant par poussée dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement connus. La diarrhée, la constipation ou les crampes abdominales étant des plaintes récurrentes chez de nombreux patients, ces pathologies ont parfois du mal à être diagnostiquées.

Le pharmacien a pour rôle de conseiller le patient en fonction de ses symptômes. La connaissance de la maladie et des traitements permet aux pharmaciens de mieux orienter le patient, de mieux le conseiller vis-à-vis de l'instauration de solutions adjuvantes. Son rôle est aussi de réorienter le patient vers son médecin afin que celui-ci pose un diagnostic lorsque la situation l'exige (présence de sang dans les selles, crise de diarrhées et douleurs abdominales récurrentes, fatigue, perte de poids...).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour guérir ces maladies mais il existe des médicaments qui permettent dans la plupart du temps d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Cependant, il est possible de nous retrouver confrontés à des patients qui ne répondent pas à l'arsenal thérapeutique ou pour qui les effets indésirables sont trop importants. Dans ce cas, il peut être intéressant d'informer le patient sur l'existence de traitements adjuvants qu'on peut retrouver au sein de l'officine comme les probiotiques ou la phytothérapie. Il faut rester vigilant car il existe à notre époque un grand nombre de compléments alimentaires et certains ne possèdent pas d'étude clinique montrant une différence significative par rapport au groupe placebo.

En conclusion, les connaissances vis-à-vis de ces pathologies progressant chaque jour, il est nécessaire de se tenir informé des progrès dans leur prise en charge afin de conseiller au mieux les patients qui en souffrent.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
2. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-7.
3. Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(5):323-35.
4. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*. 2014;30(3):259-65.
5. Eileen R. Choffnes, LeighAnne Olsen, Alison Mack. *Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary*. National Academies Press (US); 2014.- 548p.-
6. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
7. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M, Vaillant JC, Clément K, et al. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *médecine/sciences*. 2016;32(5):461-9.
8. Turner JR, Buschmann MM, Sailer A, Calvo IR, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;0:204-12.
9. Masson E. Microbiote intestinal [Internet]. EM-Consulte. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1392142/microbiote-intestinal>
10. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*. 2016;32(11):961-7.
11. Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med*. 2015;21(7):698-708.
12. Stedman A, Nigro G, Sansonetti PJ. Le dialogue microbiote-cellules souches - Un élément clé pour la régénération intestinale. *médecine/sciences*. 2016;32(11):983-90.
13. Gut microbiota for health. Les dysbioses : causes, conséquences, traitement [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2016/02/20160217\\_Guarner\\_dysbiosis-fr.pdf](https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2016/02/20160217_Guarner_dysbiosis-fr.pdf)

14. Cholé Cantero, Jacques Schrenzel, Pauline Darbellay Farhoumand. Place des probiotiques dans la prévention d'un épisode inaugural d'infection à *Clostridium difficile* [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-623/place-des-probiotiques-dans-la-prevention-d-un-episode-inaugural-d-infection-a-clostridium-difficile>
15. Masson E. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1184356/le-microbiome-digestif-humain>
16. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 2016;32(11):968-73.
17. Ces médicaments qui perturbent notre microbiote intestinal [Internet]. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/ces-medicaments-qui-perturbent-notre-microbiote-intestinal/>
18. Bastard QL, Javaudin F, Montassier E. Effet majeur sur le microbiote intestinal des médicaments non antibiotiques. *médecine/sciences*. 2018;34(8-9):654-6.
19. Rémy Burcelin. Quelle place pour une entité chimique visant une cible intestinale spécifique du microbiote ? L'exemple des maladies cardiovasculaires et métaboliques. *Les colloques de l'Institut Servier; Colloque 2018*.
20. C. Legrand, D. Maynard, B. Jouanmiquéou, M. Majdoubi. Dysbiose du microbiote intestinal au coeur de l'intolérance au glucose : une nouvelle cible de traitement ? [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/dysbiose-du-microbiote-intestinal-au-coeur-de-l-intolerance-au-glucose-une-nouvelle-cible-de-traitement--791444.kjsp?RH=1579862335105>
21. Rogers MAM, Aronoff DM. The influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin microbiol infect off publ eur soc clin microbiol infect dis*. 2016;22(2):178.e1-178.e9.
22. Toxicité intestinale des AINS [Internet]. FMC-HGE. 2004 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/>
23. Li L, Ning Z, Zhang X, Mayne J, Cheng K, Stintzi A, et al. RapidAIM: a culture- and metaproteomics-based Rapid Assay of Individual Microbiome responses to drugs. *Microbiome* [Internet]. 2020 [cité 13 mai 2022];8(1). Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1186/s40168-020-00806-z>
24. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(2):223-36.

25. Puis-je fumer ou boire de l'alcool en tant que patient MICI ? [Internet]. Crohn / La rectocolite et nous. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.crohn-larectocoliteetnous.be/faq/je-suis-atteint-de-la-maladie-de-crohn-rectocolite-puis-je-fumer-et-ou-consommer-de-lalcool/>
26. Pascal Juillerat, Jacques Cornuz, Julie Begon, Carole Clair. Tabagisme et système digestif : une relation complexe. [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-478/tabagisme-et-systeme-digestif-une-relation-complexe.-partie-2-microbiote-intestinal-et-tabagisme#tab=tab-read>
27. Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
28. Salleh MohdR. Life Event, Stress and Illness. *Malays J Med Sci MJMS*. 2008;15(4):9-18.
29. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut : pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of physiology and pharmacology* 2011, 62, 6, 591-599.
30. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
31. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Académie Vét Fr*. 2015;168(3):267-73.
32. Les émulsifiants alimentaires augmentent le pouvoir pathogène de certaines bactéries et le risque d'inflammation intestinale [Internet]. Inserm. 2020 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-emulsifiants-alimentaires-augmentent-le-pouvoir-pathogene-de-certaines-bacteries-et-le-risque-dinflammation-intestinale/41250/>
33. Viennois E, Bretin A, Dubé PE, Maue AC, Dauriat CJG, Barnich N, et al. Dietary emulsifiers directly impact adherent-invasive *E. coli* gene expression to drive chronic intestinal inflammation. *Cell Rep*. 2020;33(1):108229.
34. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393.
35. Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*. 2013;123(2):700-11.
36. Génétique et microbiote intestinal contribuent ensemble aux MICI [Internet]. Inserm. 2016 [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/genetique-et-microbiote-intestinal-contribuent-ensemble-aux-mici/23875/>

37. Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The extraordinarily complex but highly structured organization of intestinal mucus-gel unveiled in multicolor images. PLoS ONE [Internet]. 2011 [cité 9 mai 2023];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3075267/>
38. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, Engelhardt H, Bengmark S, Koch S, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. Gut. 2007;56(3):343-50.
39. Matricon J. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Médecine Sci MS. 2010;26:405-10.
40. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. Inserm - La science pour la santé [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
41. Revue générale des maladies intestinales inflammatoires chroniques - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-maladies-intestinales-inflammatoires-chroniques>
42. Maladie de Crohn - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/maladie-de-crohn?query=maladie%20de%20crohn>
43. Normand S, Secher T, Chamaillard M. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? médecine/sciences. 2013;29(6-7):586-9.
44. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
45. Lee S. L'intestin grêle [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/small-intestine/what-is-small-intestine-cancer/the-small-intestine>
46. Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>
47. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
48. Les complications de la maladie de Crohn [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>

49. Rectocolite hémorragique - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/rectocolite-h%C3%A9morrhagique?query=rectocolite%20h%C3%A9morrhagique>
50. Rectocolite hémorragique : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants>
51. Masson E. Rectocolite hémorragique : épidémiologie et physiopathologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1496048/resume/rectocolite-hemorragique-epidemiologie-et-physiopa>
52. Quelle est la fréquence de la rectocolite hémorragique (RCH) ? [Internet]. AFA. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/rectocolite-hemorragique-rch/frequence-rch/>
53. Lee S. Le côlon et le rectum [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/what-is-colorectal-cancer/the-colon-and-rectum>
54. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=t%C3%A9sme>
55. Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
56. Comprendre la spondylarthrite ankylosante [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/spondylarthrite-ankylosante/definition-facteurs-favorisants>
57. Les complications de la rectocolite hémorragique [Internet]. VIDAL. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/complications.html>
58. Cancer colorectal - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-colorectal.html>
59. Viennot S. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019). :7.-p. 17-23.
60. Lysiane Marthey, Valérie Laurent, Ombeline de Boissieu, Franck Carbonnel. Actualité du diagnostic des MICI. 2012;247-252.

61. Culture aérobie d'un prélèvement de selles [Internet]. Site CHU. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c\\_6402949/fr/selles-culture-aerobie-d-un-prelevement-de-selles](https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_6402949/fr/selles-culture-aerobie-d-un-prelevement-de-selles)
62. Comment se déroule une endoscopie digestive haute ? [Internet]. [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/examen/exploration/deroulement-endoscopie-digestive-haute>
63. Rectosigmoïdoscopie [Internet]. Larousse [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/rectosigmo%C3%AFdoscopie/15785>
64. Rectosigmoïdoscopie [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/endoscopie-digestive/rectosigmoidoscopie/>
65. Maladie de Crohn [Internet]. Campus hépato-gastro-entérologie [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/hepato-gastro-entérologie/enseignement/item118/site/html/1.html#1>
66. Rectocolite hémorragique [Internet]. Campus hépato-gastro-entérologique [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/hepato-gastro-entérologie/enseignement/item118/site/html/2.html#2>
67. La capsule endoscopique [Internet]. Centre des Maladies de l'Appareil Digestif (CMAD) [cité 21 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.gastroenterologie-toulouse.fr/informations-aux-patients/les-examens/la-capsule-endoscopique/>
68. Comment se déroule une IRM ? [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-irm>
69. Maladie de Crohn et entéro-IRM : évaluation de l'activité de la maladie et du dommage tissulaire [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-395/maladie-de-crohn-et-entero-irm-evaluation-de-l-activite-de-la-maladie-et-du-dommage-tissulaire>
70. Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn hors périnée [Internet]. FMC-HGE. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/imagerie-en-coupe-dans-la-maladie-de-crohn-hors-perinee/>
71. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [http://dictionnaire.academie-medicine.fr/search/results?titre=hypersignal%20\(en%20IRM\)](http://dictionnaire.academie-medicine.fr/search/results?titre=hypersignal%20(en%20IRM))
72. Actes et prestations affections de longue durée - Maladie de Crohn [Internet]. HAS [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/lap_crohn_web.pdf)
73. Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>

74. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
75. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
76. Masson E. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : de la sulfasalazine aux biothérapies [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/226460/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-de>
77. Sulfasalazine. [Internet]. 2022 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sulfasalazine&oldid=190067524>
78. Acide 5-aminosalicylique. [Internet]. 2022 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide\\_5-aminosalicylique&oldid=192103279](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_5-aminosalicylique&oldid=192103279)
79. Médicaments en cas de maladie intestinale inflammatoire - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/m%C3%A9dicaments-en-cas-de-maladie-intestinale-inflammatoire?query=maladie%20de%20crohn>
80. FIVASA 1600 mg cp gastrorésis [Internet]. VIDAL. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fivasa-1600-mg-cp-gastroresis-211794.html>
81. Résumé des caractéristiques du produit - ROWASA 500 mg, comprimé enrobé gastro-résistant [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68407287&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
82. Prise en charge d'une colite aiguë grave [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/prise-en-charge-dune-colite-aigue-grave/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-dune-colite-aigue-grave/)
83. Les traitements de la rectocolite hémorragique [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/medicaments.html>
84. IMUREL 25 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-25-mg-cp-pellic-65149.html>
85. Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
86. M. Serrero, L. Peyrin-Biroulet. Quelle surveillance pour les patients sous thiopurines ? *2018;21(1,Suppl.1):9-12.*



87. Masson E. Efficacité comparée de l'azathioprine dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/99078/efficacite-comparee-de-l-azathioprine-dans-la-rect>
88. IMETH 10 mg cp séc [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imeth-10-mg-cp-sec-90763.html>
89. METOJECT 12,5 mg/0,25 ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/metoject-12-5-mg-0-25-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-163417.html>
90. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Ed Francaise 1993. 2020;87(2):92-8.
91. Anticalcineurines [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
92. Immunosuppresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels>
93. NEORAL 10 mg caps molle [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-10-mg-caps-molle-11602.html>
94. ADOPORT 0,5 mg gél [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adoport-0-5-mg-gel-99866.html>
95. Le choix et le bon usage des anti-TNF [Internet]. FMC-HGE. 2008 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/le-choix-et-le-bon-usage-des-anti-tnf/>
96. Védolizumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vedolizumab-24237.html>
97. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=%C3%A9cotaxie>
98. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. World J Gastroenterol. 2018;24:2457-67.
99. Ustékinumab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ustekinumab-23169.html>
100. Ustekinumab : Stelara® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>

101. Masson E. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11438/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn>
102. Maladie de Crohn [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/maladie-de-crohn/>
103. Résection iléo-caecale pour la maladie de Crohn [Internet]. AFA Crohn RCH [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/RESECTION-ILEO-CAECALE.pdf>
104. Anamorphik S. La place de la chirurgie dans les traitements [Internet]. CREGG. 2019 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>
105. Coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale [Internet]. AFA Crohn RCH [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/COLOPROCTECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-ANALE.pdf>
106. Chirurgie de la RCH à froid [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/rectocolite-hemorragique/chirurgie-de-la-rch-a-froid/>
107. Harry Sokol. Transplantation fécale. [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019\\_024\\_Sokol.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/019_024_Sokol.pdf)
108. Zallot C. Transplantation de microbiote fécal et pathologies digestives. La lettre de l'hépatogastroentérologue. 2018;21(1):43-58.
109. Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, McNeil SA, Pham-Huy A, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for immunizations in patients with inflammatory bowel disease (IBD). J Can Assoc Gastroenterol. 2021;4(4):e72-91.
110. Vaccinations chez les patients atteints de MICI [Internet]. GETAID. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/vaccinations-chez-les-patients-atteints-de-mici>
111. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus [Internet]. HAS [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps\\_format2clic\\_kc\\_col\\_uterus\\_2013-30-08\\_\\_vf\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf)
112. Lee S. Test Pap [Internet]. Société canadienne du cancer. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/pap-test>
113. Revue générale des cancers cutanés - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutan%C3%A9s/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-cancers-cutan%C3%A9s>

114. MICI et cancers cutanés [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/actualites/519-mici-et-cancers-cutanes>
115. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(2):390-399.e1.
116. Prévalence de l'ostéoporose dans une population algéroise atteinte de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. SNFGE. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/prevalence-de-losteoporose-dans-une-population>
117. Abitbol V, Roux C. Ostéoporose au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) - Osteoporosis in inflammatory bowel disease. 2005;8(1):7-10.
118. Ostéoporose - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose>
119. Xavier Hébuterne. Nutrition anti-inflammatoire et MICI : que dire à nos patients ? La lettre de l'hépto-gastroentérologue. 2018;21(4):148-152.
120. Stéphane M. Schneider. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN.
121. Masson E. Traitements nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/129766/traitements-nutritionnels-au-cours-des-mici-ou-en->
122. Les acides gras oméga 3 [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>
123. Impact® Enteral [Internet]. Nestlé Health Science [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.ch/fr/produits/impact/impact-enteral-neutre>
124. Omegaven [Internet]. Fresenius Kabi India [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fresenius-kabi.com/in/products/omegaven>
125. Prosure® [Internet]. Abbott [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://ch.nutrition.abbott/fr-CH/produit/prosure>
126. Nutricia, ensemble pour la vie [Internet]. Nutricia. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nutricia.be>
127. La glutamine peut-elle restaurer l'expression des protéines de jonctions serrées au cours du syndrome de l'intestin irritable [Internet]. SNFGE - Société savante médicale française d'hépto-gastroentérologie et d'oncologie digestive [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/la-glutamine-peut-elle-restaurer-lexpres>

128. Influence de l'arginine et de la glutamine, seules ou combinées, sur la production in vitro de cytokines et de NO par des biopsies coliques de patients atteints de maladie de Crohn en poussée [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/162525/resume/p016-influence-de-larginine-et-de-la-glutamine-seu>
129. Tolérance, modalités de prescription et efficacité d'une nutrition orale par un mélange spécifique polymérique dans la maladie de Crohn chez l'adulte [Internet]. SNFGE - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/tolerance-modalites-de-prescription-et-efficac>
130. Modulen® IBD [Internet]. Nestlé Health Science [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nestlehealthscience.fr/nos-marques/modulen-ibd>
131. Andrianjafy C, Peyrin-Biroulet L. Thérapies complémentaires et alternatives : quelle place dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales ? *Hegel*. 2018;3(3):190-8.
132. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-352/place-des-probiotiques-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-intestinales>
133. Brian K. McFarlin, Adam S. Venable, Andrea L. Henning, Jill N. Best Sampson, Kathryn Pennel, Jakob L. Vingren, David W. Hill. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA Clinical* 5. 2016:72-78.
134. Mélisse - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>
135. Les dispositifs médicaux [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
136. Colilen IBS [Internet]. Aboca. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.aboca.com/product/colilen-ibs-60-gelules/>
137. Leung-Theung-Long S, Guerder S. Les cellules Th17 - Une nouvelle population de cellules T CD4 effectrices pro-inflammatoires. *médecine/sciences*. 2008;24(11):972-6.

## **Serment de Galien**

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre leurs mœurs et favoriser des actes criminels
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Date : 02/06/2023

Signature de l'étudiant et du Président du jury

AUTEUR : JARLAN Alexandre

TITRE : Rôle de la dysbiose et stratégie de prise en charge médicale de la Maladie de Crohn et de la Rectocolite hémorragique

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr CABOU Cendrine

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des sciences pharmaceutiques TOULOUSE le 02/06/2023

---

**RESUME :**

Le déséquilibre de la flore intestinale appelé dysbiose joue un rôle dans la survenue des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les deux principales MICI, aux caractéristiques bien distinctes, sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les éléments de diagnostic et la prise en charge médicale et chirurgicale de ces maladies sont abordés dans cette thèse. Des médicaments peuvent soulager les patients au moment des crises comme le 5-ASA, les corticostéroïdes, les médicaments immunomodulateurs. L'approche thérapeutique peut nécessiter l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Le pharmacien à l'officine participe à l'éducation thérapeutique des patients souffrant de MICI. Il donne des conseils hygiéno-diététiques et peut conseiller en complément du traitement médicamenteux, des probiotiques ou des produits de phytothérapie.

---

**ABSTRACT :**

The imbalance of the gut flora called dysbiosis plays a role in the occurrence of inflammatory bowel disease (IBD). Two main IBD, with very distinct characteristics, are the Crohn's disease and the ulcerative colitis. The elements of diagnosis and the medical and surgical management of these diseases are addressed in this thesis. Some drugs can relieve patients during crises, such as 5-ASA, corticosteroids, immunomodulatory drugs. The therapeutic approach may require the use of monoclonal antibodies. The pharmacist participates in the therapeutic education of patients suffering from IBD. He gives hygiene and dietary advices and can advise in addition to drug treatment, probiotics and phytotherapy products.

---

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

---

MOTS-CLES : dysbiose, MICI, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, médicaments, probiotiques, phytothérapie

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Faculté des Sciences pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31 062 TOULOUSE Cedex 9

Directeur de thèse : CABOU Cendrine