

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 - قالة -

Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre et de
l'Univers



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER**

En : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie appliqué

Par : BOUMELLA Hadda et GHERAIBIA Chahinez

Thème

**Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : physiopathologie,
traitement, épidémiologie et facteurs de risque.**

Devant le jury composé de :

Président : Mme ABDAOUI Wissam (MCB)

Université de Guelma

Examinateur : M. BOUDEN Ismail (MCB)

Université de Guelma

Encadreur : M. OUMEDDOUR Abdelkader (MCA)

Université de Guelma

Septembre 2020

DEDECACES &

REMERCIEMENTS

Dédicaces

Au nom d'Allah le plus grand merci. A lui revient la guidance vers le droit chemin , Son aide tout au long de nos années d'étude ,Sa miséricorde pour nous avoir donnés la foi et nous avons permis d'arriver juste-là.

A nos chères mères

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi .Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour toi , je souhaiterai que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime .Puisse le tout puissent te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour .

A nos chers pères

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir .Que Dieu le tout puissent te préserve, t'accorde la santé, le bonheur , la quiétude de l'esprit .Ainsi qu'une longue vie et te protège de tout mal .

Une pensée émue à mon père

C'est pour toi que j'ai fait ce parcours et je regrette de ne pas t'avoir parmi nous en ce moment tant attendu. J'espère que tu sois fier de moi là où tu es, dans mon cœur et mon esprit en toute circonstance .a mon frère également.

BOUMELLA HADDA.

A mon mari SOUFIEN

L'homme de ma vie .Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Cher mari j'aimerais bien que tu trouve dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour... que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

GHERAIBIA CHAHINEZ.

A nos familles sœurs, frères, nièces, grand-mère, cousines .A nos camarades et nos amies.

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur l'examineur BOUDEN Ismail (MCB) **Université de Guelma**

Madame la Présidente ABDAOUI Wissam (MCB) **Université de Guelma**

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Oumeddour Abdelkader

Nous voudrions adresser nos remerciements à monsieur Oumeddour Abdelkader. Professeur à la faculté des Sciences de la nature, de la Vie et Sciences de la terre et de l'Univers (Université 8 mai 1945- Guelma) qui nous a encadré et nous a aidé dans la réalisation de ce mémoire.

À tous nos professeurs durant notre carrière d'étude

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous. Merci d'avoir pris le temps de nous aider au cours de ces années et de nous avoir accompagné dans la maîtrise de nos connaissances. Nous ne vous oublierons jamais.

A tous nos Professeurs de la Faculté des Sciences de la nature, de la Vie et Sciences de la terre et de l'Univers (Université 8 mai 1945- Guelma).

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

5-ASA : 5-aminosalicylate

6-MP : 6-mercaptopurine

Ac: Anticorps

ACCA: Anticorps IgA antichitobioside
carbohydate

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AIA: Anastomose iléoanale

AINS : Anti-inflammatoires Non
Stéroïdien

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
(AINS)

ALCA : IgG antilaminaribioside
carbohydate

AMCA: IgG anti-synthétique manoside

ANTI CBir1: Anti-flagelline

ARNm: Acide ribonucléique messenger

ASCA : Anticorps Anti-Saccharomyces
Cerevisiae

ASCA: Les anticorps anti-saccharomyces
cerevisiae

BCG : Bilie de Calmette et Guerin
(Vaccin)

BCR: B cell receptor

CARD15 : Caspase recruitment domain-
containing protein

CD : Cellule Dendritique

CMH: Complexe Majeur
d'Histocompatibilité.

CMV: Le cytomégalovirus

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CR: Récepteurs du complément

CRP : Protéine C Réactive

DAF: Decay accelerating factor

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Assay
g : Gramme

GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue

HLA: Système de l'Human Leukocyte
Antigen

IFI : Immunofluorescence indirecte

IFI: Immunofluorescence indirecte

IFN: Interféron

Ig: Immunoglobuline

IL : Interleukine

IL1ra: Interleukine-1 receptor antagonist

ILC : Innate lymphoid cells

iNOS: NO-synthétase inductible

IRM : Imagerie par resonance magnétique

kDa : Kilo Dalton

LB: Lymphocyte B

LBP: LPS-binding protéin

L-NAME: L-N-arginine méthyl-ester

LPS : Lipopolysaccharide

LT: Lymphocyte T

LTh : Lymphocyte T helper

MAIT: Mucosal-Associated Invariant T
Cells

MAP-kinase: Proapoptotique Mitogen-
Activated Protein Kinases

MASP: Mannose-associated serine
protease

MBL: Mannane Binding Lectin

MBP : Mannan Binding Protein

MC : Maladie de Crohn

MDP: Muramyl-dipeptide

MED: Manifestations extradigestives

MICI : Maladies Chroniques

Inflammatoires de l'Intestin

NFkB: Nuclear Factor-kappa B.

NFS : Numeration-Formule Sanguine

NK : Natural Killer.

NO: Monoxyde d'azote

NOD2 : Nucleotide-binding
oligomerization domain

NOS: NO-synthétase

PAB : Anticorps antipancreas exocrine ou
pancreatic autoantibodies

PAB: Pancreatic autoantibodies

PAF: Agent pro-inflammatoire

PAF: Platelet activating factor.

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
p-ANCA : Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies
pANCA: Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
PCR : Polymerase Chain Reaction
PRR : Pattern Recognising Receptor.
RCH : Rectocolite hémorragique
SRE: Système Réticulo Endothélial
sTNF-Rs: Tumor necrosis factor receptors
TCR : T cell receptor
TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux
TGF β : Tumor Growth Factor β
TLR : Toll Like Receptor
TNF α : Tumor Necrosis Factor α .
UK : United Kingdom
USA: The United States of America
UV : Ultraviolet
VIH: Le virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES
FIGURES

Liste des figures

Figure 01 : Les signes cardinaux de l'inflammation.....	1
Figure 02 : Les différentes maladies inflammatoires chroniques.....	3
Figure 03: Migration des leucocytes (diapédèse).....	4
Figure 04: Les fonctions des lymphocytes.....	6
Figure 05 : Les organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	7
Figure 06 : Structure d'un anticorps.....	8
Figure 07 : Les différentes cellules immunitaires.....	9
Figure 08 : Production des cytokines pro-inflammatoires.....	11
Figure 09 : Activation et fonction de système de complément.....	13
Figure 10 : Déroulement de la phagocytose.....	15
Figure 11 : Les cellules et la pouvoir de régénération.....	16
Figure 12: Le système digestif.....	17
Figure 13 : Réponse immunes digestives d'un individu sain et d'un patient avec inflammation chronique intestinale.....	19
Figure 14: La carte globale de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin.....	21
Figure 15 : Modèle de la pathogénie des MICI.....	23
Figure 17 : Colite normale et colite ulcéreuse.....	25
Figure 18 : L'intestin normal et intestin enflammé.....	28
Figure 19 : Manifestations extra- intestinales des MICI.....	31
Figure 20 : Dissémination de la RCH et la MC.....	41
Figure 21 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs.....	44
Figure 22: Principaux effets des probiotiques.....	46
Figure 23 : Mécanisme d'action d'adalimumab et infliximab	47

LISTE DES
TABLEAUX

Liste des tableaux

Tableau 01: Différence entre l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique.....	2
Tableau 02: Les Protéines du système du complément.....	13
Tableau 03 : Activités biologique des produits de la voie classique du complément	13
Tableau 04 : Différentes complications des MICI.....	31
Tableau 05 : signes endoscopiques et histologiques dans la MC et la colite ulcéreuse	37
Tableau 06 : Critères de différenciation entre la Rectocolite hémorragique et la Maladie de Crohn.....	41

SOMMAIRE

Sommaire

Remerciements	
Sommaire	
Abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale	

Chapitre 01 : Généralités sur l'inflammation

1. Généralité.....	1
2. formes de l'inflammation.....	1
2.1. Inflammation aiguë.....	1
2.2. Inflammation chronique.....	2
3. étapes de La réaction inflammatoire.....	3
3.1. Evénements cellulaires.....	3
3.1.1. Diapédèse.....	3
3.2. Granulocytes.....	4
3.2.1. Basophiles.....	4
3.2.2. Neutrophiles.....	4
3.2.3. Eosinophiles.....	5
3.3. Mononucléaires.....	5
3.3.1. Monocytes-macrophages.....	5
3.3.2. Cellules dendritiques.....	5
3.3.3. Lymphocytes.....	6
3.4. organes lymphoïdes primaires.....	6
3.4.1. Moelle osseuse.....	6
3.4.2. Thymus.....	6
3.5. Organes lymphoïdes secondaires.....	7
3.6. Lymphocytes B.....	7
3.6.1. Immunoglobulines.....	8
3.7. Lymphocytes T.....	8
3.8. Cellules Natural killer.....	8
3.9. Cellules lymphoïdes non conventionnelles.....	9

4. Libération des cytokines.....	9
4.1. Cytokines pro inflammatoires.....	9
4.1.1. Histamine.....	9
4.1.2. Tumor Necrosis Factor α (TNF- α).....	10
4.1.3. Chimioquinas.....	10
4.1.4. Interleukines.....	10
a) Interleukine -1.....	10
b) Interleukine -6.....	11
4.1.5. Interférons.....	11
4.1.6. Système du complément.....	12
4.2. Cytokines anti-inflammatoires.....	14
4.2.1. Interleukine -10.....	14
4.2.2. Interleukine -4.....	14
4.2.3. Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β).....	15
5. Phagocytose & l'opsonisation.....	15
6. Réparation et la cicatrisation.....	16

Chapitre 02: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Généralité.....	17
2. Physiopathologie inflammatoire de l'intestin.....	18
2.1. Situation au niveau d'une paroi intestinale saine.....	18
2.2. Situation au niveau d'une paroi intestinale enflammée.....	18
3. Epidémiologie.....	20
3.1. Zones de haute prévalence.....	20
3.2. Zones de prévalence intermédiaire ou faible Europe du sud.....	20
3.3. Zones de faible prévalence Évolution variable.....	20
4. Les facteurs de risques.....	21
4.1. Facteurs immunologiques.....	21
4.2. Facteurs génétiques.....	22
4.3. Facteurs environnementaux.....	22
5. MICI et dysbiose.....	23
6. Recto colite hémorragique.....	24
6.1. Anomalies immunes de la rectocolite hémorragique (RCH).....	25
6.2. Manifestations digestives.....	26

6.3. Complication.....	26
6.4. Autres maladies coliques.....	26
6.4.1. Colites infectieuses.....	26
6.4.2. Colite ischémique.....	27
6.4.3. Autres colites.....	27
7. maladie de Crohn.....	27
7.1. Anomalies immunes de la maladie de Crohn (MC).....	28
7.1.1. Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)/Caspase recruitment domain-containing protein 15(CARD15).....	29
7.1.2. Autophagie.....	29
7.2. Manifestations digestives.....	30
7.3. Complications.....	30
8. Manifestations extra-digestives des MICI.....	31
9. Médiateurs de l'inflammation dans les MICI.....	31
9.1. Monoxyde d'azote (NO).....	32
9.2. Eicosanoïdes.....	32
9.3. Histamine.....	32
9.4. Cytokines pro-inflammatoires.....	33
9.4.1. Interleukine 1 (IL1).....	33
9.4.2. Interleukine 2 (IL2).....	33
9.4.3. Interleukine 6 (IL6).....	33
9.4.4. Interleukine 8 (IL8).....	34
9.5. Tumor necrosis factor (TNF).....	34
9.6. Cytokines anti-inflammatoires.....	34
9.6.1. Interleukine 4 (IL4).....	34
9.6.2. Interleukine 10 (IL10).....	35
10. Diagnostic des MICI.....	35
10.1. Diagnostic clinique.....	35
10.1.1. Observations endoscopiques.....	35
10.1.2. Observations histologiques.....	36
10.1.3. Observations radiologiques.....	36
10.2. Diagnostic biologique.....	37
10.2.1. Biomarqueurs de l'inflammation.....	37
a) Protéine C réactive (CRP).....	37

b) Calprotectine.....	37
c) Lactoferrine.....	38
10.2.2. Biomarqueurs immunologiques.....	38
a) Anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA).....	38
b) Anticorps antipancréas exocrine ou pancreatic autoantibodies (PAB).....	38
c) Anticorps antigènes microbiens.....	39
- Anticorps anti-mycobacterium avium paratuberculosis.....	39
- Anticorps antiporine OmpC de l'E. Coli.....	39
- Anticorps anti séquence I2 du pseudomonas fluorescens.....	39
- Anticorps anti CBir1 (ou anti-flagelline).....	39
d) Anticorps antiglycans.....	39
10.3. Diagnostic différentiel.....	40
11. Traitement.....	41
11.1. Traitement médical.....	41
11.1.1. Traitement symptomatique.....	41
11.1.2. Dérivés salicylés.....	42
11.1.3. Corticoïdes.....	43
11.1.4. Immunosuppresseurs.....	43
11.1.5. Biothérapies.....	44
a) Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®).....	44
b) Adalimumab (Humira®).....	45
11.1.6. Probiotiques.....	46
11.2. Traitement Chirurgical.....	47
Conclusion.....	48
Références Bibliographiques	
Résumé	
Abstract	

INTRODUCTION

Introduction

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire, la première fonction de la réaction inflammatoire est d'éliminer l'agent pathogène et la réparation des tissus, cette réponse dénommé inflammation aigue, c'est un phénomène bénéfique pour l'organisme .L'aspect négatif de la réponse inflammatoire intervient quand ce dernière perdure jusqu'à devenir chronique. Dans ce cas la réaction inflammatoire devient défavorable et doit être contrôlé par des traitements médicamenteux (1).

Les maladies auto-inflammatoires sont caractérisées par des attaques inexplicées et récurrentes d'inflammation systémique impliquant souvent la peau, les articulations ou les membranes séreuses. Ils sont dus à un dysfonctionnement ou à une dérégulation de l'immunité innée, qui est la première ligne de défense contre les agents pathogènes (2).

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprenant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), qui ne sont pas des maladies rares .Le nombre de malades est estimé en Europe à 1 million de patients ayant une MC et 1,5 millions une RCH dont près de 200.000 en France. Sa physiopathologie est complexe car l'inflammation intestinale serait le résultat d'une activation inappropriée de l'immunité dans un contexte environnemental et génétique prédispose. Ils sont donc des maladies cryptogénétiques qui résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie de la paroi intestinale. Elles débutent chez le sujet jeune. Leur évolution se fait par poussées entrecoupées de périodes de rémissions plus ou moins longues. Sont des maladies difficiles à diagnostiquer et à prendre en charge. Leur cause est encore mal connue. L'hypothèse actuelle est celle d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de certains composants de la flore Bactérienne survenant chez des individus génétiquement prédisposés (3).

A ce jour, il n'existe pas de traitement susceptible de guérir les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il existe néanmoins des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les récives.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur l'épidémiologie, les facteurs de risques, le diagnostic, et le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Pour cela notre modeste travail est réalisé en deux chapitres essentiels :

Le premier chapitre traite les aspects généraux de l'inflammation, le deuxième est focalisé sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

CHAPITRE 01

1. Généralité

L'inflammation est l'ensemble des phénomènes réactionnels des tissus vivants, vascularisés, à une agression : Mécaniques (coupures, coups...). Chimiques (acides, bases, irritants, poisons...). Physiques (radiation, froid, chaleur, ultraviolet(UV)...) ou Microbiennes (virus, bactéries, parasites...). Son rôle est le maintien et la restauration de l'intégrité de l'organisme, l'élimination des corps étrangers, la défense contre les microbes et la réparation des tissus lésés (4). Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire, mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation (5). La rougeur, l'œdème, l'augmentation de la chaleur locale, la douleur constituent les signes cardinaux connus depuis Galien (rubor, tumor, dolor, calor) (6).

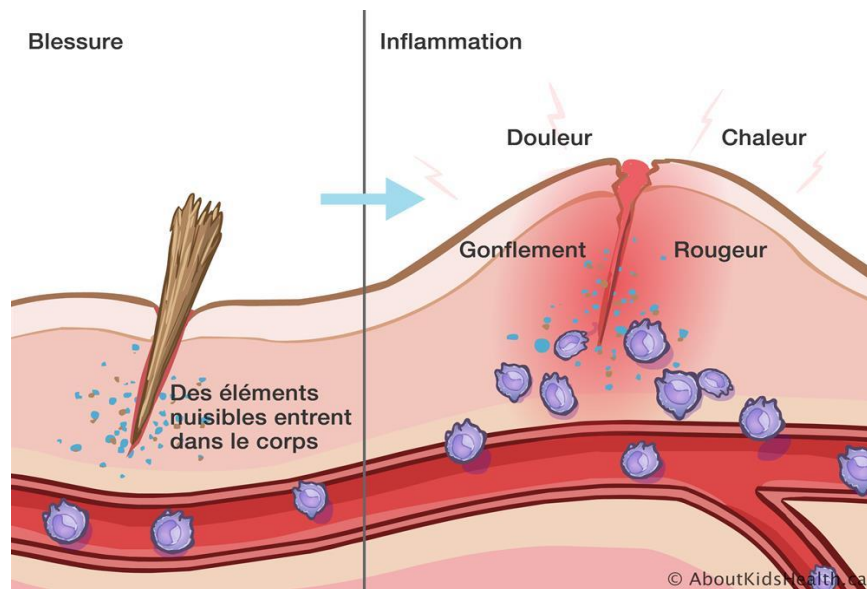


Figure 01 : Les signes cardinaux de l'inflammation (7).

2. Formes de l'inflammation

2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. L'inflammation peut avoir quatre issues soit une Résolution complète guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (8).

2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées (8).
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (8).

Tableau 01: Différence entre l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (4).

Inflammation aiguë	Inflammation chronique
Réponse initiale à court terme.	Réaction inflammatoire à long terme (mois ou plusieurs années).
Non spécifique	Spécifique, implique l'immunité acquise.
Réponse à des invasions chimique ; physique pathogène...	Réponse d'une irritation prolongé a des invasions chimiques ou antigènes, une infection que l'organisme ne peut pas le bataillé à long terme.
Implique l'immunité cellulaire : cellule dendritique ; macrophage ; mastocytes...	Implique l'immunité cellulaire.
Rougeur augmentation du flux sanguin œdème.	fibrose angiogenesis.
Signes cardinaux : douleur, rougeur, chaleur et gonflement.	Pas des signes cardinaux.

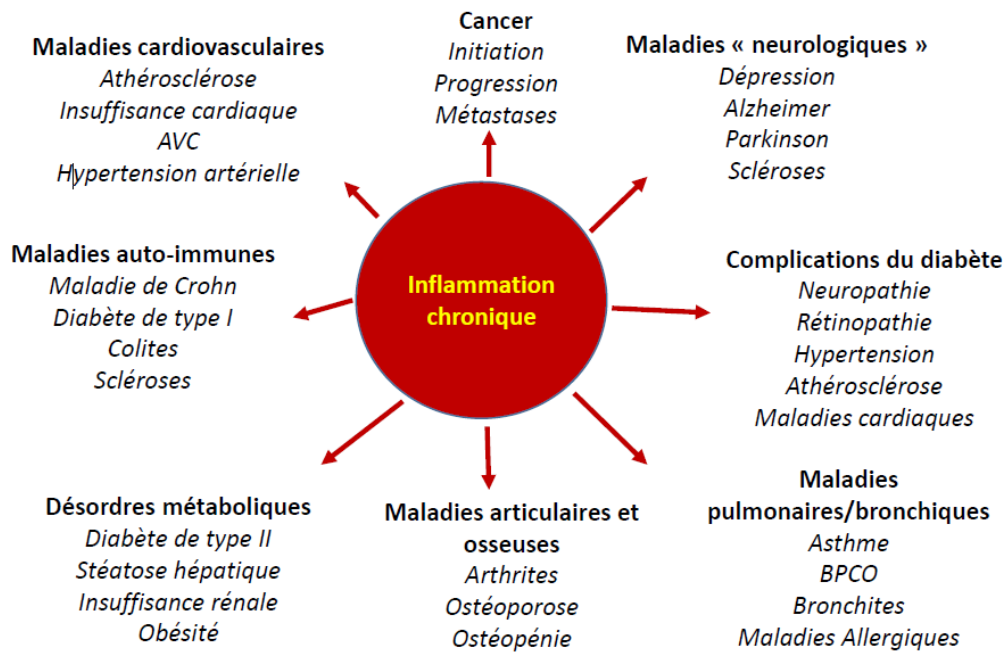


Figure 02 : Les différentes maladies inflammatoires chroniques (4).

3. Etapes de La réaction inflammatoire

3.1. Evénements cellulaires

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire. Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes). Après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents). Localement des cellules vont se multiplier (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré macrophages) et des cellules vont se transformer ou se différencier (8).

3.1.1. Diapédèse

La diapédèse correspond au passage des cellules immunitaires sanguines vers différents tissus cibles. Elle se fait en plusieurs phases ; La phase de capture correspond au rapprochement de la cellule vers l'endothélium. La phase d'adhésion labile et de roulement (ou rolling) est due à des liaisons entre des sélectines exprimées par les cellules immunitaires et des mucines présentées à la surface de l'endothélium. Ces interactions permettent encore à la cellule d'effectuer des roulements à la surface de la membrane endothéliale. La phase d'adhésion forte bloque la phase de roulement et est permise par des

interactions supplémentaires entre des intégrines présentent à la surface des cellules phagocytaires ou des lymphocytes, et des immunoglobulines présentent à la surface de l'endothélium. La phase de transmigration correspond au passage de la cellule immunitaire à travers deux cellules endothéliales par dissociation locale des jonctions intercellulaires. Au niveau de la moelle osseuse les cellules peuvent traverser l'endothélium par des mailles présentent au niveau du tissu endothélial (9).

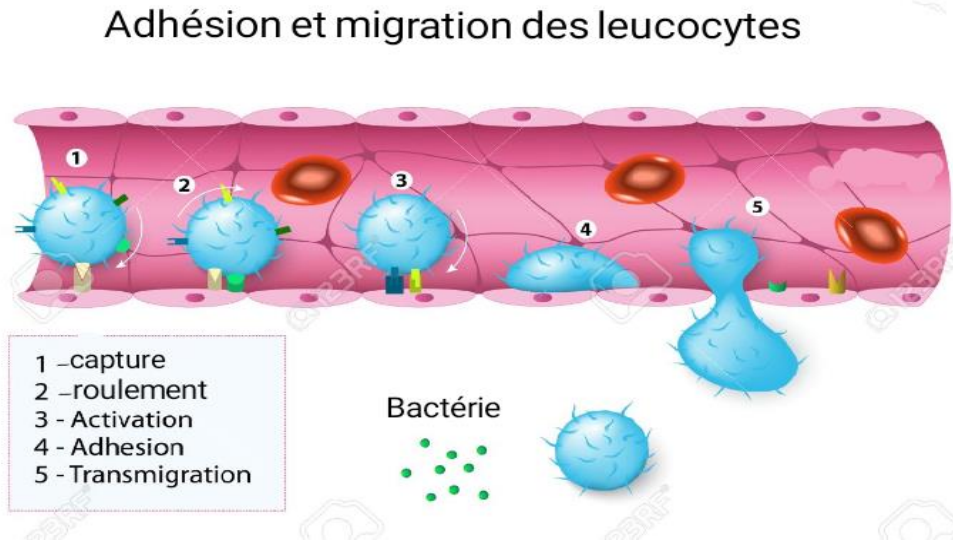


Figure 03 : Migration des leucocytes (diapédèse) (10)

3.2. Granulocytes

Les granulocytes ont longtemps été appelés polynucléaires à cause de l'aspect de leur noyau, selon les vues, on peut en effet avoir l'impression qu'il y a plusieurs noyaux alors qu'en réalité il y a plusieurs lobes (11).

3.2.1. Basophiles

Les basophiles sont les moins nombreux des granulocytes. Ils ne sont pas phagocytaires. Leur fonction est un peu obscure, on sait néanmoins qu'ils jouent un rôle dans les mécanismes inflammatoires et la diapédèse. Ils possèdent de grosses granulations contenant des médiateurs vasoactifs (histamine, héparine, sérotonine, kinines) (12).

3.2.2. Les Neutrophiles

Les neutrophiles sont les plus nombreux dans la circulation sanguine et sont reconnaissables par leur noyau polylobé font partie des cellules phagocytaires, comme les macrophages, peuvent activer des réactions bactéricides. Les neutrophiles peuvent aussi déverser des granules et créer une inflammation locale. Ils sont plus nombreux que les macrophages mais ont une durée de vie moins longue. Ils phagocytent des éléments de petite taille (12).

3.2.3. Les Eosinophiles

Les éosinophiles sont surtout impliqués lors de la défense contre les parasites. Au lieu de les phagocyter, ils se fixent dessus et déversent le contenu de leurs granules. Les substances libérées sont toxiques pour le parasite et l'organisme hôte, ce qui peut causer des inflammations (12).

3.3. Mononucléaires

3.3.1. Monocytes-macrophages

Les monocytes possédant la capacité de phagocyter des éléments de grande taille. Les monocytes sont attirés sur les lieux de l'infection par des signaux inflammatoires. C'est ce qu'on appelle le chimiotactisme. Leur cytoplasme est riche en lysosomes doués d'activités enzymatiques variées. Ils quittent le compartiment circulant sanguin, pour gagner les différents tissus. Ils sont alors appelés macrophages. Ils reconnaissent les antigènes de manière non spécifique. Cette reconnaissance s'effectue grâce aux *patterns recognition receptors* (PAMPs) (11).

3.3.2. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques peuvent exister sous deux stades : mature ou immature.

- Les cellules dendritiques sont dites immatures dans les tissus dits "périphériques", comme la peau, où elles capturent et avalent les antigènes par phagocytose. Elle en garde précieusement quelques fragments et migre dans les tissus lymphoïdes.
- Là, elle est dite "mature" et elle présente aux lymphocytes T auxiliaires les fragments d'antigènes colportés Les cellules dendritiques sont donc impliquées dans les réactions immunitaires primaires .Elles sont appelées plasmacytoïdes du fait de leur morphologie

faisant penser à des plasmocytes. Contrairement aux neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes. Les cellules dendritiques (CD) sont les Cellules présentatrices d'antigènes les plus importantes car elles sont capables d'activer des lymphocytes T naïfs, et jouent ainsi un rôle majeur dans l'initiation de la réponse immunitaire adaptative (11).

3.3.3. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules de petite taille. Ils sont relativement nombreux et représentent entre 20 et 40% des leucocytes circulant dans l'organisme. On distingue généralement trois groupes de lymphocytes : les lymphocytes B; les lymphocytes T; les lymphocytes Natural Killer (NK) (12).

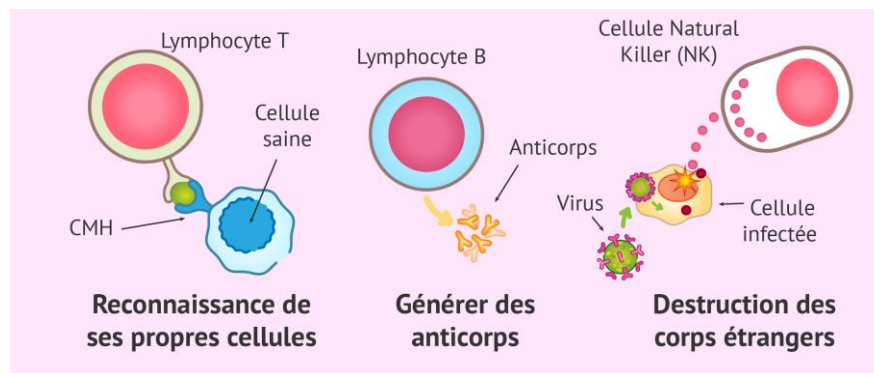


Figure 04 : Les fonctions des lymphocytes (10).

3.4. Organes lymphoïdes primaires

3.4.1. Moelle osseuse

Les cellules impliquées dans la défense de l'organisme sont toutes issues de cellules souches pluripotentes localisées dans la moelle osseuse. Sous l'effet de différentes cytokines, ces cellules souches vont se différencier en précurseurs lymphoïdes ou précurseurs myéloïdes. Les précurseurs myéloïdes vont donner naissance aux cellules de la lignée phagocytaire (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules dendritiques) tandis que les précurseurs lymphoïdes vont donner naissance aux lymphocytes B, T et NK. Les cellules de la lignée myéloïde qui se retrouvent au premier rang lors d'une réponse immunitaire vont migrer par voie sanguine jusqu'aux tissus alors que les cellules de la lignée lymphoïde vont gagner les organes lymphoïdes où va avoir lieu la maturation des lymphocytes (11).

3.4.2. Thymus

Les lymphocytes T immatures (pro-thymocytes) migrent jusqu'au thymus. Là, ils vont subir une première sélection qui va permettre d'éliminer les lymphocytes capables de reconnaître spécifiquement les antigènes du soi. Ils gagnent ensuite les organes lymphoïdes secondaires où aura lieu la maturation de la réponse adaptative (11).

3.5. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires sont répartis partout dans l'organisme. On compte les amygdales, les végétations, les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer au niveau de l'intestin grêle. Ils sont reliés entre eux par le système lymphatique. C'est dans les organes lymphoïdes secondaires qu'a lieu la rencontre entre l'antigène et les lymphocytes. Les lymphocytes naïfs sont véhiculés par le sang jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires alors que les antigènes provenant du site infectieux circulent par les vaisseaux lymphatiques. Il existe deux types de Lymphocytes T : Les Lymphocytes T cytotoxique et les Lymphocytes T auxiliaires (11).

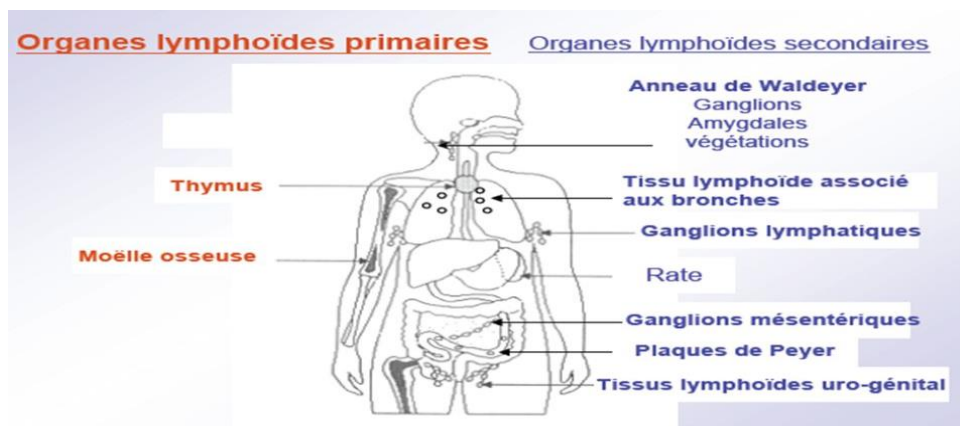


Figure 05 : Les organes lymphoïdes primaires et secondaires (10).

3.6. Lymphocytes B

Lorsqu'un lymphocyte B (LB) reconnaît un antigène, il entre en multiplication clonale : il prolifère en formant des clones de cellules toutes identiques, et portant les récepteurs leur permettant d'entrer en lutte avec le pathogène spécifique. Une partie de ces clones évolue en plasmocytes : elles perdent leurs "anticorps accrochés" qui ont servi à la reconnaissance. Car le but des plasmocytes est la fabrication intensive des anticorps. C'est la réaction de type

humorale. Quelques clones sont gardés en tant que mémoire : ils vivent longtemps et seront très vite efficaces pour se multiplier si le pathogène venait à réapparaître (13).

3.6.1. Immunoglobulines

Les anticorps sont aussi appelés Immunoglobulines (Ig). Les immunoglobulines sont des glycoprotéines capables de se lier, via le paratope, spécifiquement à un épitope. Ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène. Les anticorps ont une forme typique en Y. Ils sont formés de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères. Les extrémités du Y sont des parties dites variables. Le reste est une partie dite "constante" : elles ne varient pas ou peu d'un antigène à l'autre. Il existe 5 classes d'anticorps : IgM est constitué de cinq anticorps accrochés ensemble, IgA est formé de deux anticorps assemblés. Les autres, IgG, IgE et IgD sont sous forme d'anticorps uniques. Leurs fonctions et durées de vie sont variables (14).

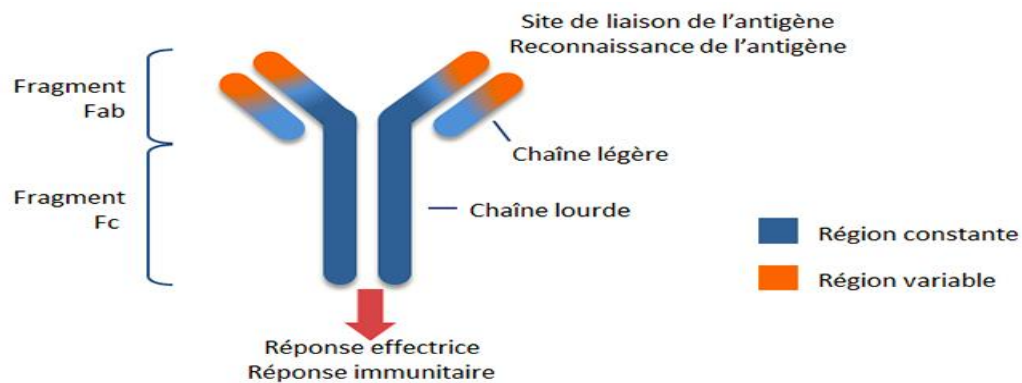


Figure 06 : Structure d'un anticorps (15).

3.7. Lymphocytes T

On distingue plusieurs types de lymphocytes T (LT) qui se distinguent par des marqueurs de surface : Les LT-CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique (LTc), s'attaquent à des cellules. C'est pour cela qu'ils font partie de ce que l'on appelle l'immunité à médiation cellulaire. Les LT-CD4 qui donneront des LT helper (LTh) qui ont un rôle central dans l'activation des deux autres lymphocytes (B et T-cytotoxiques) .quelques clones sont gardés en tant que mémoire : ils vivent longtemps et seront très vite efficaces pour se multiplier si le pathogène venait à réapparaître (16).

3.8. Cellules Natural killer

Les cellules NK sont des cellules cytotoxiques localisées dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ce sont des lymphocytes ni T ni B. Elles sont capables de tuer des cellules devenues tumorales ou des cellules infectées par des virus (17).

3.9. Cellules lymphoïdes non conventionnelles

Ces cellules appartiennent à l'immunité innée ou sont à l'interface entre immunité innée et adaptative. Les lymphocytes T γ/δ sont très proches des cellules NK, mais possèdent la particularité d'exprimer un récepteur de cellule T (TCR) reconnaissant des ligands variés différents du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (11).

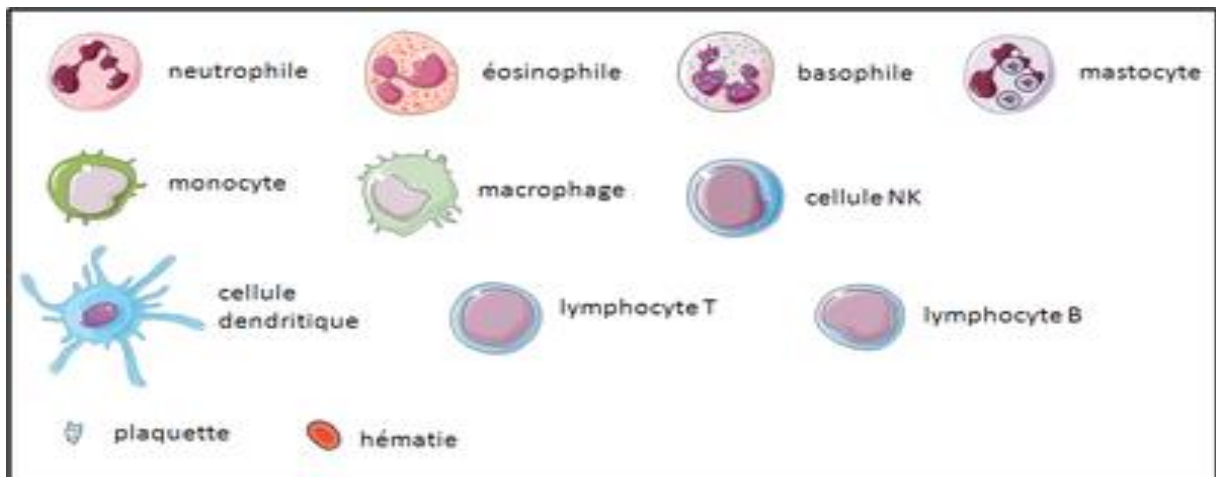


Figure 07 : Les différentes cellules immunitaires (15).

4. Libération des cytokines

L'activation du signal danger induit par les caspases inflammatoires qui déclenchent une mort de type nécrotique souvent accompagnée de la libération de cytokines qui va déclencher la réponse inflammatoire, correspondant à la sécrétion de facteurs solubles qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation (18).

4.1. Cytokines pro inflammatoires

4.1.1. Histamine

L'histamine est une amine vasoactive produite de dégradation de la fibrine, stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Elle est libérée au niveau de la peau, de l'intestin, du foie et des bronches lors du conflit antigène–anticorps ou sous l'effet de médicaments (morphine), des venins, des toxines, des agents endogènes (kinines), des radiations, lors de brûlures ou de manifestations inflammatoires. L'histamine est un puissant vasodilatateur, qui, en outre, augmente la perméabilité capillaire ; elle provoque une bronchoconstriction, active les cellules inflammatoires, stimule les sécrétions gastriques et exerce selon les cas des effets inhibiteurs ou stimulants sur le système nerveux central ou périphérique (19).

4.1.2. Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)

Le TNF- α est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection en induisant la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation, et agit également au niveau de l'endothélium stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines par les cellules endothéliales permettant le recrutement des leucocytes sanguins (neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou les NK) vers le foyer inflammatoire. Le TNF α active aussi les systèmes microbicides des phagocytes et est mitogène pour les lymphocytes T et B. Enfin, le TNF α active la production de facteurs de croissance, qui seront indispensables à la réparation du tissu endommagé (20).

4.1.3. Chimiokines

Les chimiokines sont de toutes petites cytokines impliquées dans la migration cellulaire, dont la plupart sont produites lors d'une réponse inflammatoire et qui ont pour rôle d'activer les cellules immunitaires, ainsi que de les recruter au site de l'inflammation. Parmi elles on compte l'interleukine -8 (IL-8) qui recrute les polynucléaires neutrophiles (21).

4.1.4. Interleukines

a) Interleukine -1

L'interleukine (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau de l'hypothalamus qui contrôlent la température corporelle lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandine qui sera à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aiguë de l'inflammation. Comme le $TNF\alpha$, l'IL-1 stimule l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire favorisant ainsi la migration des leucocytes circulants vers le site enflammé. Le $TNF\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6 sont les principales cytokines de l'inflammation (20).

b) Interleukine -6

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les phagocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules endothéliales. L'interleukine -6 est produite sur le site de l'inflammation et joue un rôle clé dans la réponse de phase aiguë telle que définie par une variété de caractéristiques cliniques et biologiques telles que la production de protéines de phase aiguë. L'IL-6 en combinaison avec son récepteur soluble $sIL-6R\alpha$, dicte la transition d'une inflammation aiguë à une inflammation chronique en modifiant la nature de l'infiltrat leucocytaire (des neutrophiles polymorphonucléaires aux monocytes / macrophages). De plus, IL-6 exerce des effets stimulants sur les cellules T et B, favorisant ainsi les réponses inflammatoires chroniques (22).

4.1.5. Interférons

Les interférons sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection virale, une infection bactérienne, une infection parasitaire ou à la présence de cellule tumorales. On distingue deux groupes d'interférons suivant les récepteurs qu'ils activent : les interférons α et interférons β et jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée. Ils sont produits par les cellules du système immunitaire mais également par un grand nombre d'autres cellules (cellules épithéliales). Les interférons γ sont produits uniquement par les cellules immunitaires (LB, LT, cellules NK) lors de la réaction immunitaire adaptative. Ils ont différents rôles plus ou moins direct au sein de l'organisme, protection contre les infections virales, stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages, stimulation de la maturation des LT et LB, augmentation de l'expression des molécules des complexes majeurs

d'histocompatibilités I et II par les macrophages, activation des polynucléaires neutrophiles et des cellules NK (23).

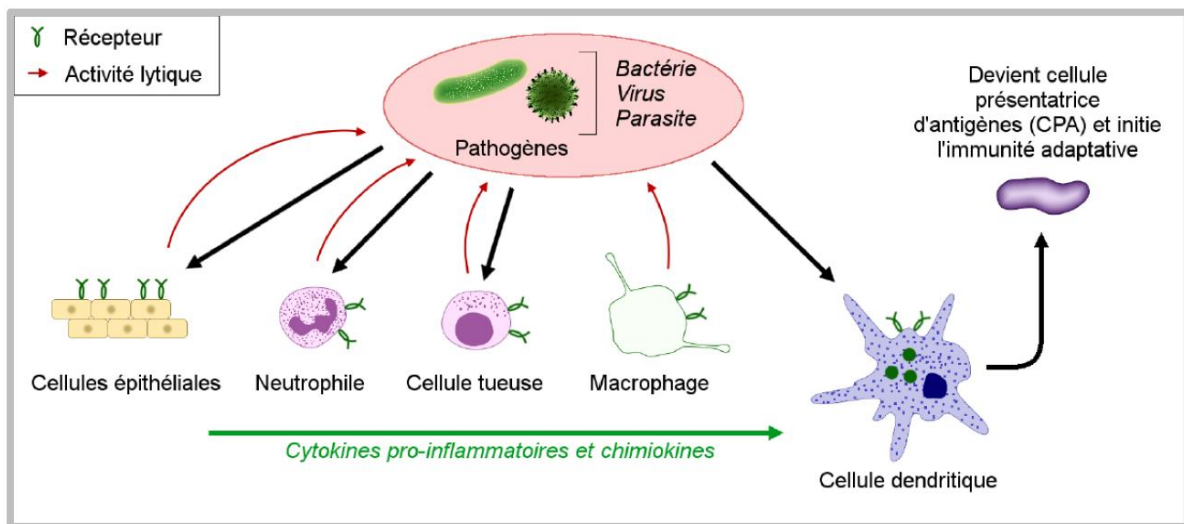


Figure 08 : Production des cytokines pro-inflammatoires (24).

4.1.6. Système du complément

Le système du complément comprend en fait plus de 20 protéines sériques différentes, produites par divers types cellulaires comme les hépatocytes, les macrophages et les cellules épithéliales intestinales (19). Le complément, une fois activé, joue un rôle important dans l'induction de l'inflammation. Ce système fait partie de l'immunité innée et son activation repose sur des interactions physico-chimiques. Comme son nom l'indique de compléter les réactions immunes et inflammatoires. L'activation de ce système peut se faire par 3 voies (voie classique, voie des lectines et voie alternative), s'activant selon une réaction en cascade déclenchée soit par la fixation d'un complexe Ag-Ac sur la fraction C1, soit par des substances variées (endotoxines, lyse cellulaire, enzymes lysosomiales libérées par les polynucléaires) et aboutissant au complexe d'attaque membranaire capable de lyser les agents microbiens (20).

Tableau 02: Les Protéines du système du complément (25).

Voie classique	Voie des lectines	Voie alterne	Voie lytique
Protéines activatrices: C1qrs, C2, C3, C4 Protéines régulatrices: C1-INH, C4-BP.	Mannose binding protein (MBP), mannose-associated serine protease (MASP, MASP2).	C3, Facteurs B & D, Properdine (P) Facteurs I & H, decay accelerating factor (DAF), Récepteurs du complément 1 (CR1), etc...	C5, C6, C7, C8, C9 Protéine S.

Tableau 03 : Activités biologiques des produits de la voie classique du complément(25).

Composant	Activité biologique
C2b	Prokinine : clivé par la plasmine pour produire les kinines ; conduit à la formation d'œdème.
C3a	Anaphylotoxine : peut activer la dégranulation des basophiles et des mastocytes, conduisant à une augmentation de la perméabilité vasculaire et à la contraction des muscles lisses. Ces évènements peuvent entraîner une réaction anaphylactique.
C3b	Opsonine : favorise la phagocytose par liaison aux récepteurs du complément. Active les phagocytes.
C4a	Anaphylotoxine (plus faible que C3a).
C4b	Opsonine : favorise la phagocytose par liaison aux récepteurs du complément.

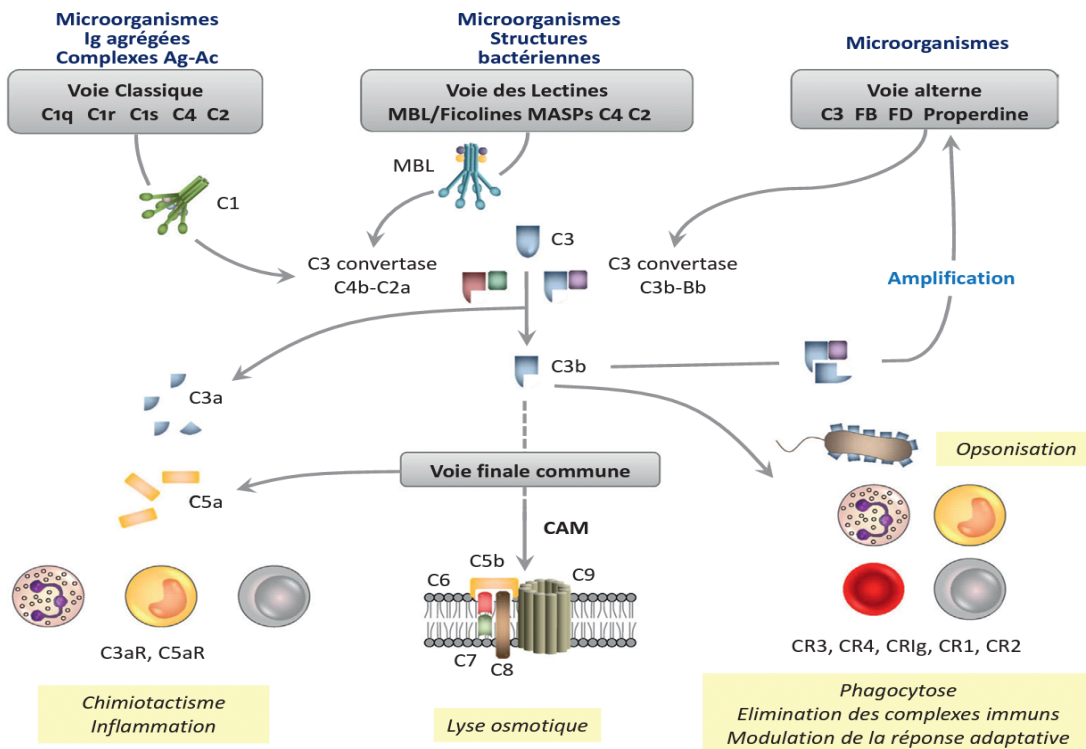


Figure 09 : Activation et fonction de système de complément (20).

4.2. Cytokines anti-inflammatoires

4.2.1. Interleukine -10

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire, jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique (26).

4.2.2. Interleukine -4

L'IL-4 est une glycoprotéine sécrétée par un nombre restreint de cellules dont les lymphocytes T et les basophiles. Elle agit en se fixant sur un récepteur de haute affinité présent en faible nombre sur de très nombreux types cellulaires comme les lymphocytes B et T, les granulocytes basophiles, éosinophiles et neutrophiles, les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Les effets biologiques de l'IL-4 dépendent de l'état d'activation de la cellule cible, de l'environnement cellulaire et des autres cytokines. De manière indirecte, l'IL-4 peut moduler la production de cytokines des lymphocytes T et B, des macrophages et des fibroblastes. Elle joue un rôle majeur dans l'induction de la production d'IgE en induisant la commutation isotypique des cellules B vierges, phénomène bloqué par les interférons. L'IL-4 est un agent antitumoral et anti-inflammatoire (27).

4.2.3. Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β)

Le TGF bêta est sécrété sous une forme inactive dans la matrice extra cellulaire(MEC) ou à la surface des cellules. Activé, il stimule la biosynthèse de l'ensemble des constituants de la MEC : stimule la prolifération et différenciation des fibroblastes et myofibroblastes, stimule la transcription des gènes de protéines de la MEC et stabilise leur ARNm. Il diminue la dégradation de la MEC : inhibe la sécrétion des collagénases et augmente celle des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases. Il facilite le dépôt des constituants de la MEC. Sa synthèse est ubiquitaire dans tout l'organisme. La régulation de son activité biologique est très complexe et intervient à de multiples niveaux. L'activité biologique est très diverse suivant l'organe ou le tissu considéré et peut même être contradictoire suivant les systèmes biologiques étudiés, notamment in vitro. Au vu de cette multifonctionnalité, le TGF- β a été impliqué dans pratiquement tous les grands processus physiopathologiques : inflammation, cicatrisation, carcinogénèse, dégénérescence et sénescence (28).

5. Phagocytose & l'opsonisation

La phagocytose est un phénomène induit se réalise en différentes étapes : L'opsonisation (non obligatoire) correspond à l'attache des opsonines tout autour de la bactérie. Le chimiotactisme permet d'attirer les macrophages vers la bactérie opsonisée, et ceci grâce aux chimiokines. La phase d'adhérence correspond à la reconnaissance spécifique des opsonines présentes à la surface de la bactérie par des récepteurs de la membrane plasmique des macrophages. Cette phase déclenche la phagocytose proprement dite. La phase rhéologique correspond à la formation de prolongements cytoplasmiques que l'on appelle des pseudopodes enveloppent entièrement la bactérie. Il y a ainsi formation d'une vacuole dans laquelle se trouve la bactérie ; on appelle cette vacuole le phagosome. La phase de destruction correspond à la digestion de la bactérie par fusion du phagosome avec des lysosomes, formant ainsi le phago-lysosome. La digestion sera réalisée par différents mécanismes : acidification, hydrolysatation par des enzymes hydrolytiques (lysozyme, protéase), production de dérivés toxique de l'oxygène (ions superoxydes), production de dérivés nitrés (29).

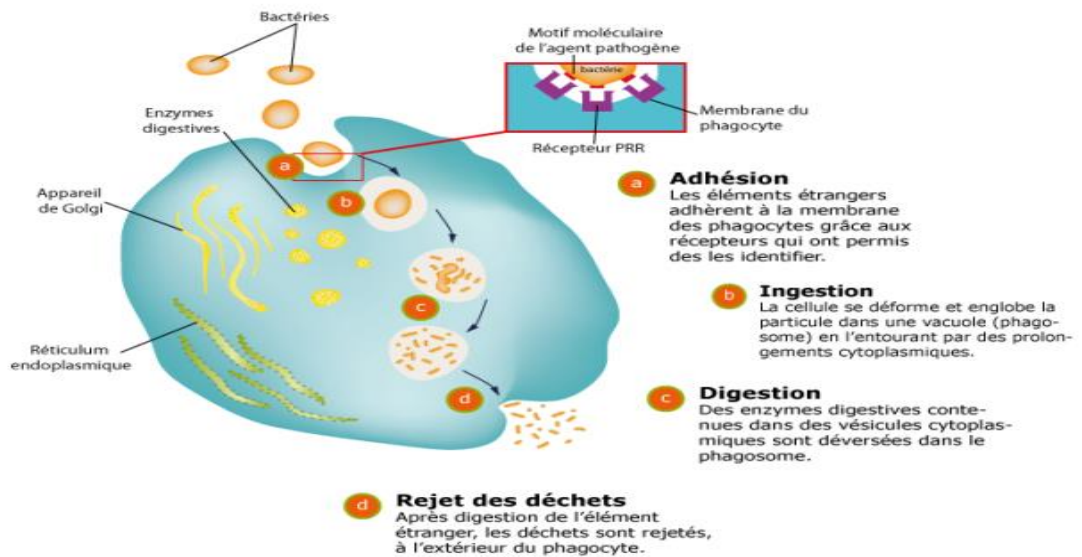


Figure 10 : Déroulement de la phagocytose (24).

6. Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève, peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires. Les molécules d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion (8).

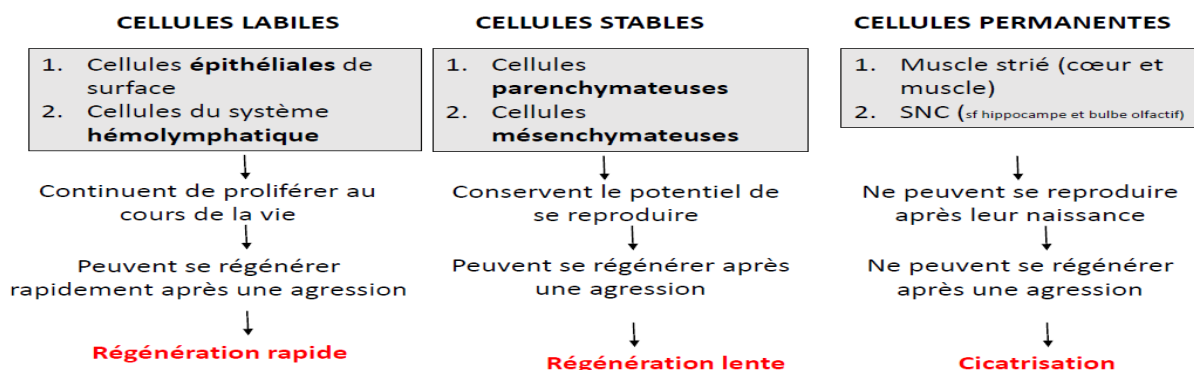


Figure 11 : Les cellules et la pouvoir de régénération (4)

CHAPITRE 02

1. Généralité

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies qui correspondent à une inflammation chronique du système digestif principalement de l'intestin évoluant par poussées inflammatoires de durées variables (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique). Ces pathologies regroupent deux entités principales, la maladie de Crohn (MC) d'une part et la rectocolite hémorragique (RCH) d'autre part, diagnostiquées en fonction de l'observation chez le patient de critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques précis. Pour 15 % des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et on parle alors de colite indéterminée (30).

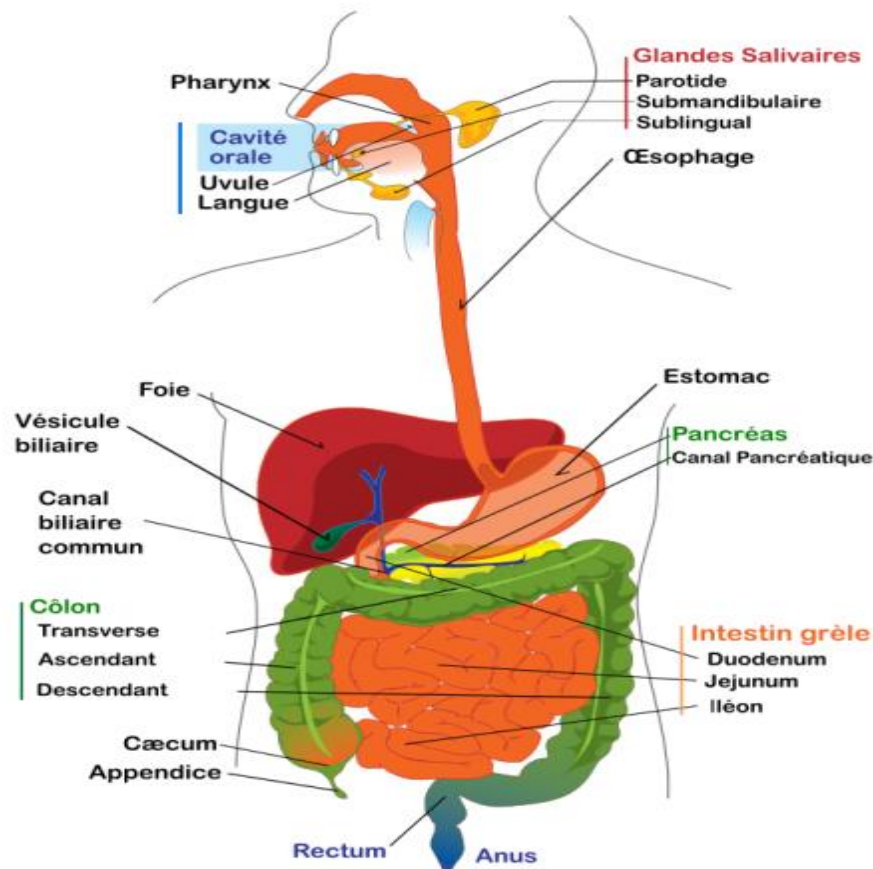


Figure12 : Anatomie du système digestif (31).

2. Physiopathologie inflammatoire de l'intestin

2.1. Situation au niveau d'une paroi intestinale saine

La muqueuse intestinale est caractérisée par une défense immunitaire innée importante afin de préserver son intégrité. En plus de systèmes de barrières limitant l'invasion bactérienne, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue), situés dans la lamina propria sous forme diffuse ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés. Leur fonction principale est la discrimination entre les antigènes commensaux, et les antigènes pathogènes afin d'assurer une réponse immune rapide et efficace (30).

L'épithélium intestinal constitue de différentes manières une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes de la lumière intestinale. Des peptides antimicrobiens sont synthétisés dans le mucus par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et leurs propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées. Ensuite, la présence de jonctions serrées intercellulaires entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses. Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées. La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) en nombre important pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne. L'action conjointe de ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée (30).

2.2. Situation au niveau d'une paroi intestinale enflammée

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Plusieurs facteurs contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries protectrices qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries délétères. Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs

provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria. Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients. D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β . Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci (30).

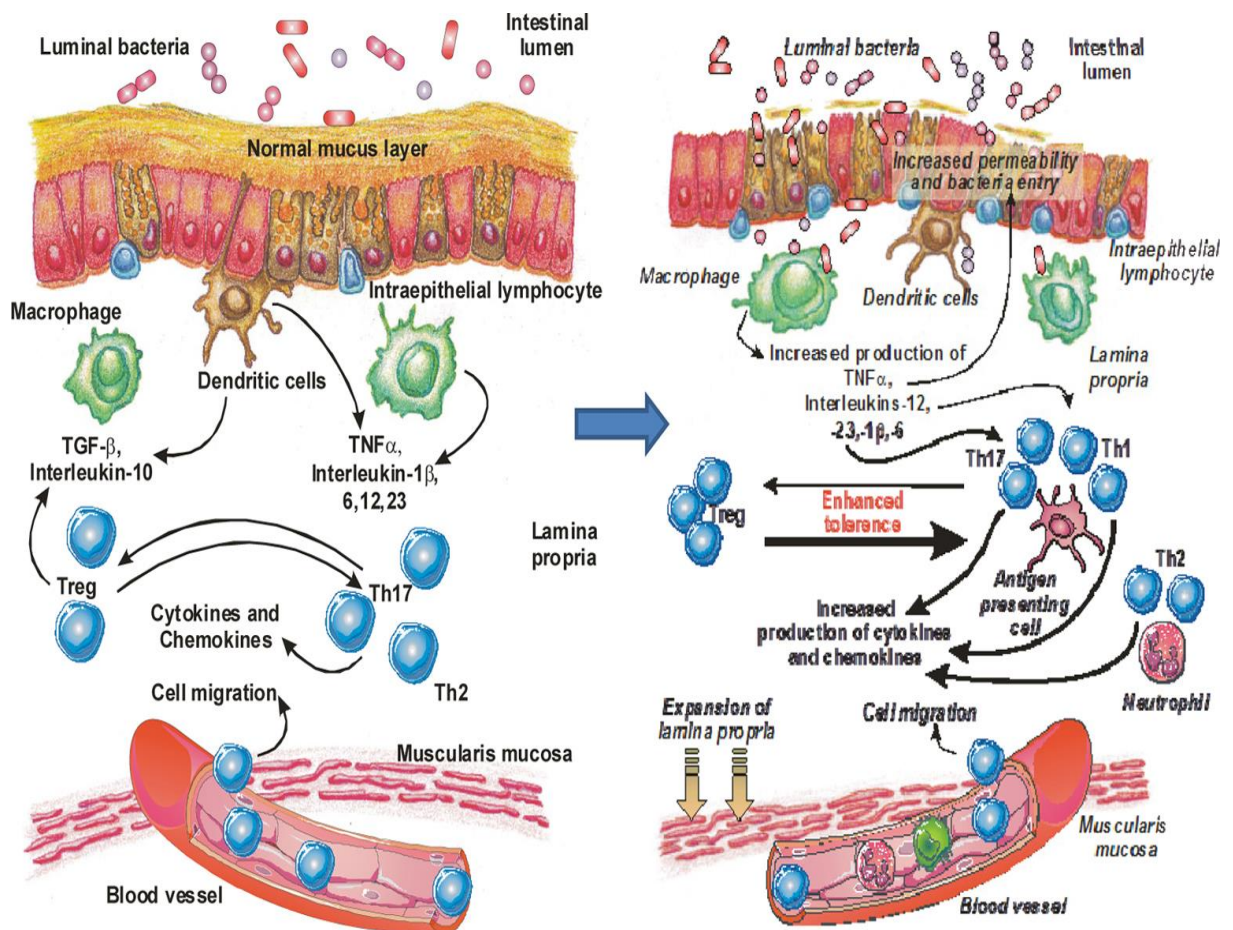


Figure 13 : Réponses immunes digestives d'un individu sain et d'un patient avec inflammation chronique intestinale (32).

3. Epidémiologie

3.1. Zones de haute prévalence

Les états unis (USA), Royaume uni (UK), Europe du Nord. RCH : fort accroissement jusqu'aux années 1970 puis stabilisation MC : stabilisation depuis les années 1980-1990 Canada USA Europe MC : USA (Olmsted country) Canada (Mannitoba) Europe. (33). Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans mais peuvent survenir à tout âge ; 15 % des cas concernent des enfants. Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés et notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants. Il y a actuellement 200 000 cas nouveaux par an (34).

3.2. Zones de prévalence intermédiaire ou faible Europe du sud

RCH : Séoul ; Palestine ; MC: Croatie ; Palestine ; Japon (33).

3.3. Zones de faible prévalence Évolution variable

L'Afrique (Algérie). (33)

L'épidémiologie des MICI avec les premières données permet d'individualiser le profil évolutif général de l'épidémiologie des MICI. Leur incidence semble d'abord basse; puis à mesure que ces pays «s'occidentalisent» ou s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement, la RCH apparaît dans un premier temps alors que l'incidence de la MC reste basse. Enfin, dans un second temps, 10 à 15 ans plus tard, la MC émerge à son tour pour finalement rejoindre l'incidence de la RCH voire la dépasser (35).

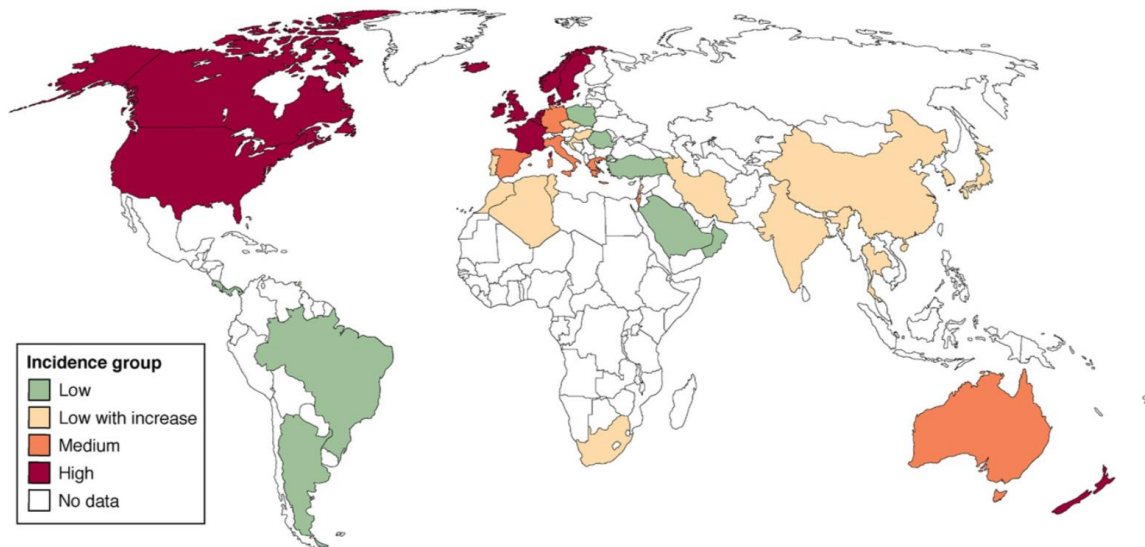


Figure 14 : La carte globale de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (36).

4. Facteurs de risques

4.1. Facteurs immunologiques

Des anomalies du profil immunologique, tant cytokinique, que de la composition des sous-populations de lymphocytes, ont été décrites de longue date au cours des MICI. Ces constatations anciennes ont été à l'origine de l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Il avait été suggéré que la MC se définissait par un profil cytokinique Th1, alors que la RCH était associée à un profil plutôt Th2 (37).

Les cellules dendritiques sont les cellules clé qui permettent d'orienter le profil des réponses immunes. Les anomalies de réponses observées dans les MICI laissent supposer une dysfonction de ces cellules dendritiques (38). Cependant, à l'heure actuelle, leur étude fonctionnelle dans les MICI n'a pas été poussée, ce qui représente une piste de recherche importante. Cependant, une autre anomalie immunitaire commune aux MICI a été récemment identifiée. Il s'agit de l'expression anormale et accrue d'intégrines par l'endothélium vasculaire intestinal, permettant de recruter les cellules immunes circulantes à tropisme intestinal. Même si l'origine de ces dérégulations n'est pour l'heure pas connue, les traitements par anti intégrines sont déjà utilisés avec succès (39).

4.2. Facteurs génétiques

L'existence d'antécédents familiaux de MICI est un facteur de risque bien établi. Les études génétiques de patients atteints de MICI montrent qu'il s'agit de maladies polygénétiques impliquant près de 100 gènes. Les gènes de susceptibilité aux MICI sont nombreux, le gène NOD2 étant un des premiers gènes retrouvés associés fortement à la MC. Un variant du gène est présent chez 30 % à 50 % des malades et 20 % des sujets sains. Une ou deux mutations sur ce gène peuvent multiplier par 40 le risque de développer la maladie (33).

4.3. Facteurs environnementaux

Mais le fait que cette maladie se développe dans les pays industrialisés fait largement suspecter le rôle de l'environnement. Les MICI apparaissent peu à peu dans les pays émergents et le suivi de migrants montre que le risque de développer la maladie rejoint celui de la population parmi laquelle ils vivent. Pollution, alimentation, hygiène, toutes les pistes sont ouvertes même si aucune étude ne permet à ce jour d'incriminer l'une ou l'autre (33).

On retient le rôle délétère du tabagisme actif dans la MC. Dans la RCH, le tabagisme diminue par contre le risque d'apparition et la sévérité de la maladie. Le risque d'hospitalisation et de chirurgie est aussi accentué. L'antécédent d'appendicectomie et réalisée avant 20 ans protège du risque de RCH et en diminue la sévérité. Le lien entre alimentation et MICI n'est pas clairement identifié, mais l'alimentation modifie la composition du microbiote intestinal, un régime riche en protéines animales et en acides gras est associé à un risque augmenté de MICI. De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention de facteurs microbiens dans l'initiation ou la persistance des lésions (flore intestinale endogène ou autres agents infectieux : *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia pseudo-tuberculosis*, les mycobactéries atypiques et *Escherichia Coli* adhérent-invasif). L'exposition solaire semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la MC. L'association avec la RCH est moins nette mais des études sont en cours. L'intérêt d'une supplémentation orale en vitamine D3 est suggéré au cours de la MC. Le rôle du stress reste controversé. Enfin, les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les oestroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque des MICI (35).

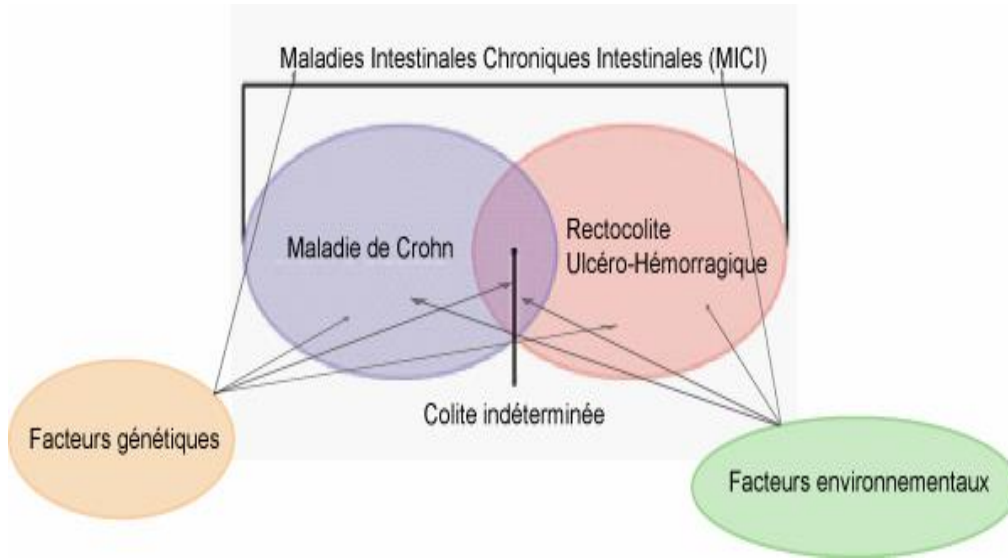


Figure 15 : Modèle de la pathogénie des MICI (10).

5. MICI et dysbiose

Le microbiote intestinal, autrefois appelé microflore intestinale, est l'ensemble des bactéries, virus, champignons qui vivent dans le tube digestif (40). Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans de nombreuses fonctions physiologiques du tractus gastrointestinal. Chez les individus en bonne santé, la composition du microbiote intestinal est très diverse, mais les souches bactériennes protectrices y sont supérieures en nombre 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. La rupture de l'équilibre, appelée dysbiose, est associée à de nombreuses pathologies : diarrhée, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le nombre de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte, par exemple celles productrices de butyrate telles que *Faecalibacterium*, *Roseburia* ou *Eubacterium*, est diminué. Les conséquences sont néfastes car ces bactéries renforcent la barrière intestinale et le système immunitaire et aident à lutter contre les pathogènes. Dans le même temps, la proportion de micro-organismes délétères augmente, avec notamment des bactéries productrices de lipopolysaccharide, une endotoxine pro-inflammatoire ainsi que des microorganismes qui résistent à l'oxygène et peuvent ainsi atteindre et endommager les cellules épithéliales qui tapissent la muqueuse. Ces cellules, qui prolifèrent dans les situations de dysbiose, ont également une capacité accrue à produire du sulfure d'hydrogène, toxique pour les cellules épithéliales. Les causes des dysbioses sont

multiples mais l'hygiène moderne et le recours fréquent aux antibiotiques est l'une des plus importantes (41).

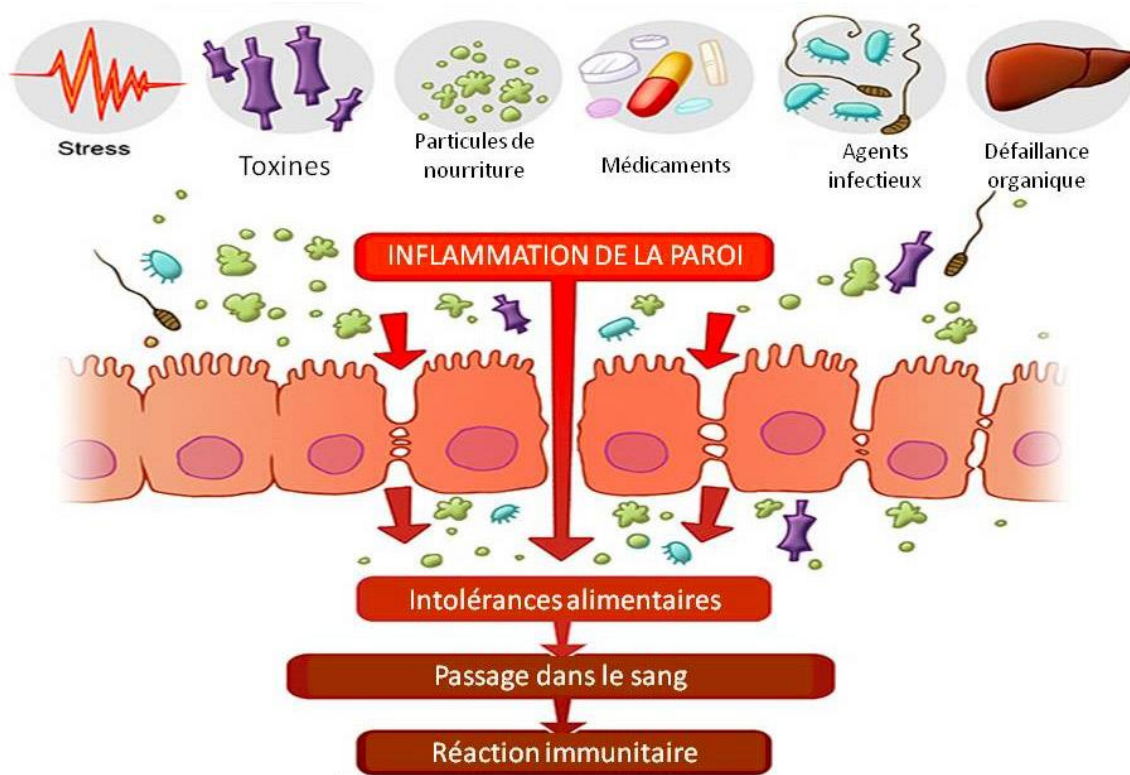


Figure 16 : De la dysbiose à l'hyperperméabilité intestinale et ses conséquences (42).

6. Recto colite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, au même titre que la maladie de Crohn (MC). La RCH n'atteint que le rectum et le colon, La RCH évolue le plus souvent par poussées, et associe des douleurs abdominales, de la diarrhée, avec émission de glaires et de sang par l'anus (d'où le nom de la maladie) et une fatigue importante (43).

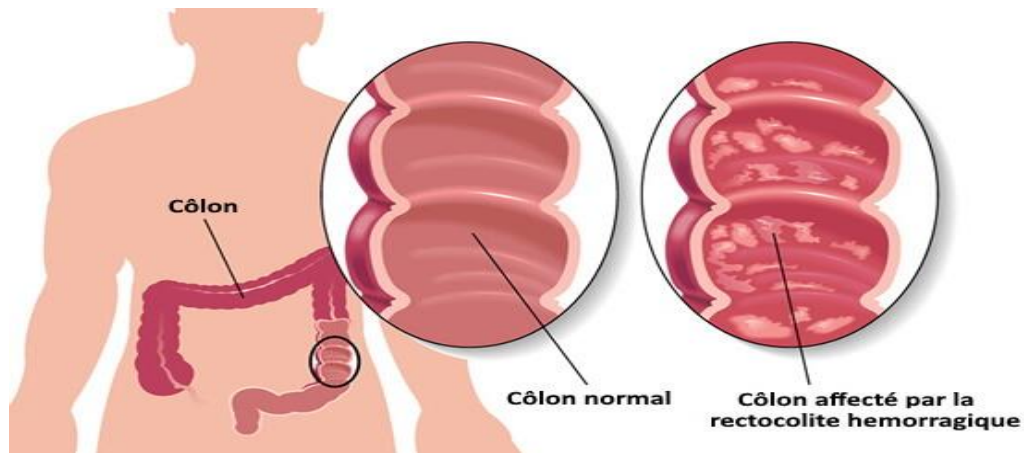


Figure 17 : colite normale et colite ulcéreuse (42).

6.1. Anomalies immunes de la rectocolite hémorragique (RCH)

Les données épidémiologiques suggèrent que la RCH est fortement environnementale, liée au mode de vie occidental. L'identification des mécanismes épithéliaux expliquant cette susceptibilité reste encore à découvrir, mais ne semble pas être directement d'origine immunologique. Ainsi, il n'a pas été identifié dans la RCH d'anomalies directes de l'autophagie. Les cellules caliciformes (produisant le mucus), sont également capables de présenter des antigènes alimentaires aux cellules dendritiques, et donc influencent les réponses immunitaires (44). En cas de dysfonction de ces cellules, ce qui est décrit dans la RCH, on peut imaginer qu'elles puissent produire, ou favoriser des réponses inflammatoires. Plusieurs équipes ont identifié une fonction biologique altérée dans la RCH, grâce à différents modèles murins et à des études chez l'homme. Il s'agit du système réticulo-endothélial (SRE). Ce système biologique complexe permet aux cellules de s'adapter à leur environnement, de réguler leur production protéique et de produire des réponses inflammatoires et/ou apoptotiques en cas d'agression. En cas d'anomalies de régulation, l'épithélium colique devient susceptible à produire des réponses inflammatoires spontanées ou en réponse à des stimuli environnementaux (45). Plusieurs modèles animaux caractérisés par des anomalies du SRE ont développés des colites, de phénotype proche de celui de la RCH (46). Il est également notable, que le tabac, facteur protecteur majeur de la RCH, est capable de restaurer une régulation homéostatique en cas de SRE dysfonctionnel et de réduire

les réponses inflammatoires. Cependant il existe probablement d'autres anomalies épithéliales/immunes qui restent à identifier. Cependant, le schéma complet des dérégulations immunes observées dans la RCH reste largement méconnu. Sur le plan cellulaire, en dehors de l'épithélium qui joue probablement un rôle immunologique majeur, le polynucléaire neutrophile, semble une cellule clé dans les phases aiguës et les poussées de la maladie. Pour l'heure, aucune stratégie thérapeutique ciblant spécifiquement l'une ou l'autre de ces cellules clés, n'a été mise au point (32).

6.2. Manifestations digestives

Elle débute le plus souvent au niveau de rectum et s'étend de manière continue à l'ensemble du côlon et on retrouve une inflammation de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Le début de la maladie peut être insidieux et se caractérisé par des émissions de selle glairo-sanglante afécale, qui s'accompagne souvent de douleurs abdominales, de faux besoins, de ténésme, d'épreinte et parfois d'une constipation. L'état général est souvent conservé et l'examen clinique est sans particularité en dehors du toucher rectal qui perçoit une muqueuse granité et ramène du sang. Le début peut être également brutal et sévère avec des émissions glairosanglantes très fréquentes, associée à des violentes douleurs abdominales, fièvre, altération de l'état général, tachycardie. A l'examen l'abdomen est diffusément douloureux et au toucher rectal, on peut percevoir une muqueuse ulcérée. Souvent des nausées, une anorexie, vomissements, amaigrissement sont associés à la fièvre (47).

6.3. Complication

Les MICI évoluent par poussées, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La durée des poussées et rémissions est variable d'un patient à l'autre. Les complications dans la RCH sont caractérisées par la colectasie ou le mégacôlon toxique qui se voit au cours des poussées grave de la maladie, la perforation colique qui se manifeste par un tableau de péritonite avec pneumopéritoine, elle constitue une urgence chirurgicale avec l'hémorragie profuse. Le risque de cancer colorectal est augmenté en cas de pancolite évoluant depuis plus de dix ans (48).

6.4. Autres maladies coliques

6.4.1. Colites infectieuses

Les colites infectieuses en particulier à *Shigella*, *Salmonella*, *Entamoeba*, *Giardia* ou *Campylobacter* peuvent se présenter selon le même tableau qu'une possible RCH, mais n'ont généralement pas une évolution chronique. La rectoscopie permet l'écouvillonnage rectal et des biopsies à visée histologique, bactériologique et parfois parasitaire doivent être pratiquées.

Dans les colites infectieuses, les biopsies ne montrent quasiment jamais de distorsion de l'architecture glandulaire ou d'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire. En revanche, la présence d'un infiltrat superficiel riche en polynucléaires et parfois l'abcès cryptique, est pour certains très évocatrice de colite infectieuse (49).

6.4.2. Colite ischémique

Elle survient dans la majorité des cas chez des sujets âgés de plus de 60 ans. La cause exacte n'est pas décelée chez plus de 75 % des patients mais un terrain ischémique peut être présent. L'aspect endoscopique précoce est celui d'une muqueuse de couleur bleu foncé, violacé, œdémateuse et hémorragique. Il existe une nette démarcation entre la zone malade et la zone saine. Les biopsies sont aspécifiques mais peuvent être utiles au diagnostic lorsqu'elles révèlent un aspect de « nécrose de coagulation » avec disparition des glandes. Une colite ischémique chez un jeune incite à rechercher des troubles de la coagulation. La survenue des colites ischémiques est favorisée par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et peut-être d'oestrogénostatifs. Les AINS peuvent déclencher des colites aiguës et réactiver les MICI (50).

6.4.3. Autres colites

Les colites pseudomembraneuses sont souvent secondaires à la prise d'antibiotiques et facilement identifiables à l'endoscopie par leurs plaques jaunâtres, surélevées, siégeant sur une muqueuse peu fragile. En endoscopie, les lésions sont segmentaires, le plus souvent coliques droites, d'évolution spontanément favorable en moins de 1 semaine après l'arrêt de l'antibiotique. La colite collagène est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence d'un dépôt épais de collagène dans la muqueuse colique. Endoscopiquement, la muqueuse apparaît légèrement inflammatoire et le plus souvent tout à fait normale. D'autres

maladies plus rares comme l'ulcère solitaire vrai du côlon, qui se présente comme une ulcération très creusante, hémorragique et totalement isolée, et dans le rectum (51).

7. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie chronique, caractérisée par une inflammation intermittente ou continue de tout le tube digestif mais le plus souvent de l'iléon terminal et du côlon. Cette inflammation peut s'accompagner de manifestations extra-intestinales. On retrouve, lors de cette maladie, des périodes de crises suivies de périodes de rémissions plus ou moins longues. Elle peut survenir à tout âge mais débute généralement chez l'adulte jeune, entre 20 et 30 ans (52). Elle est classée, avec la rectocolite hémorragique, parmi les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). Sa physiopathologie est complexe car l'inflammation intestinale serait le résultat d'une activation inappropriée de l'immunité dans un contexte environnemental et génétique prédisposé. Il s'agit donc d'une maladie cryptogénétique (53).

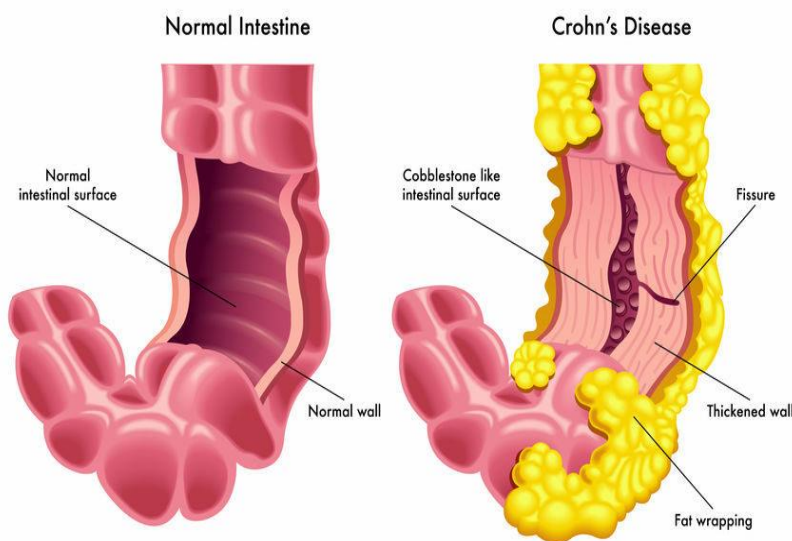


Figure 18 : L'intestin normal et intestin enflammé (10).

7.1. Anomalies immunes de la maladie de Crohn (MC)

Des dysfonctions ont été observées à tous les niveaux de l'organisation des défenses immunes intestinales au cours de la MC. L'intégrité de la barrière est altérée avec un excès de perméabilité intestinale, dont les mécanismes sont mal compris. Un trait caractéristique de la

MC est le déficit en défensines, et la dysfonction des cellules de Paneth (54). La cause de ces anomalies est mal connue et probablement multifactorielle. Cependant des études mécanistiques ont montré que plusieurs mutations génétiques identifiées dans la MC, et touchant des fonctions biologiques différentes (NOD2, autophagie, stress du réticulum endoplasmique, etc.). L'essor des études génétiques à large échelle, a permis actuellement d'identifier près de 170 gènes ou polymorphismes de susceptibilité des MICI (55).

7.1.1. Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)/Caspase recruitment domain-containing protein 15 (CARD15)

Parmi eux, certains pointent des fonctions biologiques spécifiquement associées à la MC. Ces fonctions, NOD2, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique (SRE), interviennent dans l'immunité innée et adaptative, de façon non exclusive, mais parfois convergente (46). Ainsi les mutations du gène NOD2, fortement associées à la MC iléale, ont été associées à une moindre capacité de l'intestin à lutter contre des bactéries. NOD2 sauvage a pour ligand le muramyl-dipeptide (MDP), qui est un fragment de paroi bactérienne. L'engagement du MDP avec NOD2, dont l'expression est intracellulaire, déclenche une réaction inflammatoire NOD2 est exprimé principalement par les cellules immunes, mais aussi par les cellules épithéliales de l'intestin. Ainsi, les mutations de NOD2, observées dans la MC, bloquent ces réponses en cas de translocation de bactéries, et suggèrent donc une relative immunodépression primitive de la barrière digestive. En dehors de cette dysfonction, NOD2 est également impliqué dans la régulation fine d'autres fonctions, essentielles pour le maintien de l'homéostasie intestinale (57). NOD2 pourrait participer à la production de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire d'intérêt majeur pour l'intestin. NOD2 intervient également dans la régulation de l'autophagie, qui est une des fonctions clés, dont l'altération est suggérée par les études génétiques (58).

D'autres anomalies impliquant l'immunité innée, ont été identifiées comme CARD9, impliqué dans la reconnaissance des levures, ou encore l'inflammasome. La synthèse de ces observations permet de suggérer qu'il existe une certaine « immunodépression » de la barrière intestinale dans la MC. Cette dysfonction qui semble précoce, et préexister aux lésions inflammatoires pures, ne sont pas corrigées par les traitements actuels, qui sont majoritairement anti-inflammatoires (59).

7.1.2. Autophagie

L'autophagie est une fonction quasi-ubiquitaire, qui permet aux cellules de recycler ou dégrader des composants intracellulaire, en générant des vacuoles intracellulaires les conduisant vers une dégradation par les lysosomes. Cette fonction est importante pour l'immunité innée, car elle permet la dégradation des pathogènes intracellulaires et la présentation des antigènes au système immunitaire adaptatif. Des modèles animaux chez lesquels l'autophagie était altérée génétiquement, ont montré qu'il existait une moindre résistance aux infections digestives, un excès des réponses inflammatoires intestinales et des anomalies fonctionnelles des cellules de Paneth (60).

7.2. Manifestations digestives

La MC peut toucher tous les segments du tube digestifs de la bouche à l'anus. Les symptômes sont variables et dépendent de la localisation et de l'étendue de l'atteinte. Dans sa forme typique, le début est lent et insidieux. On retrouve des diarrhées épisodiques et des vagues douleurs abdominales qui résument la symptomatologie pendant des mois ou des années. Lorsque la maladie est bien installée, la diarrhée, d'intensité moyenne, rarement sanglante est le symptôme principal (61). La MC peut aussi se révéler par des épigastralgies, des nausées, vomissements postprandiaux précoces ou tardifs et une dyspepsie. On peut également retrouver une dysphagie, une odynophagie, ou un pyrosis, en cas d'atteinte œsophagienne. Ces signes sont souvent associés à des manifestations générales à types de fièvre, d'amaigrissement, d'asthénie, d'anorexie, et on note chez l'enfant un retard staturo-pondéral (62).

7.3. Complications

Les complications dans la maladie de Crohn font la gravité de la maladie et peuvent résulter soit de l'épaississement pariétal par l'inflammation et la sclérose (sténose, compression d'organes de voisinage), soit du caractère pénétrant des ulcérations (fistules, abcès, perforation). Ces complications sont habituellement des indications chirurgicales. La maladie de Crohn à localisation colique augmente également le risque de cancer colique (47).

Tableau 04 : Différentes complications des MICI (47).

Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
<ul style="list-style-type: none">• Fistules, abcès, fissures anales• Sténoses (occlusion intestinale)• Hémorragie digestive• Carcinome colique	<ul style="list-style-type: none">• Colectasie ou le mégacôlon toxique• Perforation colique• Hémorragie digestive• Ccarcinome colorectal

8. Manifestations extra-digestives des MICI

Les manifestations extra-digestives (MED) des MICI sont fréquentes, elles peuvent précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations digestives posant alors un problème de diagnostic. Elles sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées, hépatobiliaires et hématologiques. Ils font historiquement référence aux manifestations immunologiques qui touchent les articulations, le rachis, les yeux, la peau et le tractus hépatobiliaire. Le mécanisme responsable des manifestations extradigestives (MED) reste mystérieux (63). Dans tous les cas elles témoignent que les MICI ne sont pas une maladie purement digestive mais une maladie inflammatoire dans le déclenchement de laquelle interviennent des facteurs génétiques et environnementaux dont la cible essentielle est le tube digestif mais qui touche l'ensemble de l'organisme (64).

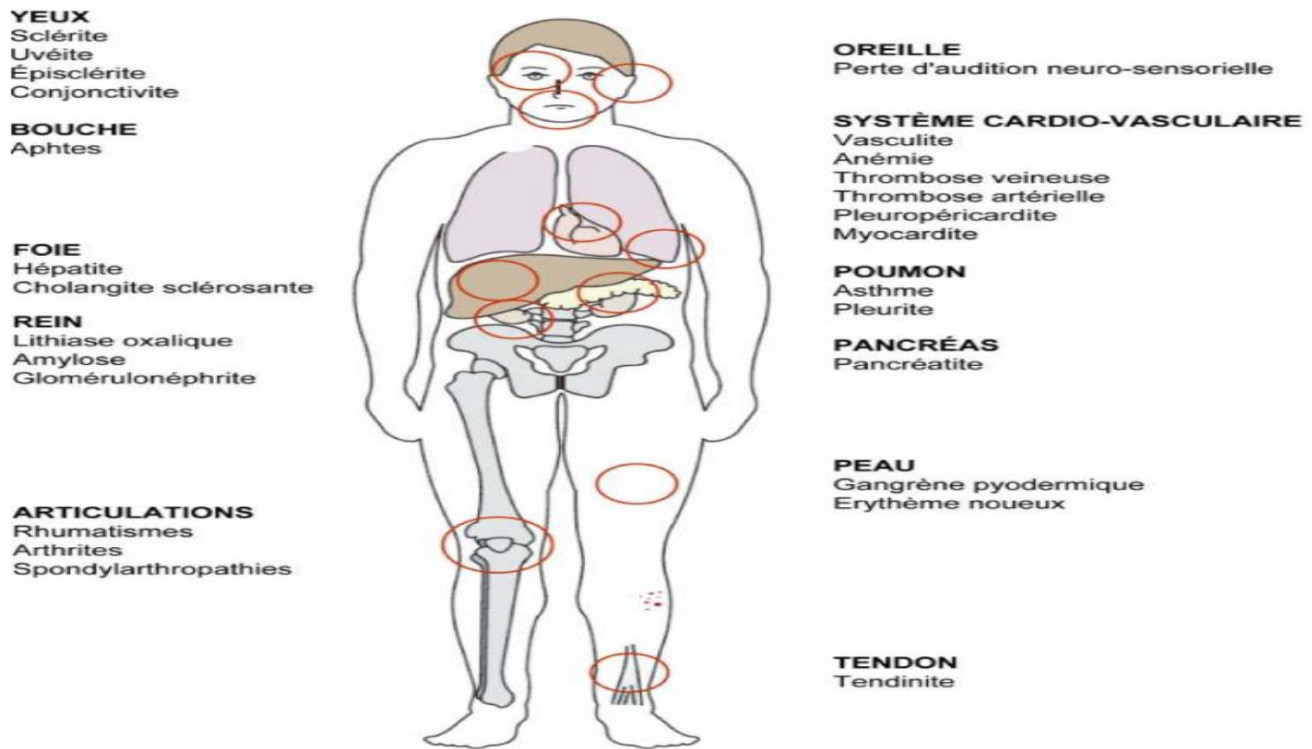


Figure 19 : Manifestations extra- intestinales des MICI (65).

9. Médiateurs de l'inflammation dans les MICI

Les mécanismes immunologiques dans le côlon participent dans la pathogenèse de l'inflammation et impliquent des réponses à médiation humorales (augmentation des immunoglobulines de type G) et cellulaires (lymphocytes de type T). Les médiateurs de l'inflammation impliqués seraient assez divers (66).

9.1. Monoxyde d'azote (NO)

Le NO a été le médiateur le plus étudié dans ces dernières années. C'est un médiateur soluble, synthétisé par de nombreuses cellules à partir de l'arginine. Cette synthèse est sous la dépendance d'une NO-synthétase (NOS) existant sous deux formes : l'une constitutive, dépendante du calcium, et l'autre induite, indépendante du calcium. Le NO synthétisé de façon constitutive intervient dans la motricité et la vascularisation du tube digestif. La production de NO par la NOS induite est impliquée dans les collapsus cardiovasculaires, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et les lésions tissulaires du choc septique. Une

augmentation de NO a été retrouvée dans les biopsies rectales des patients atteints de RCH active. Dans une étude très intéressante, Mourelle et al ont démontré le rôle de NO dans le développement du mégacôlon toxique chez les patients atteints de RCH. Dans le sous-groupe de patients atteints de colectasie, il y avait une élévation marquée de l'activité de la NO-synthétase, et en particulier de la forme inductible (iNOS), suggérant l'effet relaxant de NO sur les muscles lisses, provoquant la colectasie. À l'inverse, l'administration de grandes doses de NO n'a pas provoqué des dommages microvasculaires ou épithéliaux même après l'administration préalable d'un agent pro-inflammatoire (PAF) (67).

9.2. Eicosanoïdes

Le rôle des leucotriènes comme médiateurs potentiels de l'inflammation dans les MICI reste incertain et les études sont controversées. La production de prostaglandines E2 principalement par les éosinophiles et les macrophages, est sensiblement augmentée dans les sites atteints (68).

9.3. Histamine

Dans un modèle de colite expérimentale chez le rat, le taux d'histamine tissulaire était augmenté au niveau des lésions et le traitement par les antagonistes de l'histamine réduisait la sévérité des lésions et de l'infiltration granulocytaire (69).

9.4. Cytokines pro-inflammatoires

La production de cytokines, témoins de l'activation de la réponse immunitaire cellulaire, a été étudiée dans les muqueuses et le sérum des patients avec MICI, avec des résultats parfois contradictoires. Cela peut être mis sur le compte des différentes techniques, le mode de conservation tissulaire et la nature des prélèvements ainsi que l'hétérogénéité des patients (66).

9.4.1. Interleukine 1 (IL1)

Produite principalement par les macrophages activés, elle joue un rôle central dans l'initiation et l'amplification de la réaction inflammatoire. L'antagoniste du récepteur IL 1 (IL1ra) est une molécule naturelle qui s'attache aux récepteurs d'IL1. La balance entre la

production d'IL1 versus IL1ra détermine la contribution de l'interleukine 1 dans le processus inflammatoire. Une étude a démontré qu'il existe une balance dans la production de ces deux molécules (augmentation d'IL1 par rapport à IL1ra) dans les MICI, suggérant que la production réduite des IL1ra peut contribuer à la chronicité de la réponse inflammatoire chez ces patients (70).

9.4.2. Interleukine 2 (IL2)

Principalement produite par les lymphocytes T activés, elle intervient dans la prolifération, la différenciation et l'activation des lymphocytes. Il a été démontré une augmentation de l'IL2 dans la muqueuse inflammatoire des patients porteurs de MC et RCH. Dans la MC, cette augmentation de la protéine était associée à une augmentation de l'expression de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) alors que dans la RCH, l'ARNm de l'IL2 était exprimé normalement. Des résultats contradictoires ont été observés par Fiocchi et al avec une quantité d'IL2 plus faible dans les surnageants des cellules provenant de muqueuse lésée (71).

9.4.3. Interleukine 6 (IL6)

Dans les MICI, la synthèse d'IL1 TNF (tumor necrosis factor) et d'IL6 serait corrélée à l'intensité de l'inflammation. L'ARNm des IL1, IL6 et IL8 était plus fréquemment exprimé dans les muqueuses des malades porteurs de RCH ou MC active, mais cette expression n'était corrélée à l'intensité de l'inflammation que dans la RCH. L'IL6 était augmentée également dans la pochite. Dans une étude chez 28 patients atteints de MC et 15 patients de RCH, l'IL6 était bien corrélée avec l'activité de la maladie. Elle était plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la RCH (71).

9.4.4. Interleukine 8 (IL8)

C'est un agent de la chémoattraction des neutrophiles. Les colonocytes produisent de l'IL8 et que cette production était élevée chez les patients ayant une MC ou une RCH. La production de l'IL8 était également augmentée dans les zones inflammatoires comparativement aux zones saines. Les acides gras à chaîne courte réduisent significativement la sécrétion de l'IL8 et cela pourrait expliquer l'efficacité de ce type de traitement dans les RCH distales. L'expression de l'IL8 est augmentée dans la muqueuse

colique des patients atteints de MC ou de RCH et il est produit dans la lamina propria du côlon des patients atteints de MICI et corrélé avec l'intensité de l'inflammation de la muqueuse (65).

9.5. Tumor necrosis factor (TNF)

Le taux de TNF dans les tissus, le sérum et la lumière colique est corrélé avec l'activité de la maladie chez les patients atteints de MC ou de RCH. Le taux urinaire du récepteur soluble du TNF (sTNF-Rs) est élevé chez les patients atteints de MC ou de RCH et ces taux sont bien corrélés avec l'activité de la maladie. Vingt-cinq patients ont été suivis pendant 1 an ; le taux de sTNF-Rs a augmenté pendant l'activité de la maladie à dix fois son taux pendant la période de rémission et était 16 fois supérieur à celui des sujets contrôles sains. En raison de cette corrélation étroite entre le TNF et l'activité de la maladie, un traitement par des anticorps anti-TNF chimériques a été tenté chez les patients atteints de MC qui ne répondaient pas au traitement standard (73).

9.6. Cytokines anti-inflammatoires

Plusieurs cytokines agissent principalement comme anti-inflammatoires. Ce sont les IL1ra, IL4 et IL10 (65).

9.6.1. Interleukine 4 (IL4)

Il s'agit d'une cytokine puissante dérivée des cellules T et des mastocytes exerçant un effet immunomodulateur sur les lymphocytes et les macrophages. Dans les monocytes isolés de patients atteints de MC ou RCH, environ 100 fois plus d'IL4 sont requises pour inhiber la production d'IL1 et de TNF comparé avec les monocytes de sujets contrôles. La capacité de l'IL4 de réduire le rapport IL1-IL1ra est également anormale dans les monocytes des patients atteints de MICI. Un des mécanismes empêchant la réponse de l'IL4 peut être la réduction de l'expression des récepteurs de l'IL4 sur les monocytes des patients atteints de MICI (74).

9.6.2. Interleukine 10 (IL10)

Elle est produite par les lymphocytes T et les monocytes, et peut agir de façon autocrine ou paracrine pour inhiber la fonction de ces cellules. Dans une étude, l'IL10 est élevée dans le sérum des patients atteints de RCH et de MICI et ces taux d'IL10 sont corrélés avec l'activité

de la maladie. Une autre étude retrouve que le taux tissulaire de l'IL10, chez les patients atteints de MICI, est similaire à celui des sujets contrôles. La fonction immunorégulatrice de l'IL10 est également normale chez ces patients (65).

10. Diagnostic des MICI

10.1. Diagnostic clinique

Les symptômes digestifs de la RCH sont identiques à ceux de la MC. C'est pourquoi la distinction entre les deux maladies n'est pas toujours nette dans un premier temps. La confirmation du diagnostic peut se faire grâce à plusieurs techniques :

10.1.1. Observations endoscopiques

MC : Réalisation d'une endoscopie oeso-gastroduodénale et d'une iléo-coloscopie avec biopsies des zones lésées mais aussi des zones macroscopiquement saines. Les lésions les plus souvent rencontrées lors de la maladie de Crohn ne sont pas des lésions spécifiques. Il s'agit d'ulcérations avec des intervalles de muqueuse saine (75).

RCH : L'aspect caractéristique de la RCH est une atteinte diffuse, homogène, sans intervalle de muqueuse saine, commençant dès la jonction anorectale. Les lésions touchent uniquement le rectum dans 1/3 des cas, le recto-colon gauche dans 1/3 des cas et dans un dernier tiers des cas atteint le colon au-delà de l'angle splénique. La muqueuse est rouge avec disparition de la vascularisation normale, granitée, fragile et saignant au contact. Dans les formes les plus sévères apparaissent des ulcérations de taille et de forme variable (76).

10.1.2. Observations histologiques

MC : On observe une perte de substance des muqueuses, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux atteint toute la paroi intestinale, le plus souvent sous forme de nodules lymphoïdes (75).

RCH : La muqueuse est lésée en premier et reste la plus touchée au cours de l'évolution. L'épithélium de surface est atteint de façon pratiquement constante. L'infiltrat inflammatoire est l'un des stigmates essentiels de la maladie. Il est souvent important. C'est un infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophile étendu à toute la muqueuse, souvent associé à une hyperplasie lymphoïde. La présence d'amas de polynucléaires traduit la surinfection (76).

10.1.3. Observations radiologiques

MC : Une entéroscopie avec biopsies est également possible. On peut alors observer plusieurs anomalies radiologiques : Les anomalies segmentaires avec alternance de zones d'intestin sain et malade. Les anomalies asymétriques par rapport à l'axe de l'intestin. Les anomalies associant un épaissement des parois, une inflammation, une hyperhémie des mésos (signe du peigne), des adénopathies de voisinages, des sténoses, des ulcérations, une rigidité et un aspect nodulaire de la muqueuse ainsi que d'éventuelles fistules (75).

RCH : Le stade précoce de la maladie est marqué par des anomalies du tonus : hypotonie, diminution de la longueur du côlon, diminution d'expansibilité. Les haustrations sont festonnées et disparaissent à un stade plus avancé. Au décours des premières poussées, ces anomalies peuvent être réversibles. Les bords sont irréguliers et marqués par des images d'altération sous forme de fines indentations, de spicules, traduisant la présence d'ulcérations plus ou moins profondes (76).

- L'échographie est une technique supplémentaire permettant d'évaluer l'inflammation de l'intestin (75).

Tableau 05 : signes endoscopiques et histologiques dans la MC et la colite ulcéreuse (77).

Stade	Maladie de Crohn	Colite ulcéreuse
Stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> • lésions muqueuse aphtoïdes • taches rouges. 	<ul style="list-style-type: none"> • hémorragies pétéchiales. • hyperhémie. • fragilité augmenté.
Stade de poussée	<ul style="list-style-type: none"> • ulcérations isolées, relief en pavés. • fissures, fistules. 	<ul style="list-style-type: none"> • ulcérations confluentes.
Stade tardif	<ul style="list-style-type: none"> • cicatrices, sténoses 	<ul style="list-style-type: none"> • perte des haustrations • pseudo polypes
Extension	<ul style="list-style-type: none"> • discontinue en direction de l'anus, environ 20% d'atteinte rectale, le plus souvent iléite terminale. 	<ul style="list-style-type: none"> • continue en direction de la bouche, le plus souvent atteinte rectale.
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • atteinte transmurale de la paroi intestinale, granulome épithélioïde, épaissement fibreux de la paroi intestinale. 	<ul style="list-style-type: none"> • atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse, abcès cryptiques, atrophie muqueuse à un stade tardif.

10.2. Diagnostic biologique

10.2.1. Biomarqueurs de l'inflammation

a) Protéine C réactive (CRP)

Au cours d'une poussée de MICI un syndrome inflammatoire est observé, avec le plus souvent une augmentation de la protéine C réactive (CRP). Celle-ci est sécrétée par le foie après stimulation par l'interleukine 6. Le taux d'hémoglobine, la numération des leucocytes et la vitesse de sédimentation reflètent l'activité de la maladie. L'anémie est microcytaire et hyposidérémique. D'autres formes d'anémie au cours de la RCH ont été décrites : l'anémie inflammatoire et exceptionnellement l'anémie hémolytique auto-immune. L'hyperleucocytose est souvent observée même en l'absence de signes d'infection. Elle est parfois liée à la corticothérapie. L'hypoalbuminémie est constamment observée au cours d'une poussée sévère de longue durée. Elle est la conséquence de l'exsudation intestinale, de la restriction alimentaire et du catabolisme accru (78).

b) Calprotectine

La concentration fécale de calprotectine est une mesure indicative de l'infiltration de la muqueuse digestive par les polynucléaires neutrophiles. En effet, elle est présente dans le cytoplasme des polynucléaires et des cellules mononuclées infiltrant la paroi du tube digestif. La technique de référence, simple et peu coûteuse, pour doser la calprotectine est une méthode ELISA quantitative. Le test est réalisé dans un échantillon de selles natives, conservées à température ambiante pendant 7 jours maximum (79). Une meta-analyse réalisée par Van Rheenen et *al.*, a montré qu'une élévation du taux de calprotectine fécale, permet de différencier une MICI de troubles fonctionnels intestinaux (TFI) (80).

c) Lactoferrine

Un autre marqueur fécal, la lactoferrine, est également à l'étude. La lactoferrine est une protéine stockée dans les polynucléaires neutrophiles. Son taux est plus élevé dans la maladie de Crohn active (81).

10.2.2. Biomarqueurs immunologiques

a) Anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA)

Les ASCA sont détectés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur culture de cellules de *S. cerevisiae*. Ils seront donc mis en évidence par la fluorescence de la paroi des levures. Ils peuvent également être détectés par le test ELISA en utilisant des antigènes extraits de levure bouillie ou disloquée ou des phosphopeptidomannanes purifiés à partir de la paroi de la levure. Les ASCA sont intéressants car ils sont un marqueur spécifique de la maladie de Crohn chez l'adulte et dans les formes pédiatriques avec une spécificité supérieure à 90%. Ils permettent le diagnostic différentiel entre les MICI et les non-MICI ainsi qu'entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. La présence d'anticorps de type ANCA et ASCA permet donc d'orienter le diagnostic vers une rectocolite hémorragique (ANCA+/ASCA-) ou une maladie de Crohn (ANCA-/ASCA+) (82).

b) Anticorps antipancréas exocrine ou pancreatic autoantibodies (PAB)

Les anticorps antipancréas exocrine (PAB) sont détectés par IFI sur coupe de pancréas de primates ou humains de groupe sanguin O. L'intérêt des PAB est une excellente valeur prédictive positive vis-à-vis des MICI de l'ordre de 99%. Cependant, ils présentent une faible prévalence de l'ordre de 30% dans la maladie de Crohn, ce qui est bien inférieur aux ASCA (82).

c) Anticorps antigènes microbiens

- Anticorps anti-mycobacterium avium paratuberculosis

Présentent une spécificité comparable aux ASCA pour la maladie de Crohn. La combinaison de ces deux tests permet également d'augmenter la sensibilité. Il n'y a pas de lien entre la présence de ces anticorps et l'évolution de la maladie, hormis en ce qui concerne les manifestations extra-intestinales qui sont augmentées, notamment pour l'arthrite et les problèmes cutanés (82).

- Anticorps antiporine OmpC de l'E. Coli

Dans les bactéries à Gram négatif, les porines bactériennes sont une des voies principales d'entrée pour les antibiotiques usuels. L'expression de ces protéines, ainsi que les interactions et les acides aminés qui organisent la diffusion dans le pore sont des éléments majeurs de la perméabilité membranaire. Ainsi, plusieurs isolats cliniques de bactéries résistantes présentant des défauts de porines ou exprimant des porines modifiées ont été décrits. (83). Leur présence semble être associée à une forme agressive de la maladie (74).

-Anticorps anti séquence I2 du pseudomonas fluorescens

Les anticorps anti I2 semblent eux aussi intéressants au cours des MICI. L2 est une séquence bactérienne de *P. fluorescens* isolée au cours de la MC essentiellement, leur présence semble être associée à une forme agressive de la maladie (82).

- Anticorps anti CBir1 (ou anti-flagelline)

Ces anticorps sont retrouvés dans la rectocolite hémorragique et dans d'autres pathologies. Ces anticorps sont présents plus fréquemment dans les formes agressives de la maladie ainsi que dans les formes iléales (82).

d) Les anticorps antiglycans

Les glycans sont retrouvés au niveau de la membrane cellulaire de nombreuses bactéries et levures commensales ou pathogènes, de virus, de protozoaires, de cuticules d'insectes ou de crevettes, de *S. cerevisiae*, d'algues ou de végétaux. En 2006, le criblage de plusieurs polysaccharides avec du sérum de patients atteints de maladie de Crohn a permis de mettre en évidence un profil d'anticorps réagissant avec trois glycans, le laminaribioside (IgG antilaminaribioside carbohydrate (ALCA)), le chitobioside (IgA antichitobioside carbohydrate (ACCA)) et le mannobioside (IgG anti-synthétique manoside (AMCA) (82).

10.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel entre une maladie de Crohn et une colite infectieuse est assez facile. En effet, une coproculture est réalisable et si elle se trouve positive, et que l'évolution sous antibiotique est favorable, le diagnostic sera alors en faveur d'une colite infectieuse.

L'examen endoscopique ne permet pas de les différencier. La confirmation du diagnostic de maladie de Crohn peut venir de l'histologie initiale et/ou de l'évolution (84).

Tableau 06 : Critères de différenciation entre la Rectocolite hémorragique et la Maladie de Crohn (53).

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Atteinte rectale	+++	+
Atteinte continue	++	+/-
Intervalle de muqueuse saine	-	+
Ulcerations ileales	-	++
Tabac	Protège	Aggrave
Inflammation	Superficielle	Transmurale
Mucosecretion	Très altérée	Peu altérée
Granulome epitheloide	Non	Oui
ASCA	-	+
pANCA	+	-
Génétique		Mutation NOD2

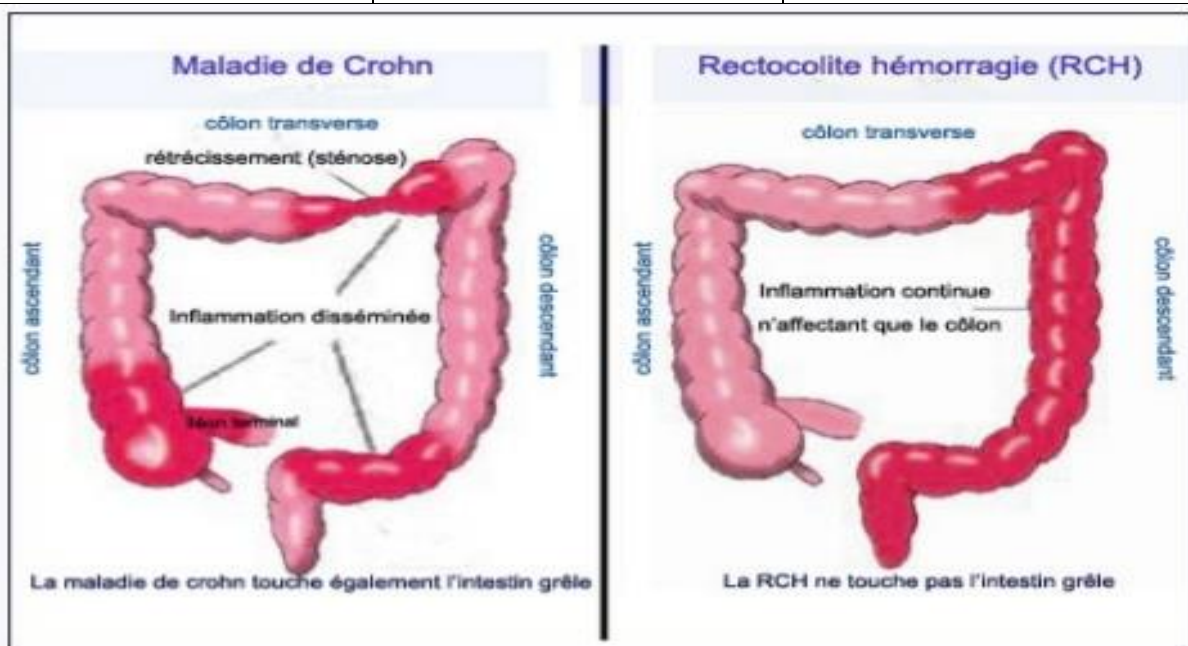


Figure 20 : Dissémination de la RCH et la MC. (10)

11. Traitement

11.1. Traitement médical

Les MICI résultent d'une réponse immunitaire inadaptée, la réponse immunitaire intestinale est perpétuée par le maintien de l'activation des lymphocytes T et le dérèglement du ratio cytokines proinflammatoires sur cytokines anti-inflammatoires. Les nombreuses cytokines proinflammatoires sécrétées en cas de MICI telles que le TNF- ou l'IL-1 activent à long terme la fibrogénèse, la production de collagène et les métalloprotéases tissulaires ce qui conduit inéluctablement à des remaniements de la muqueuse. Par conséquent, la plupart des traitements envisagés en cas de maladie de Crohn et de RCH vise à rétablir l'équilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires. Les traitements envisagés doivent non seulement prendre en charge l'épisode de poussée mais également prévenir la récurrence. Le traitement dépend essentiellement de la sévérité de la maladie, de sa localisation, des complications et de la réponse aux précédentes thérapeutiques. Le but est de contrôler l'inflammation, de corriger les déficiences nutritives, et de palier aux symptômes (85).

11.1.1. Traitement symptomatique

Comprend des anti-diarrhéiques, des spasmolytiques, des pansements intestinaux et une alimentation sans résidus. Le suivi diététique et nutritionnel est important pour limiter les intolérances alimentaires et palier à une malnutrition (85).

11.1.2. Dérivés salicylés

La sulfasalazine (Salazopyrinet) est composée de deux molécules, le 5-aminosalicylate (5-ASA) ou mésalazine en Europe, mésalamine aux États-Unis, qui est responsable de l'activité thérapeutique. Les dérivés de l'acide aminosalicylique (4-ASA et 5-ASA) exercent une action anti-inflammatoire directe sur les muqueuses intestinales et coliques des patients. Ils présentent d'autres avantages que sont l'inhibition de la chimiotaxie des macrophages et de l'augmentation de la prolifération des cellules épithéliales intestinales dues à l'inhibition du

TNF- α . Il pourrait également s'agir d'une stimulation de la production des prostaglandines avec une inhibition du platelet activating factor (PAF), une action antiradical libre, une réduction de la libération de l'interleukine-1 et une inhibition de la réponse chimiotactique aux leucotriènes-B4. Ils sont utilisés en première ligne dans la rectocolite hémorragique, mais les données dans la maladie de Crohn sont mitigées, ce qui en limite parfois l'utilisation (86).

11.1.3. Corticoïdes

Les corticoïdes présentent un grand intérêt dans le traitement des MICI car ils permettent une régulation négative de la transcription de gènes proinflammatoires participants à la production de cytokines. Ils inhibent également le recrutement de cellules immunitaires et l'expression de molécules d'adhésion dans les tissus enflammés. Les poussées sévères requièrent une corticothérapie parentérale, les malades corticorésistants relèvent habituellement de la chirurgie. Les corticoïdes ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Il faut être en revanche prudent en cas d'administration chez l'enfant et l'adolescent en raison de leur effet ralentissant sur la croissance. En raison d'effets secondaires, surtout en cas de prescription prolongée (ostéonécrose aseptique, cataracte sous-capsulaire postérieure, vergetures, retard de croissance, certaines myopathies, l'ostéoporose et les tassements vertébraux), de nouveaux corticoïdes, à métabolisme rapide, ont été mis au point. Ils comportent le pivalate de tixocortol, la béclo méthasone, la fluticasone et le budésonide. Ils ont une action surtout topique afin d'éviter les effets indésirables des corticoïdes classiques. Cependant, à long terme, ils présentent de nombreux effets indésirables, ce qui ne permet pas leur utilisation comme traitement de fond (86).

11.1.4. Immunosuppresseurs

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont utilisées depuis plus de 40 ans dans l'induction et la maintenance en rémission de la maladie de Crohn. Leur mécanisme n'est pas totalement connu mais leur effet est associé à une inhibition de la synthèse de protéines et de nucléotides ainsi que de la prolifération des lymphocytes. De plus, les thiopurines sont capables d'induire l'apoptose des lymphocytes T activés. Cette mort cellulaire programmée permet donc une réduction de l'inflammation. Dans la RCH, l'usage de ces médicaments est encore marginal, la chirurgie restant pour beaucoup l'option la plus raisonnable en cas d'échec des traitements médicaux classiques (86).

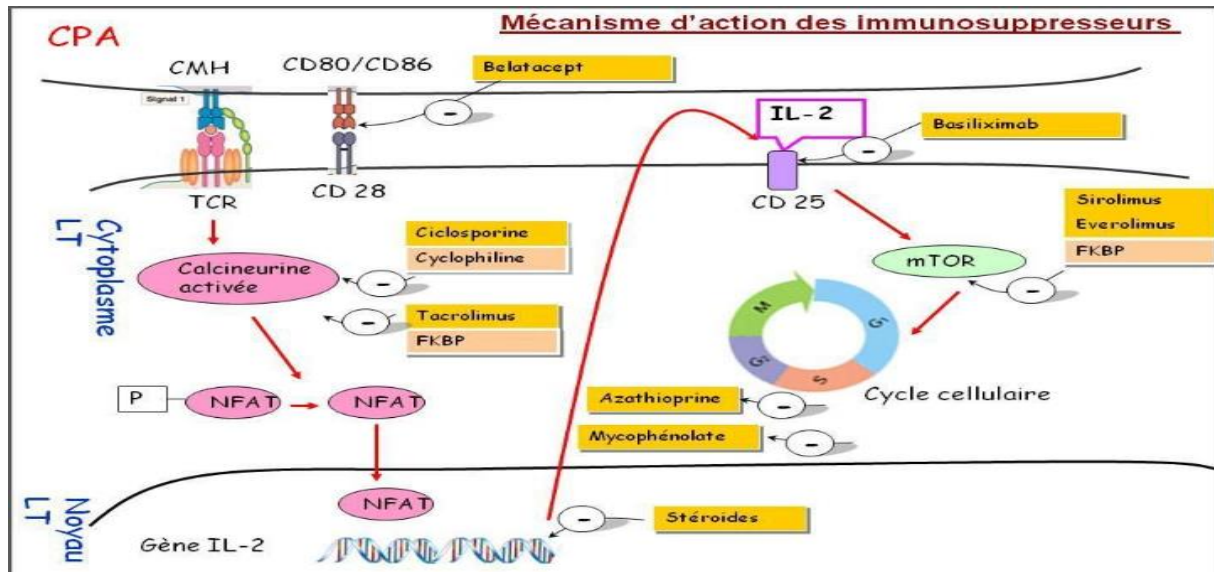


Figure 21 : Mécanisme d'action des immunosuppresseurs (87).

11.1.5. Biothérapies

Lors de la maladie de Crohn, une hyperactivation du système immunitaire et humoral est induite, ce qui provoque une augmentation de la production de cytokines proinflammatoires (IL-1, IL-6, IFN- γ et TNF- α) et ceci aux dépens des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10 et TGF- β). Les biothérapies auront donc pour action de diminuer la production de ces cytokines pro-inflammatoires afin de diminuer l'inflammation (86).

a) Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α mais pas à la lymphotoxine α (TNF- β). Ceci empêche le TNF- α de se lier à ses récepteurs et donc permet la neutralisation de son activité biologique (88).

b) Adalimumab (Humira®)

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module également les réponses biologiques induites ou régulées par

le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (88).

11.1.6. Probiotiques

Le microbiote intestinal dirige l'état de santé de l'hôte. Désormais, il n'est plus à prouver qu'un individu en bonne santé possède une flore autochtone différente d'un individu souffrant d'allergies, d'intolérances, et d'affections diverses. Il en est de même pour une souffrance intestinale, la composition du microbiote intestinale diffère selon les pathologies. C'est cette différence de composition qui peut aboutir aux simples symptômes d'inconfort digestifs, aux troubles fonctionnels intestinaux, voire aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et aux cancers (89).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui peuvent être ingérés et qui confèrent un avantage pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante (90). Les effets bénéfiques des probiotiques sur la fonction gastro-intestinale sont généralement attribués à la normalisation de la perméabilité intestinale, la restauration de la flore intestinale, l'amélioration de la fonction intestinale de barrière immunologique et la régulation négative de la réponse immunitaire intestinale proinflammatoire. La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales implique justement un défaut de perméabilité intestinale et une mauvaise tolérance du système immunitaire contre le microbiote intestinal (91).

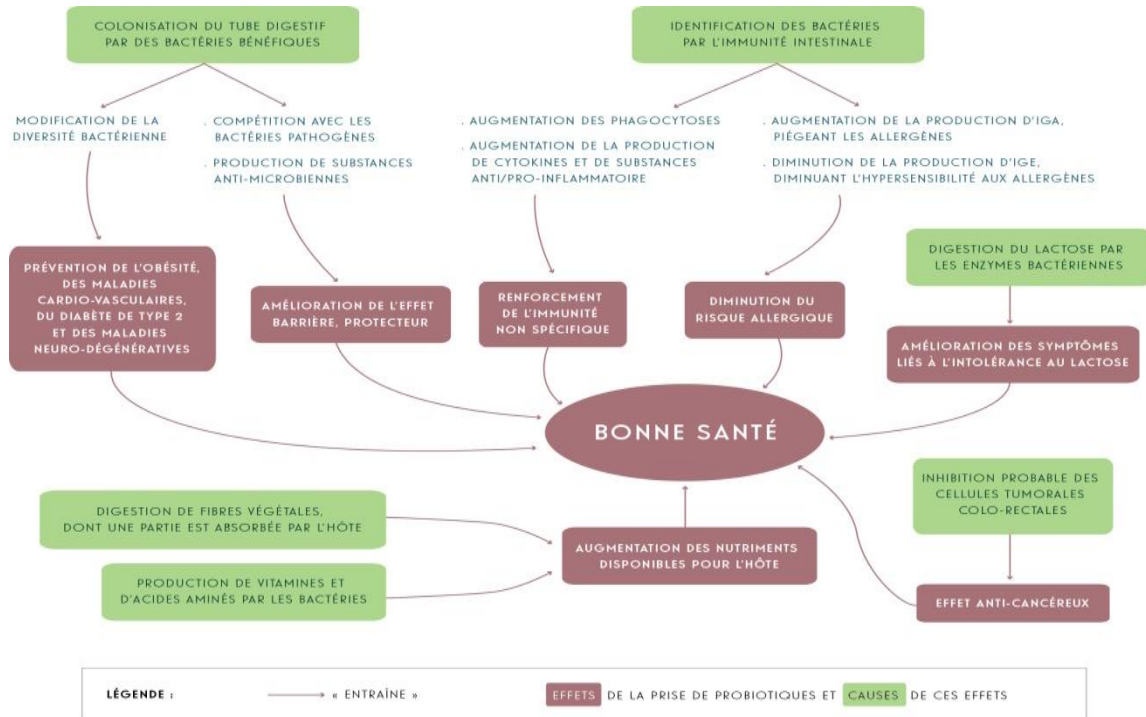


Figure 22: Principaux effets des probiotiques (92).

MC : *Lactobacillus rhamnosus* GG améliore considérablement le profil des malades souffrant de la maladie de Crohn. Sa particularité est d'augmenter l'activité des T CD4+ par la flore fécale. Cependant, la sécrétion des cytokines TNF α , IL-6, IFN- γ est moins importante en présence de *Lactobacillus rhamnosus* GG alors que les sécrétions IL-10 et IL-4 sont augmentées. Ceci induit une diminution de l'effet pro-inflammatoire au profit de l'effet anti-inflammatoire. Cette souche possède également un effet anti-apoptotique : elle active la protéine kinase B anti-apoptotique et inhibe l'activation de la MAP-kinase proapoptotique par diverses cytokines pro-inflammatoires (93).

RCH : la supplémentation de 4 semaines en probiotiques sur les symptômes et l'aspect endoscopique muqueux chez 6 sujets ayant eu une anastomose iléoanale avec réservoir iléal pour recto-colite hémorragique. Une amélioration significative de l'incontinence fécale, des crampes abdominales, des anomalies de la fréquence et consistance des selles, des impériosités et de l'inflammation endoscopique est observée après quatre semaines de supplémentation (94).

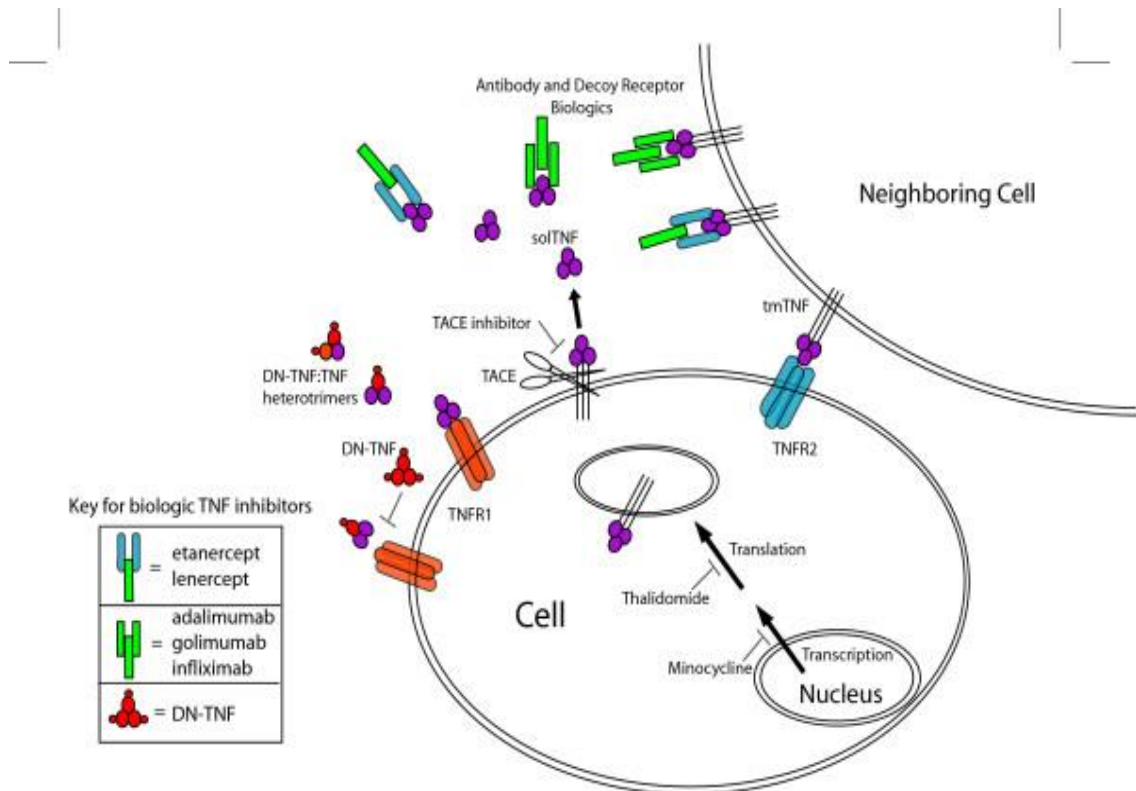


Figure 23 : Mécanisme d'action d'adalimumab et infliximab (l'inhibition de TNF alpha) (95).

11.2. Traitement Chirurgical

MC : L'acte chirurgical s'impose en cas de complications telles que sténoses, fistules ou cancers. La chirurgie n'est en aucun cas un traitement de première intention, mais bien au contraire un traitement qui s'impose par l'échec des traitements pharmacologiques. La chirurgie se limite aux parties les plus atteintes de l'intestin, mais l'exérèse de ces segments ne protège pas des récives et plus particulièrement sur les lieux mêmes de la résection intestinale (96).

RCH : Dans le cas de la RCH, la chirurgie est réalisée dans les formes suraiguës comportant des évolutions chroniques mal contrôlées ou des formes anciennes avec un risque aggravé d'évoluer vers des formes de dégénérescence maligne. La colectomie totale avec anastomose iléoanale (AIA) peut dans certains cas de RCH être totalement curative, mais elle engendre d'importants inconvénients et un risque de complication (96).

CONCLUSION

Conclusion :

Les MICI, ou Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin, regroupent la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites indéterminées. Ils sont des maladies conséquentes qui ne sont pas toujours bien acceptées des patients du fait de leur chronicité et de leur évolution par poussées parfois très invalidantes. Les traitements actuels visent à soulager au maximum les malades. Puisqu'il n'existe aucun remède, les patients des MICI nécessitent des soins médicaux continus, ils doivent suivre aussi un bon régime alimentaire.

Les causes des MICI sont encore inconnues, même si certains facteurs de types génétiques, environnementaux et immunologiques y sont liés de façon évidente. Elles apparaissent à tous âges.

A ce jour, il n'y a pas une étude statistique fiable pour le territoire national Algérien, mais un chiffre qui semble être en augmentation.

RESUME

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin. Ce groupe correspond à deux grandes affections : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux affections comportent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes mais il existe également un certain chevauchement.

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus, même si c'est au niveau de l'intestin qu'on la retrouve le plus souvent. Dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du côlon. La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne intra-luminale et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales. Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies, mais les médicaments actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées.

Mots clés :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), Rectocolite Hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC), inflammation, immunité.

ملخص:

الأمراض الالتهابية المزمنة هي مجموعة من الأمراض المجهولة السبب تتميز بالتهاب الأمعاء المزمن. تتوافق هذه المجموعة مع حالتين رئيسيتين: مرض كرون والتهاب القولون التقرحي. لهاتين الحالتين خصائص مميزة سريرية ومرضية، ولكن هناك أيضًا بعض التداخل بينهما. بالنسبة لمرض كرون، يمكن أن يصيب الالتهاب جميع مستويات الجهاز الهضمي، من الفم إلى فتحة الشرج، على الرغم من تواجده في الغالب على مستوى الأمعاء. في التهاب القولون التقرحي، يتم تحديد موضعه في المستقيم والقولون. يُعرف السبب في الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة جزئيًا فقط حتى الآن. تلعب العوامل الوراثية والبيئية مثل التغيير في البكتيريا المعوية وزيادة نفاذية الأمعاء دورًا في إلغاء تنظيم المناعة المعوية، مما يؤدي إلى تلف الجهاز الهضمي. لا يوجد علاج كامل لهذه الأمراض، ولكن الأدوية الحالية عادة ما تسمح بالتحكم الدائم في المرض وتوفر نوعية حياة مرضية خارج نوبات المرض.

كلمات البحث:

الأمراض الالتهابية المعوية المزمنة، القولون التقرحي، مرض كرون، التهاب، مناعة.

Abstract:

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is a group of idiopathic diseases characterized by chronic inflammation of the intestine. This group corresponds to two major conditions: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These two conditions have distinct clinical and pathological characteristics, but there is also some overlap.

In Crohn's disease, the inflammation can be localized to all levels of the digestive system, from the mouth to the anus, even if it is most often found in the intestine. In ulcerative colitis, it is localized in the rectum and colon. The pathogenesis of IBD is only partially known to date. Genetic and environmental factors such as a change in the intestinal lumen flora and increased intestinal permeability play a role in the deregulation of intestinal immunity, resulting in gastrointestinal damage. There is no curative treatment for these diseases, but current drugs usually allow lasting control of the disease and a satisfactory quality of life outside the flare-ups.

Keywords:

Chronic inflammatory bowel disease (MICI), ulcerative colitis (UC), Crohn's disease (MC), inflammation, immunity.

REFERENCES

Références bibliographiques

- 1) **WEILL, Bernard et BATTEUX, Frédéric.** Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur, 2003.
- 2) **ESCUDIER, A., MAUVAIS, F.-X., BASTARD, P., et al.** Peau et fièvres récurrentes auto-inflammatoires. Archives de pédiatrie, 2018, vol. 25, no 2, p. 150-162.
- 3) **BERNSTEIN, Charles N., FRIED, M., KRABSHUIS, J. H., et al.** Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2009, p. 7-8.
- 4) **V. Bougault,** les bases de l'inflammation. FSSEP Lille.
- 5) **Céline Beauvillain, Sylvie Chollet-Martin,** Luc de Chaisemartin, L'immunité innée et la réaction inflammatoire, Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 6) **Françoise Russo-Marie** .L'inflammation, John Libbey Eurotext, 1998 - 565 pages.
- 7) <https://www.sickkids.ca/>

- 8) **MC Rousselet, J.M. Vignaud, P. Hofman et F.P. Chatelet.** Inflammation et pathologie inflammatoire, AFECAP, Mai 2005.
- 9) **DELAUNAY, ALBERT.** La diapédèse leucocytaire, ses facteurs et son mécanisme. The Mechanism of Inflammation, edited by G. Jaminand A. Robert. Montreal, Canada, Acta, Inc, 1953, p. 200.
- 10) <https://fr.123rf.com/>
- 11) **Jonathan Visentin, Guislaine Carcelain, Michelle Rosenzwaig.** La structure et l'organisation générale du système immunitaire .Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 12) **Chantal KOHLER** .Les cellules sanguines Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) ,2011.
- 13) **Frédéric Batteux¹⁴, Sylvain Dubucquoi, Olivier Garraud, Yves Renaudineau, Laurent Vallat** .Les lymphocytes B différenciation et activation Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 14) **Alain Chevailler¹⁵, Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Yves Renaudineau, Laurent Vallat** .Les immunoglobulines structure et fonctions Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 15) <https://www.futura-santé.com/>
- 16) **Marcelo de Carvalho Bittencourt, Valérie Molinier-Frenkel, Richard Le Naour, Gilles Thibault.** Oliver Adotévi L'immunité adaptative, activation et polarisation des lymphocytes T Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.

- 17) **Sophie Caillat-Zucman⁶, Gilles Thibault, Éric Vivier**, les lymphocytes NK
Immunologie fondamentale et immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 18) **JAMILLOUX, Yvan et HENRY, Thomas**. Les inflammasomes-Plates-formes de l'immunité innée. médecine/sciences, 2013, vol. 29, no 11, p. 975-984.
- 19) **JAMET, A., BOTTURI, K., DIQUET, B., et al.** Histamine: le rôle du médiateur. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 2006, vol. 46, no 5, p. 474-479.
- 20) Immunologie fondamentale et Immunopathologie, 2e édition, de l'ASSIM : Collège des Enseignants d'Immunologie, 2018, Elsevier Masson SAS.
- 21) **SAMSON, Michel, AUBRY, Florence, et PARMENTIER, Marc**. Que sont les chimiokines. 1999.
- 22) **GABAY, Cem**. Interleukine-6 et inflammation chronique. Recherche et thérapie sur l'arthrite, 2006, vol. 8, no 2, p. S3.
- 23) **PESTKA, Sidney, LANGER, Jerome A., ZOON, Kathryn C., et al.** Interferons and their actions. Annual review of biochemistry, 1987, vol. 56, no 1, p. 727-777.
- 24) <https://fr.vivelessvt.com/>
- 25) **Gene Mayer, et Denis Hudrisier** CHAPITRE DEUX LE COMPLEMENT Male et al. Immunology ,7ème édition 2012.
- 26) **Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA**. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Curr Opin Pharmacol. 2009;9(4):447-453. doi:10.1016/j.coph.2009.04.008.
- 27) **Banchereau, J**, Interleukine-4, Med Sci (Paris), 1990, Vol. 6, N° 10; p.946-953.
- 28) **SAUTY, A. et AUBERT, J.-D.** Le Transforming Growth Factor-beta (TGF-β): une cytokine de plus en plus impliquée dans la physiopathogénie des maladies pulmonaires, fibroses en particulier. Revue des Maladies Respiratoires, 2005, vol. 22, p. 11-16
- 29) **Raichvarg, D., Guenounou, M. et Zenou, M.** (1981). Phagocytose et mécanismes bactéricides du polynucléaire neutrophile. Médecine et Maladies Infectieuses, 11 (11), 581–587. Doi: 10.1016 / s0399-077x (81) 80044-3.
- 30) **Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., & Peyrin-Biroulet, L.** (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL.
- 31) <https://fr.wikidial.org/wiki/Vikidia:Accueil>
- 32) **TRETON, X.** Immunité et Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). Côlon & Rectum, 2015, vol. 9, no 4, p. 210-216.
- 33) **A.Balamane, N.Smail, A.Benhabyles** données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger Réunion de Consensus sur la Maladie de Crohn Alger 2013 Auditorium de l'institut Pasteur d'Algérie Dely Ibrahim.
- 34) **Patrick Faure**, Centre des maladies de l'appareil digestif Anamorphik Studio S.A.R.L, M. Vincent Dhyèvre Villers-Lès- Nancy.
- 35) **E. Louis, P. Marteau** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Progrès en hépato-gastroentérologie Doin, 2009 ISBN 2704013276, 9782704013272 328.

- 36) **COSNES, Jacques, GOWER-ROUSSEAU, Corinne, SEKSIK, Philippe, et al.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no 6, p. 1785-1794. e4
- 37) **Neurath MF.** (2014) Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 14:329–42.
- 38) **Bekiaris V, Persson EK, Agace WW.** (2014) Intestinal dendritic cells in the regulation of mucosal immunity. *Immunol Rev* 260:86–101.
- 39) **Eksteen B.** (2015) Targeting of gut specific leucocyte recruitment in IBD by vedolizumab. *Gut* 64:8–10.
- 40) **Jean-Christophe Lagier**, microbiote digestif rôle physiologique et mécanismes de régulation DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales 10 Avril 2017 IHU Méditerranée Infection, Marseille.
- 41) **Francisco Guarner** Quand la flore intestinale perd l'équilibre, Spain Miami, 5-6 mars 2016. Fiche d'information n° 2.
- 42) <https://www.futura-sciences.com/>
- 43) **Haute Autorité de Santé.** La prise en charge de votre rectocolite hémorragique. Guide Affection de longue durée. HAS. Oct 2008.
- 44) **Okamoto R, Watanabe M.** (2015) Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.*
- 45) **Treton X, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, et al** (2011) Altered endoplasmic reticulum stress affects translation in inactive colon tissue from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141:1024–35.
- 46) **Treton X, Pedruzzi E, Guichard C, et al** (2014) Combined NADPH oxidase 1 and interleukin 10 deficiency induces chronic endoplasmic reticulum stress and causes ulcerative colitis-like disease in mice. *PLoS One* 9:e101669.
- 47) **Raymond Jian, Robert Modigliani, Marc Léman, Philippe Marteau,** Yoram Bouhnik, Yves Paris. Hépatogastro-entérologie. Ellipses édition marketing S.A, 2001.
- 48) **Cadiot G, Galmiche J-P, Matuchansky C.** Gastroentérologie, Paris : ellipses, 2005 chapitre 46.
- 49) **JOURET-MOURIN, Anne et GEBOES, K.** Colites Infectieuses Infectious colitis. *Acta Endoscopica*, 2002, vol. 32, no 2, p. 167-183.
- 50) **GUEDON, C., HOCHAIN, P., ZALAR, A., et al.** Evaluation prospective de trois kits de gastrostomie percutanée endoscopique (GPE). *Gastroentérologie clinique et biologique*, 1999, vol. 23, no 5, p. 481-485.
- 51) **GAÏES, Emna, OUANES, Lobna, TRABELSI, Sameh, et al.** Les colites médicamenteuses: revue de la littérature. *Thérapie*, 2010, vol. 65, no 3, p. 249-253.
- 52) **Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S et al.** Focus on Crohn's disease. *Presse Med.* 2015 ; 44(4):411-7.
- 53) **CDU-HGE.** Abrégé d'hépatogastro-entérologie. 2e éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier- Masson ; 2012.
- 54) **Adolph TE, Tomczak MF, Niederreiter L, et al** (2013) Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 503:272–6.

- 55) **Deuring JJ, Fuhler GM, Konstantinov SR, et al** (2014) Genomic ATG16L1 risk allele-restricted Paneth cell ER stress in quiescent Crohn's disease. *Gut* 63:1081–91.
- 56) **Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, et al** (2011) Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* 60:1580–8.
- 57) **Strober W, Asano N, Fuss I, et al** (2014) Cellular and molecular mechanisms underlying NOD2 risk-associated polymorphisms in Crohn's disease. *Immunol Rev* 260:249–60.
- 58) **Parkes M.** (2012) Evidence from genetics for a role of autophagy and innate immunity in IBD pathogenesis. *Dig Dig* 30:330–3.
- 59) **Nalle SC, Turner JR.** (2015) Intestinal barrier loss as a critical pathogenic link between inflammatory bowel disease and graft-versus-host disease. *Mucosal Immunol* 8:720–30.
- 60) **Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer MA, et al** (2013) Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun* 5:434–43.
- 61) **TRETON, Xavier, STEFANESCU, Carmen, ATTAR, Alain, et al.** Sténose iléale: Prise en charge des MICI. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2007, vol. 31, no 4, p. 387-392.
- 62) **Asmaa Oulahiane** (2007). Maladie de Crohn gastrique et duodénale à propos de 6 cas. Thèse de médecine n°7, université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie de rabat.
- 63) **Loftus AV.** Management of extra-intestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:506–13.
- 64) **Storch I, Sachar D, Katz S.** Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:104–15.
- 65) **Baumgart D.C and W.J. Sandborn.** Inflammatory bowel disease: clinical aspect and established and evolving therapies. *Lancet*, 2007.369:1641- 57.
- 66) **BENREZKALLAH Yassine. MERINE Djamel Eddine. HADJADJ AOUL Mohamed Arslane.** Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) Université Aboubekr Belkaid Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerджи Service de Gastro-Hépatologie Algérie 2017 235.
- 67) **LEPLINGARD, Antony.** Étude des relations entre les systèmes enzymatiques cyclooxygénase, hème-oxygénase et NO-synthase au cours de l'inflammation intestinale humaine et dans des modèles expérimentaux de lignées de cellules épithéliales intestinales. 2001. Thèse de doctorat. Rouen.
- 68) **MACDERMOTT, R. P., LICHTENSTEIN, G. R., IZUTANI, R., et al.** Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. 1993.
- 69) **DESREUMAUX, Pierre.** Nouveaux traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, vol. 25, p. B72-B78.
- 70) **FLORENT, C. H.** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) actualités thérapeutiques. *Acta Endoscopica*, 1995, vol. 25, no 5, p. 571-574.
- 71) **HOANG, P. et JEWELL, D. P.** Les cytokines dans la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. *Acta endoscopica*, 1991, vol. 21, no 2, p. 233-238.

- 72) **VELÁZQUEZ, Omaida C., LEDERER, Howard M., et ROMBEAU, John L.** Butyrate and the colonocyte. *Digestive diseases and sciences*, 1996, vol. 41, no 4, p. 727-739.
- 73) **FLAMANT, M. et BOURREILLE, A.** Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. *La revue de médecine interne*, 2007, vol. 28, no 12, p. 852-861.
- 74) **BENKHADRA, F. et HUMBEL, R.-L.** Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2008, vol. 23, no 4, p. 202-211.
- 75) **Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J et Al.** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7–27.
- 76) **MARTHEY, Lysiane, LAURENT, Valérie, DE BOISSIEU, Ombeline, et al.** Actualité du diagnostic des MICI. *Post'U*, 2012, p. 247-252.
- 77) **J-M Hahn, F Largiadèr, A Stun, O Wicki.** *Médecine interne/checklists de médecine-3e edition 2009, édition maloine.*
- 78) **ROBLIN, Xavier, CAVAILLE, Alaric, CLAVEL, Léa, et al.** Intérêt des biomarqueurs dans la prise en charge des MICI. *La Presse Médicale*, 2014, vol. 43, no 1, p. 66-73.
- 79) **Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA.** Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(4):675-81.
- 80) **Van Rheeën OF, Van de Vijver E, Fidler V.** Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
- 81) **Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F.** Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1746-54.
- 82) **Benkhadra F, Humbel RL.** Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Immuno anal biol spe*. 2008;23(4):202-211.
- 83) **PAGÈS, Jean-Marie.** Porines bactériennes et sensibilité aux antibiotiques. *médecine/sciences*, 2004, vol. 20, no 3, p. 346-351.
- 84) **Levy P.** item 118 - Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Hépatogastroentérologie*. Issy-les-Moulineaux. Elsevier Masson. 2009:77-87.
- 85) **Kuhbacher et al**, 2007, *World J Gastroenterol*. 2007 Feb 28;13(8):1149- 55. Practical guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease. Kuhbacher T, Fölsch UR.
- 86) **Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VBF, Fonseca MTC, Bonfa, nardini V et Al.** Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *J Med Biol Res*. 2015;48(2):96-107.
- 87) **pharmaco-medicale.org.** Site du Collège National de Pharmacologie Médicale.
- 88) **VIDAL 2015.** Issy-les-Moulineaux: Vidal;2015:3648p.
- 89) **Mailys COLARELLI LES PROBIOTIQUES, DU CONSEIL OFFICINAL A LA PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONELLE** Pharmacie 2018 .218.

- 90) **OMS**. <http://www.who.int/fr/> Consulte le 13/10/2015-) **Marc Girardin, Jean-Louis Frossard**. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse*. 2012;352:1674-1678.
- 91) **GIRARDIN, Marc et FROSSARD, Jean-Louis**. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Revue médicale suisse*, 2012, no 352, p. 1674.
- 92) **MUSÉUM MOODLE** Les effets des probiotiques, Alyssa Carré-Mlouka 2019.
- 93) **AFSSA** - Agence Française de sécurité des produits alimentaires.
- 94) **Laake, K., et al.** (2005). Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with J-configured ileal-pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40, 43-51.
- 95) **McCoy, M.K., Tansey, M.G.** TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation* 5, 45 (2008). doi.org/10.1186/1742-2094-5-45.
- 96) **Bach, sp and NJ Mortensen**, ileal pouch surgery for ulcerative colitis *world j. gastroenterol*, 2007.13 (24): P.3288.300.