

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة 8 ماي 1945 قالمة  
Université 8 Mai 1945 Guelma  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité/Option: Immunologie Approfondie  
Département: Biologie

---

### Thème : Etude théorique d'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : la maladie de Crohn

---

Présenté par :

- Atamnia Nabila
- Meramria Nour Elhouda

Devant le jury composé de :

Président:	Mme. Kaidi	M.A.A	Université de Guelma
Examineur :	Mme. Drif	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur :	Mme. Boukamara	M.C.B	Université de Guelma

**Juillet 2019**

## ***Remerciement***

*A Mme Boukemara Hanane enseignante à la faculté de la biologie qui nous a encadrée et guidée tout de notre travail et de la rédaction de cette mémoire. Nous tenons également à lui exprimer toute notre gratitude pour la qualité de l'enseignement et pour son implication dans notre parcours universitaire et professionnel.*

*A Mme kaidi, enlignaient à la faculté de biologie de Guelma, qui a accepté de présider le jury de notre mémoire. Merci pour les précieux enseignements dispensés dès la première année de biologie et jusqu'au notre mémoire de fin d'étude en Master.*

*A Madame Drif, docteur à la faculté de biologie de Guelma qui a accepté de faire partie du jury de notre mémoire. Merci pour tous les enseignements dispensés au cours des cinq années de biologie passées à Guelma merci également pour nous avoir donné le goût des Affaires Réglementaires auxquelles nous nous destine dans un avenir proche.*

*A nos parents et à nos frères pour leur soutien inconditionnel pendant toutes nos années d'études.*

*A nos amis de longue date, et à ceux rencontrés pendant ces six années d'études, merci.*

## ***Liste des abréviations***

---

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

6-MP : Mercaptopurine

AC : Anticorps

AIEC : *Escherichia coli* Adhérent et Invasif

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AP-1: Activator Protein 1

ASCA : Dirigé contre *Saccharomyces cerevisiae*

BALT: Bronchus Associated Lymphoid Tissue

BCR : Récepteur des Cellules B

BEI : Barrière Epithéliale Intestinale

CARD: Caspase-recruitment Domain

CD : Cellules Dendritiques

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CGE : Cellules Gliales Entériques

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Cox-2 : Prostaglandine Endoperoxide Synthase 2 ou Ptgs2

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

CPAg : Cellule Présentatrice de l'AG

CRP : Protéine C Réactive

DMO : Densitométrie Osseuse

FADD: Fas-associated Death Domain Protein

GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue

## ***Liste des abréviations***

---

HLA-I: CMH de classe I

HLA-II: CMH de classe II

IEL: Intra-Epithelial Lymphocytes

Ig : Immunoglobuline

IKK: Inhibitor of B kinase

IL-6R : Interleukine 6 Récepteur

iNOS : Oxyde Nitrique Synthase Inductible

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

JNK: c-Jun N-terminal Kinase

LAP : Lésions Ano-Périnéales

LPMC : Cellules Mononuclées de la *Lamina Propria*

LPS : Lipopolysaccharides

LRRs : Leucin-rich Repeats

LTa : Lymphocyte T auxiliaire

LTc : Lymphocytes T Cytotoxiques

LTGF- $\beta$ : Latent TGF- $\beta$

LTh : LT helper

Mal: MyD88-adaptator-like

MALT: Mucous Associated Lymphoid Tissue

MAP : *Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis*

MAPK: Mitogen-activated Protein Kinase

MBL: Lectine Liant le Mannose

MC: Maladie de Crohn



## ***Liste des abréviations***

---

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'intestin

MLN: Mesenteric Lymph Node

MyD88: Myeloid Differentiation 88

NBD: Nucleotide-binding Domain

NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor-kappa B

NFS : Numération de Formule Sanguine

NK: Natural Killer

NO: espèces réactives de l'azote

NOD2: Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2

NPT: Nutrition Parentérale Totale

Omp : Protéine de la membrane externe d'*E.coli*

PGDS: Prostaglandine D Synthase

PMMV: Pepper Mild Mottle Virus

PNB : Polynucléaire Basophiles

PNE : Polynucléaire Eosinophiles

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

RCH: La Rectocolite Hémorragique

RIP1: Receptor-interacting Protein

ROS: Reactive Oxygen Species

SCFA: Short Chain Fatty Acid

TCR : Récepteur des Cellules T

TCR : Récepteur des Cellules T

## ***Liste des abréviations***

---

TDM: Tomodensitométrie

TGF- $\beta$  : Transforming Growth Factor- $\beta$

TIR: domain-containing Adaptator Inducing IFN

TIRAP : TIR domain-containing Adaptator Protein

TLR: Toll-like Receptor

TNF: receptor-associated factor 2

TNF: Tumor Necrosis Factor

TRADD: TNFR1-associated Death Domain Protein

TRAF1: TNF Receptor-associated factor 1

TRAF6: TNF Receptor-associated Factor 6

## *Liste des figures*

---

<b>Figure 01</b> : Structure fondamentale de tube digestif.....	04
<b>Figure 02</b> : Le système nerveux entérique.....	06
<b>Figure 03</b> : anatomie de l'intestin.....	08
<b>Figure 04</b> : L'épithélium intestinal.....	10
<b>Figure 05</b> : Représentation schématique des GALT .....	15
<b>Figure 06</b> : Le complexe majeur d'histocompatibilité.....	18
<b>Figure 07</b> : Intervention du CMH dans la présentation de l'AG.....	19
<b>Figure 08</b> : L'hématopoïèse.....	21
<b>Figure 09</b> : Contact d'un lymphocyte B avec un antigène.....	23
<b>Figure 10</b> : Présentation de la structure d'un anticorps.....	24
<b>Figure 11</b> : Les différents types d'immunoglobuline.....	25
<b>Figure 12</b> : Réponse humorale primaire et secondaire.....	26
<b>Figure 13</b> : Activation d'un lymphocyte T auxiliaire.....	27
<b>Figure 14</b> : Activation d'un lymphocyte T cytotoxique.....	28
<b>Figure15</b> : Lyse d'une cellule cible engendrée par l'activation d'un lymphocyte T cytotoxique.....	28
<b>Figure 16</b> : Mode d'action d'un lymphocyte Natural Killer.....	29
<b>Figure 18</b> : Schéma récapitulatif de l'activation des différents lymphocytes.....	30
<b>Figure 19</b> : Le système du complément.....	32
<b>Figure 20</b> : Cytokines et communication intercellulaire.....	35

## Liste des figures

---

<b>Figure 21 :</b> Voie de signalisation du TNF.....	37
<b>Figure 22 :</b> Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC.....	40
<b>Figure 23 :</b> Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinale.....	42
<b>Figure 24 :</b> Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR).....	43
<b>Figure 25 :</b> Transcytose des immunoglobulines A.....	45
<b>Figure 26 :</b> Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique.....	46
<b>Figure 27:</b> Composition et densité du microbiote intestinal.....	50
<b>Figure 28:</b> Fonction de protection du microbiot.....	51
<b>Figure 29:</b> Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte.....	53
<b>Figure 30:</b> dialogue entre microbiote et système immunitaire.....	54
<b>Figure 31:</b> Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité.....	57
<b>Figure 32:</b> Incidence de la Maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe dans le Nord de la France de 1988 à 200.....	62
<b>Figure 33:</b> Schéma de la physiopathologie de la MC.....	63
<b>Figure 34:</b> Homéostasie intestinale et inflammation.....	64
<b>Figure 35:</b> MC colique avec ulcères superficiels et des ulcérations creusantes.....	66
<b>Figure 36:</b> Obstruction intestinale.....	67

## *Liste des figures*

---

<b>Figure 37:</b> Fonction proposée de CARD15 dans la régulation de l'inflammation par l'intermédiaire de l'activation de la voie NF-kB en réponse à différents composants bactériens.....	73
<b>Figure 38:</b> Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes.....	74
<b>Figure 39:</b> Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI.....	76
<b>Figure 40:</b> Un déséquilibre de la flore ou dysbiose.....	77
<b>Figure 41:</b> Coloscope dans le lon.....	81

## ***Liste des tableaux***

---

**Tableau 1 :** Certaines pathologies secondaires sont associées à la dénutrition.....68

**Tableau 2 :** Différents bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn.....78

**Tableau 3 :** Les espèces bactériennes individuelles comme un seul agent causal impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn.....79

Remerciements

Sommaire

Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale..... 01

**Chapitre 01 : Le tube digestif**

1. Structure de tube digestif..... 02

1.1 Structure générale de la paroi de tube digestif..... 02

1.1.1. La muqueuse..... 03

1.1.2. La musculaire-muqueuse..... 03

1.1.3. La sous-muqueuse..... 03

1.1.4. La musculeuse..... 04

1.1.5. La tunique externe..... 04

1.2. Contrôle de la digestion..... 05

1.2.1. Système nerveux autonome..... 05

1.2.1.1. Plexus myenterique (Plexus d’Auerback)..... 05

1.2.1.2. Plexus sous muqueux étérique (Plexus de Meissner)..... 05

1.2.2. Contrôle hormonal..... 07

1.3. Composition cellulaire de l’épithélium intestinal..... 08

1.4. Immunité intestinale..... 10

1.4.1. La barrière épithéliale..... 12

1.4.2. La réponse acquise..... 12

1.4.3. La réponse innée dans les muqueuses..... 13

1.4.4. Le système lymphoïde associé à l’intestin..... 15

1.4.4.1. Les plaques de Peyer..... 15

1.4.4.2. Les ganglions mésentériques..... 16

1.4.4.3. Les autres GALT..... 16

1.5. Homéostasie intestinale..... 16

1.6. La motricité intestinale..... 17

## Chapitre 02 : L'immunité intestinale

1. Généralités sur l'immunité.....	18
1.1 Le complexe majeur d'histocompatibilité.....	18
1.2. La réaction inflammatoire.....	20
1.3. Les acteurs du système immunitaire.....	21
1.3.1. Les lymphocytes.....	22
1.3.1.1. Les lymphocytes B.....	22
1.3.1.2. Les lymphocytes T.....	26
1.3.1.3. Les lymphocytes T auxiliaires ou lymphocytes T CD4+.....	27
1.3.2. Les autres cellules de l'immunité.....	30
1.3.2.1. Les phagocytes.....	30
1.3.2.2. Les cellules accessoires.....	30
1.3.3. Le système du complément.....	31
1.4. Les médiateurs de l'immunité.....	34
1.4.1. Les cytokines.....	34
◆ Définition.....	34
◆ Caractéristiques des cytokines.....	34
◆ Fonctions des cytokines.....	35
1.4.1.1. Les cytokines pro-inflammatoires.....	36
1.4.1.1.1. Le Tumour Necrosis Factor (TNF $\alpha$ ).....	36
1.4.1.1.2. L'interleukine 1(IL-1).....	37
1.4.1.2. Les Cytokines anti-inflammatoires.....	38
1.4.1.2.1. L'interleukine 10 (IL-10).....	38
1.4.1.2.2. Le Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ).....	39
1.4.2. Les Chimiokines.....	39
2. Le système immunitaire intestinal.....	41
2.1. Immunité innée.....	41
2.1.1. L'épithélium intestinal.....	41
2.1.2. Récepteurs de l'immunité innée.....	42



2.3.1. Cellules présentatrices de l'antigène.....	44
2.2. Immunité adaptative.....	44
2.2.1. Réponse adaptative B.....	45
2.2.2. Réponse adaptative T.....	46

### **Chapitre 03 : La flore intestinale**

1. Généralités.....	47
2. Description et composition de microbiote intestinal.....	47
3. Fonctions du microbiote intestinal sur son hôte .....	50
3.1. Fonction protectrice.....	50
3.2. Fonctions métaboliques.....	51
3.2.1. Métabolisme des glucides.....	51
3.2.2. Métabolisme des protéines.....	51
3.2.3. Métabolisme des lipids.....	52
3.2.4. Métabolisme des gaz.....	52
3.2.5. Le métabolisme minéral et vitaminique.....	52
3.2.6. Le métabolisme des xénobiotiques.....	52
3.3. Microbiote intestinal et système immunitaire.....	53
4. Régulation de la flore intestinale par l'Hôte.....	55
4.1. Prise des antibiotiques.....	55
4.2. Effet de l'alimentation et de régimes alimentaires spécifiques sur la flore intestinale.....	56
4.3. Influence de l'environnement.....	56
4.4. L'accouchement.....	57
5. Implication du microbiote en pathologie humaine.....	57
5.1. Microbiote intestinal et obésité.....	58
5.2. Microbiote intestinal et cancer.....	58
5.3. Microbiote intestinal et autisme.....	59
5.4. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	59

### **Chapitre 04 : La maladie de Crohn**

1. Définition.....	61
--------------------	----

2.1. Répartition géographique.....	61
2.2. Facteurs ethniques.....	61
2.3. Répartition de la maladie selon l'âge et le sex.....	62
3. Physiopathologie de la maladie de Crohn.....	62
4. Aspect immunologique de la maladie de Crohn.....	63
5. Symptomatologie.....	65
5.1. Manifestations digestives.....	65
5.1.1. Douleurs abdominales.....	65
5.1.2. Diarrhées.....	65
5.1.3. Lésions ano-périnéales.....	66
5.2. Complications intestinales.....	66
5.2.1. Fistules et abcès.....	66
5.2.2. Obstruction et occlusion intestinale.....	66
5.2.3. Perforation intestinale.....	67
5.2.4. Mégacôlon toxique.....	67
5.2.5. Hémorragies intestinales.....	67
5.2.6. Cancers.....	67
5.3. Signes généraux.....	68
5.4. Manifestations extradiigestives.....	69
5.5. Évolution de la pathologie.....	70
6. Facteurs influençant l'apparition de la MC.....	70
6.1. Facteurs génétiques.....	71
6.2. Facteurs environnementaux.....	74
6.2.1. Facteurs non infectieux.....	74
6.2.2. Facteurs infectieux.....	76
7. Diagnostic.....	80
7.1. Analyses de sang.....	80
7.2. Examens d'imagerie.....	80
7.3. Coloscopie.....	81
7.4. Examens histologiques.....	81

8. Traitements et stratégie thérapeutique.....	82
8.1. Education thérapeutique.....	82
8.2. Modifications à la nutrition et au mode de vie.....	82
8.3. Choix des médicaments initiaux (Pharmacothérapie symptomatique).....	83
8.4. Traitement de la carence martiale.....	84
8.5. Pharmacothérapie anti-inflammatoire.....	84
8.5.1. Acide 5-aminosalicylique (5-ASA).....	85
8.5.2. Corticostéroïdes.....	85
8.5.3. Agents immunosuppresseurs.....	85
8.5.4. Produits biologiques.....	85
8.6. Stratégie thérapeutique.....	86
8.7. La chirurgie.....	87
8.8. Prise en charge psychologique.....	87
8.9. Contraception / grossesse / allaitement.....	88
8.10. Vaccinations.....	88
8.11. Aspect social.....	88
Conclusion.....	90

Références Bibliographiques

Résumé

Abstract

ملخص

## Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif. Les causes de l'inflammation ne sont pas encore connues et sont vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux. Cette maladie gastro-intestinale se caractérise par des épisodes aigus de diarrhées et de douleurs abdominales. Ce phénomène aigu est compensé par des périodes de rémission de durées variables lors desquelles l'état clinique du patient est amélioré. Cette maladie est souvent diagnostiquée vers l'âge de 20 ans. Cependant la population pédiatrique et les personnes plus âgées sont également atteintes par cette maladie. Cette maladie est présente principalement dans les pays industrialisés. Plus de 200 millions de personnes sont atteintes de MC en Amérique du Nord et en Europe. Les pays émergents d'Amérique latine notamment commencent à voir augmenter leurs valeurs épidémiologiques, du fait de leur industrialisation.

De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel de la maladie de Crohn repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps anti-TNF $\alpha$  dans les formes plus sévères. Le schéma thérapeutique peut varier selon le phénotype de la maladie et son intensité. Malheureusement, pour de nombreux patients cette stratégie thérapeutique ne permet pas d'améliorer leur état clinique en raison d'intolérance ou de résistance aux traitements. Ces patients se retrouvent alors en échec thérapeutique.

La qualité de vie est diminuée significativement chez les patients atteints de la maladie de Crohn et ceci est d'autant plus vrai pour ceux qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique. Outre les co-morbidités engendrées par une maladie de Crohn non maîtrisée, cette maladie a de nombreuses conséquences sur la vie sociale et professionnelle, et un impact psychologique fort. Toutes ces considérations sont autant d'arguments pour l'industrie pharmaceutique pour développer un nouveau traitement de la maladie de Crohn pour les patients en échec thérapeutique.

Notre présent travail a pour objectif de réunir toutes les informations concernant la maladie du crohn et pour cela notre modeste travail est réalisé en quatre chapitres essentielles : Le premier soit sur le tube digestif le deuxième soit l'immunité intestinal et le troisième parle sur la flore commensale et enfin le dernier chapitre qui parle sur la maladie du crohn.



# Chapitre 01

## le tube digestif

## **1. Structure de tube digestif**

L'organisme a besoin d'apport énergétique constant : en ingérant des aliments qui deviennent par la suite des nutriments, utilisables en tant que substrat énergétique. Pour ce faire, toute une transformation est nécessaire : transformer d'abord physiquement les aliments avec les dents et l'estomac puis transformer les lipides, les glucides et les protéines en des composants plus simples, par l'action de la salive, et de l'acide gastrique. La dernière étape sera l'absorption par des mécanismes complexes: transformation en nutriments et passage dans la circulation sanguine et lymphatique afin d'alimenter tous les organes. Ces substrats seront utilisés comme énergie (Emmanuelle, 2012).

Le processus digestif se compose de :

- L'ingestion ;
- La propulsion : déglutition et péristaltisme (action mécanique par contraction) ;
- La digestion mécanique : mastication, pétrissage et segmentation ;
- La digestion chimique : les sécrétions digestives exocrines qui forment les sucs digestifs et se déversent dans le milieu extracorporel ;
- L'absorption des nutriments ;
- La défécation : évacuation des déchets (Emmanuelle, 2012).

Concernant la motilité gastro-intestinale, on trouve 4 mouvements qui sont reproduits le long du tube digestif : le péristaltisme correspond littéralement à la contraction de certains organes creux entraînant des mouvements de leur contenu. Il s'agit donc de zones de contractions qui se déplacent dans un sens unique suivies en aval de zones de relaxations. Ce sens unique n'est pas exclusif et dans certains segments, le déplacement se fait en sens inverse (en direction de la bouche). Le péristaltisme permet donc la progression des aliments, tout le long du tube digestif pendant leurs différentes transformations. Il est possible grâce à la contraction des fibres musculaires lisses circulaires de la paroi et se produit dans l'œsophage, l'intestin et le côlon. Le deuxième mouvement mécanique est le brassage possible grâce aux fibres obliques présentes uniquement dans l'estomac, en plus des fibres musculaires lisses circulaires et longitudinales. Il s'agit d'un mouvement pour mélanger les aliments aux sécrétions gastriques. Il

existe par la suite un mouvement de segmentation. Ce mouvement est retrouvé uniquement dans l'intestin grêle en plus du péristaltisme. En effet, il s'agit d'une contraction des muscles lisses suivis d'une relaxation au même endroit par intervalle. Le but ici est de favoriser le mélange du chyme avec les sels biliaires, digestifs et pancréatiques et également de favoriser le contact entre la paroi et les aliments. Le dernier mouvement observé est le mouvement de masse qui consiste en de fortes contractions qui propulsent les matériaux résiduels le long du côlon sur des distances considérables. Il permet l'expulsion des selles (Marieb, 2005).

### **1.1. Structure général de la paroi du tube digestif**

Le tube digestif est constitué de 5 tuniques concentriques qui sont à partir de la lumière : la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse puis une tunique conjonctive externe (Duerkop, 2009).

#### **1.2. La muqueuse**

Comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion. Le chorion contient du tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes. Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption (Duerkop, 2009).

##### **1.1.2. La musculaire-muqueuse**

Est constituée d'une mince couche de tissu musculaire lisse ; elle est absente aux extrémités du tube (1/3 supérieur de l'oesophage et canal anal) (Duerkop, 2009).

##### **1.2.3. La sous-muqueuse**

Est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner (ou « plexus sous-muqueux de Meissner ») ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse (Duerkop, 2009).

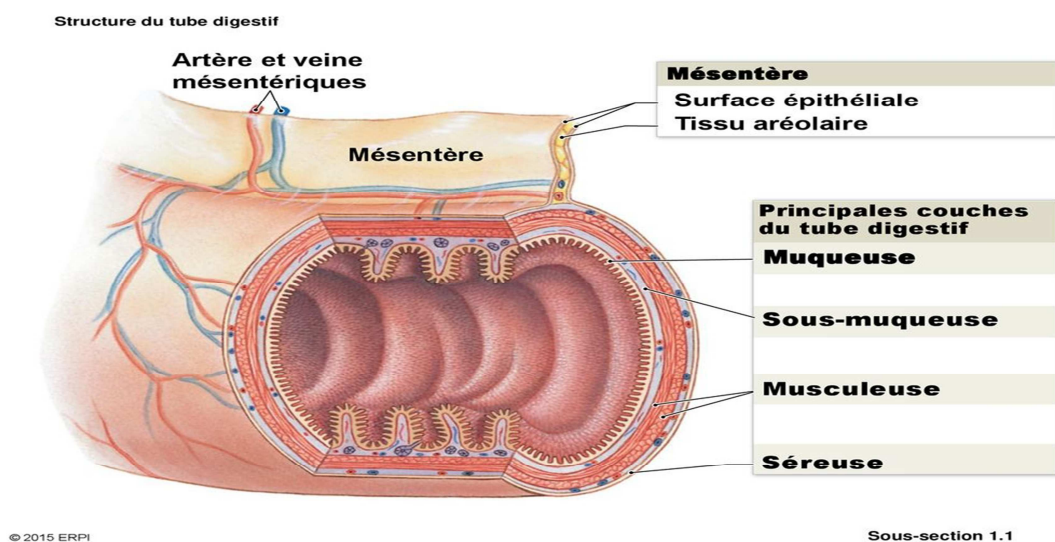


### 1.1.4. La musculuse

A une disposition générale en 2 couches de tissu musculaire lisse : circulaire interne et longitudinale externe. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach (ou « plexus myentérique d'Auerbach ») (Catala *et al.*, 2007).

### 1.1.5. La tunique externe

Est soit un adventice, soit une séreuse. Aux extrémités du tube digestif la tunique externe est constituée par tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins ; on lui donne le nom d'adventice. Entre ces deux extrémités, la tunique externe comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple (mésothélium), constituant ainsi le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale. On lui donne le nom de séreuse. Sur le plan anatomique, le tube digestif proprement dit comporte successivement l'oesophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) puis le gros intestin (cæcum, appendice, côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde) puis le rectum. En fonction des localisations, on peut constater des particularités histologiques propres à chaque étage du tube digestif (Catala *et al.*, 2007).



**Figure 01:** Structure fondamentale de tube digestif (Boden, 2008)

## **1.2. Contrôle de la digestion**

### **1.2.1. Système nerveux autonome**

Le système digestif possède un système nerveux intrinsèque appelé le système entérique. (Marieb, 2005).

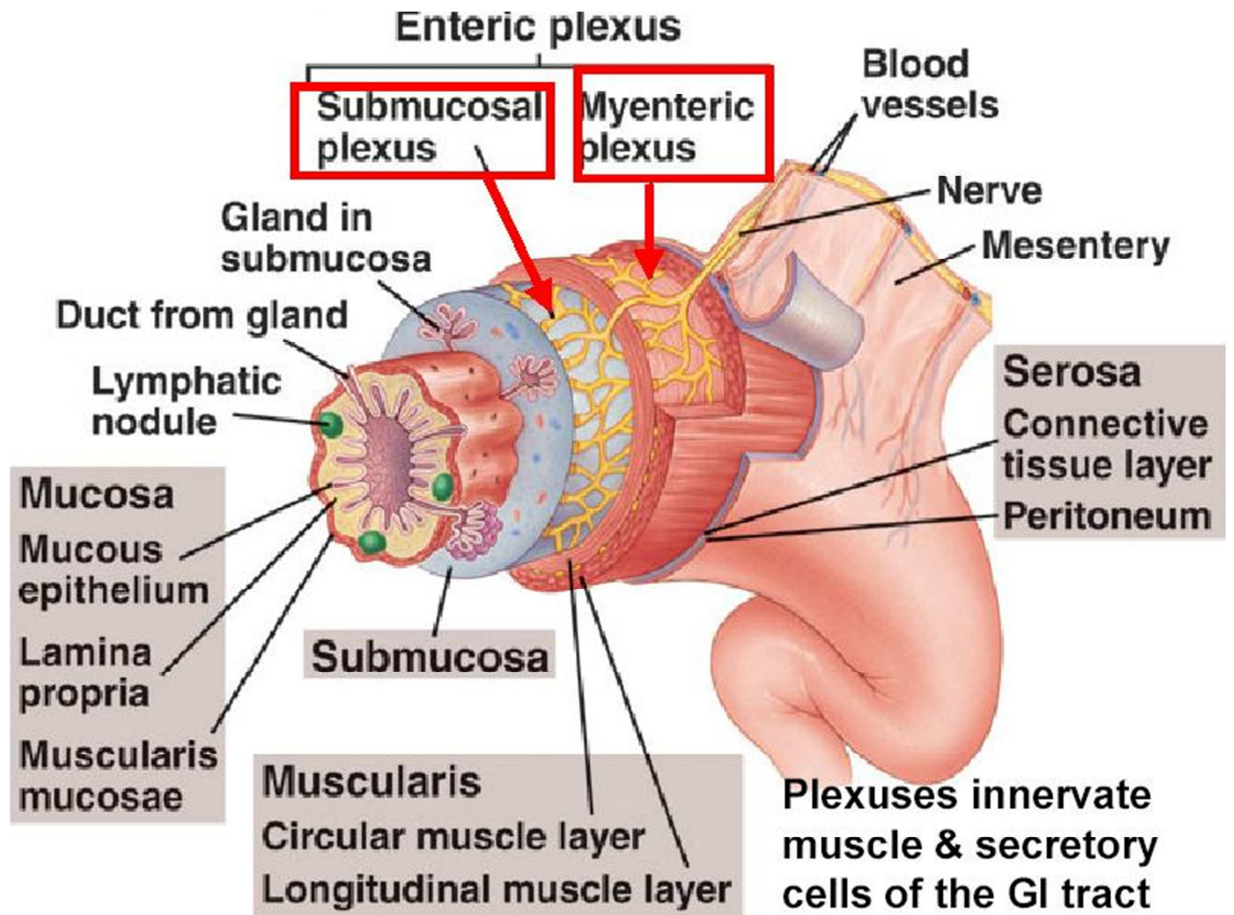
Il se divise en deux plexus ganglionnaires qui s'étendent sur toute la longueur du tube digestif :

#### **1.2.1.1. Plexus myenterique (Plexus d'Auerback)**

Il se trouve au niveau de la musculature entre ses deux couches musculaires : il se situe donc entre la couche longitudinale et la couche circulaire. Ce plexus est surtout responsable du contrôle moteur (induit par la musculature) (Marieb, 2005).

#### **1.2.1.2. Plexus sous muqueux entérique (Plexus de Meissner)**

Il se trouve au niveau de la sous muqueuse, entre la muqueuse et la couche de cellules circulaires de la musculature. Ce plexus est surtout responsable du débit sanguin local et contrôle l'activité des glandes (sécrétion) et des muscles lisses (contraction) de la sous muqueuse. Les fonctions sensibles, motrices et sécrétoires du tube digestif sont contrôlées par un dispositif nerveux installé dans sa paroi. Le système nerveux entérique est organisé en un réseau ou plexus ganglionné où les ganglions contiennent les corps cellulaires des neurones entériques et les cellules de la glie. Les mailles de ce réseau représentent les axones des neurones qui réalisent un circuit complexe des projections locales. Elles reçoivent des afférences du système nerveux central modulant ses effets par des projections sympathiques et parasympathiques mais reste suffisamment autonome pour agir seul de façon coordonnée. On décrit schématiquement deux niveaux pour ce système : le plexus sous-muqueux de Meissner et le plexus myentérique d'Auerbach localisé entre les deux couches de la musculature (Figure 2). Ces deux systèmes fonctionnent de manière tout à fait coordonnée (Catala, 2007).



**Figure 02 :** Le système nerveux entérique (Catala *et al.*, 2007).

Le système nerveux entérique interagit avec le reste du système nerveux autonome grâce à sa connexion par le nerf vague mais fonctionne de manière indépendante. Les cellules sont organisées en réseau connectées les unes aux autres sans autre structure particulière : elles forment entre elles un tissu réticulaire (Feagins, 2009).

Ce système entérique comporte environ deux cent millions de neurones sensitifs (mécano, thermo et chémorécepteurs) et de neurones effecteurs (moteurs ou glandulaires). Ce sont ces neurones effecteurs moteurs qui sont à l'origine des mouvements mécaniques et les neurones effecteurs glandulaires sont à l'origine des sécrétions exocrines, paracrines, autocrines et endocrines. En réponse à des stimuli tels que l'étirement de la paroi (action des mécanorécepteurs), modification de l'osmolarité du contenu gastrique, de son pH ou de la présence de

substrats ou de nutriments (chémorécepteurs), médié par les fibres afférentes sensibles, les neurones des plexus nerveux ont deux types de réflexes (Emmanuelle, 2005).

Tout d'abord les réflexes longs, qui passent par le système nerveux central grâce aux fibres efférentes motrices, peuvent être déclenchés par les chémo et les mécanorécepteurs ou par des situations physiologiques telles que la vue, ou l'odeur de nourriture. Les fibres nerveuses efférentes transportent alors les influx nerveux du système nerveux parasympathique et sympathique par l'intermédiaire du nerf vague efférent pour envoyer les informations aux plexus entériques. Il en résulte une modification de sécrétion ou de contraction de l'organe cible. Le système nerveux parasympathique augmente les sécrétions et la motricité et le système nerveux sympathique les diminuent (Emmanuelle, 2005).

De plus, les réflexes courts sont également possibles car les plexus myentériques et sous muqueux peuvent fonctionner de façon autonome et indépendante. Ainsi, on a une sorte de court circuit du système nerveux central permis grâce à la proximité des structures nerveuses (Emmanuelle, 2005).

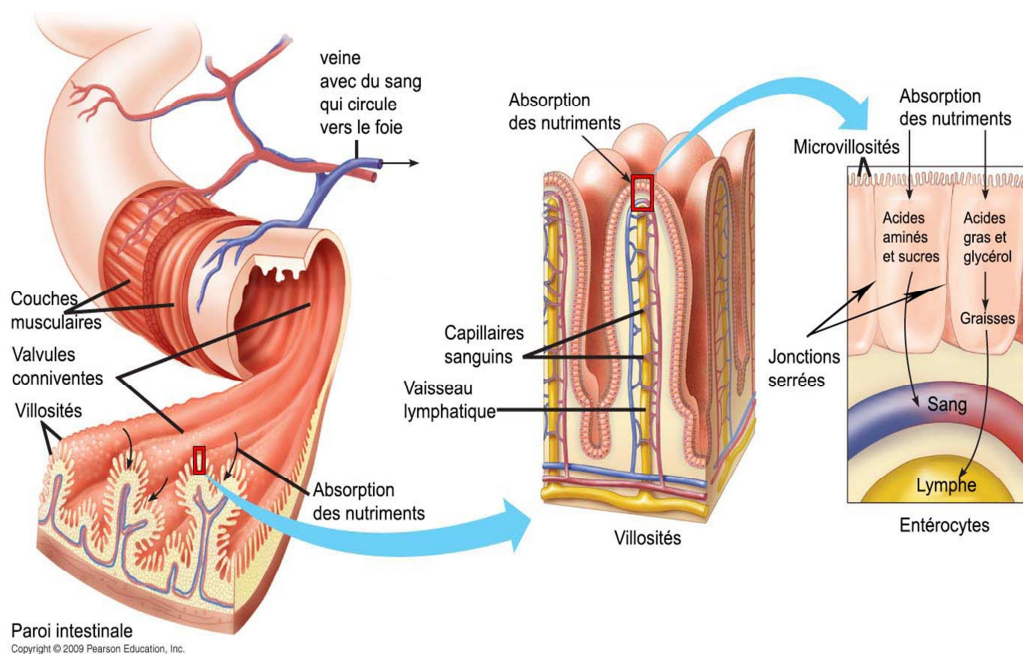
Ce contrôle nerveux est responsable du contrôle neurocrine : sécrétions de médiateurs chimiques neuronaux (VIP (vasoactive intestinal peptide), somastatine, acétylcholine, histamine) par le motoneurone sécréteur. Ces médiateurs vont agir sur les cellules cibles afin de réguler les mouvements ou les sécrétions des cellules cibles (Emmanuelle, 2005).

### **1.2.2. Contrôle hormonal**

Lors de l'étirement des muqueuses, les cellules sécrétrices ont une activité endocrine (passage de l'hormone dans le sang) et paracrine (transmission de l'information à une cellule proche) et libèrent des hormones qui permettent la régulation des fonctions digestives. Gastrine, CCK (cholecystokinine), secretine, GIP (glucose insulinothropie peptide) (Emmanuelle, 2005).

### 1.3. Composition cellulaire de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est composé de cellules provenant de la différenciation de cellules souches communes. Dans l'intestin grêle, les cellules souches intestinales sont situées dans les glandes de Lieberkühn alors que dans le côlon elles sont localisées à la base des cryptes. La différenciation de ces cellules souches est faite au cours de leur migration de la crypte au sommet de la villosité, pour former les différents types cellulaires composant l'épithélium intestinal (Figure 03) (Farabee, 2010).



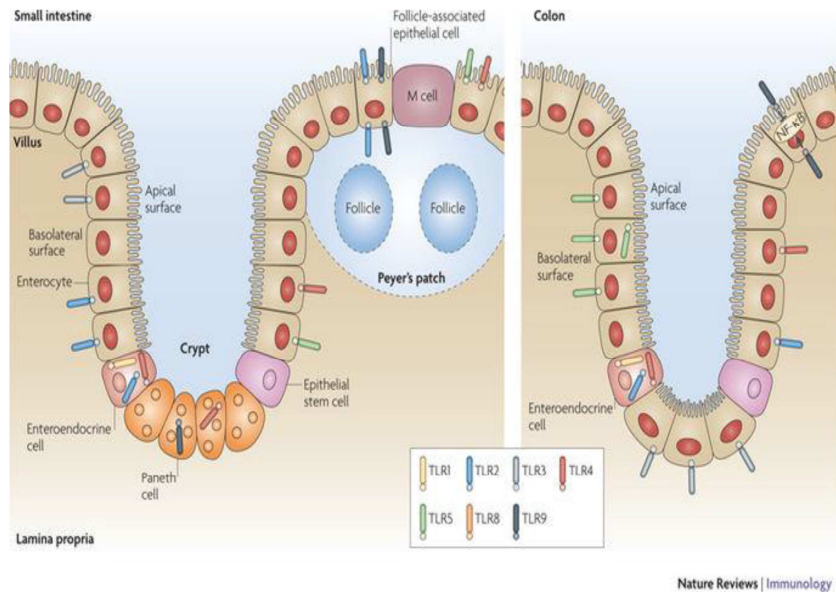
**Figure 03 :** anatomie de l'intestin (Farabee, 2010)

Les cellules ainsi formées sont divisées en deux groupes en fonction de leur capacité d'absorption ou de sécrétion. Les cellules les plus abondantes dans l'intestin sont les entérocytes, encore appelées colonocytes dans le gros intestin. Leur fonction est d'absorber les nutriments provenant de la dégradation des aliments sur leur face apicale et de les exporter du côté basal. Leur surface apicale est constituée de microvillosités, augmentant ainsi d'autant plus la surface d'échange. La production d'enzymes comme les hydrolases par ces cellules participent à leur capacité de digestion et elles forment une barrière entre le contenu intestinal et le corps grâce à la

présence de jonctions serrées les reliant entre elles. Les cellules sécrétrices regroupent plusieurs types cellulaires. Les cellules caliciformes représentent 4% de l'épithélium de l'intestin grêle et peuvent représenter plus de 16% de l'épithélium du côlon (Ducrotté, Gourcerol, 2005). Elles interviennent dans la production et la sécrétion du mucus, couche protectrice à la surface de l'épithélium muqueux, constitué de glycoprotéines. Les cellules endocrines sont impliquées dans la production et sécrétion d'hormones et représentent quant à elles 1% des cellules intestinales. Les cellules de Paneth, spécifiques de l'intestin grêle, produisent et sécrètent des peptides antimicrobiens et des protéines spécifiques comme le lysozyme, impliqué dans la protection contre les micro-organismes pathogènes (Joseph, 1995).

Contrairement aux autres cellules composant l'épithélium intestinal, elles complètent leur différenciation à la base des cryptes. Les cellules M (Microfold), un autre type cellulaire minoritaire retrouvé dans les follicules lymphoïdes, participent à la réponse immune en reconnaissant et en transportant les antigènes et les micro-organismes intestinaux (Molodeck, 2012).





**Figure 04 :** L'épithélium intestinal (Abreu, 2010).

#### 1.4. Immunité intestinale

La surface intérieure du tube digestif bordant la lumière intestinale est d'environ 100 m<sup>2</sup> et doit être dotée d'un système immunitaire très efficace. Ainsi, les constituants salivaires et le lysozyme empêchent la pénétration de germes. Le suc gastrique a lui, une action bactéricide. Le tube digestif possède également son propre tissu lymphatique immunocompétent comprenant des lymphocytes et des plasmocytes répartis dans l'épithélium (lymphocytes T intra-épithéliaux) et le tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous muqueuse des parois intestinales et coliques (Emmanuelle, 2012).

Ainsi, ce tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) comporte à la fois des follicules lymphoïdes isolés et des cellules lymphoïdes (lymphocytes B, T et plasmocytes sécreteurs d'IgA), mais aussi des agrégats de follicules : les amygdales, l'appendice iléocolique et les plaques de Peyer, ces derniers siègent au niveau de la lamina propria de la muqueuse, partie terminale de l'iléon (Emmanuelle, 2012).

Le GALT n'est qu'une localisation particulière du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Mucous Associated Lymphoid Tissue ou MALT) qui s'observe aussi dans la muqueuse des voies respiratoires (Bronchus Associated Lymphoid Tissue ou BALM), urinaires et génitales ainsi que dans les glandes lacrymales, salivaires et mammaires (Emmanuelle, 2012).

Le mécanisme de défense est enclenché avec la présence d'antigènes intraluminaux tels que des substances étrangères antigéniques, toxines, ou des micro-organismes : parasites, bactéries, virus. Le système immunitaire doit discriminer des antigènes commensaux (flore bactérienne naturelle, antigènes alimentaires) et des antigènes pathogènes. La réponse immunitaire intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique appelée tolérance orale (Emmanuelle, 2012).

La réponse immunitaire est un phénomène complexe dont la finalité est la défense de l'organisme. On distingue : la réponse innée qui est immédiate et non spécifique et la réponse acquise qui est spécifique (Emmanuelle, 2012).

L'immunité innée est assurée par les monocytes-macrophages, cellules dendritiques (CD), cellules natural killer (NK) et polynucléaires neutrophiles. Ce sont les sentinelles de l'organisme. Ainsi, grâce à l'activité phagocytaire des CD, et surtout des macrophages, les organismes étrangers à l'hôte sont phagocytés et détruits. Parmi l'immunité acquise, on distingue l'immunité humorale (production d'anticorps) et l'immunité à médiation cellulaire. L'immunité humorale est assurée par les anticorps, produits par les cellules B. L'immunité cellulaire est assurée par les lymphocytes T sensibilisés, qui agissent localement au contact de l'antigène, par cytotoxicité ou libération de médiateurs non spécifiques, les lymphokines. La production d'anticorps et l'immunité à médiation cellulaire sont induites par des déterminants antigéniques (antigènes T-dépendants) proches mais non identiques. Il existe aussi des antigènes qui induisent uniquement la production des anticorps par les cellules B sans activation des lymphocytes T (antigènes T-indépendants) (Emmanuelle, 2012).

#### **1.4.1. La barrière épithéliale**

La barrière épithéliale intestinale (BEI) est formée d'une monocouche de cellules épithéliales intestinales tapissant l'ensemble du tube digestif dont la surface déployée est équivalente à celle d'un terrain de football. Elle est entièrement renouvelée en 3-5 jours (Aubé *et al.*, 2006). L'épithélium intestinal humain est représenté par 300m<sup>2</sup> de muqueuse et correspond ainsi à la plus grande surface du corps constamment exposée à des substances environnementales, à des nutriments et des microorganismes (Lotz *et al.*, 2007). Cette véritable « peau » de notre intestin doit à la fois absorber les nutriments mais aussi se protéger des agents pathogènes ou



toxiques et avoir une capacité de réparation importante. Le microenvironnement (flore, fibroblastes, cellules immunitaires) de la BEI joue un rôle majeur dans la régulation de ces fonctions. On note qu'il y a une similarité non seulement organisationnelle mais fonctionnelle entre la régulation de la BEI par les cellules gliales entériques (CGE) et celle réalisée par les astrocytes du système nerveux central dans le contrôle de la barrière hémato-encéphalique. En particulier les CGE favorisent le renforcement de la BEI et la protègent de l'agression par des pathogènes et favorisent la réparation de la BEI et contrôlent la prolifération des cellules épithéliales intestinales. Les médiateurs spécifiques responsables de ces effets ont été identifiés ainsi que les mécanismes impliqués (Lotz *et al.*, 2007).

On note qu'au niveau de cette barrière s'effectue la synthèse de peptides anti-microbiens : plusieurs familles (défensines, cathelicidines ou calprotectines). Leur fonction est la lyse de la membrane bactérienne et ils ont un rôle dans le contrôle de la densité de la flore commensale (Lotz *et al.*, 2007).

Les cellules de la surface de la muqueuse sont essentielles pour limiter l'invasion bactérienne des tissus intestinaux et préserver l'ignorance du système immunitaire systémique envers les symbiotes. De plus, les réponses immunitaires sous épithéliales à la flore microbienne vont également être importantes car elles ont notamment un impact sur les interactions bactéries-muqueuses du côté luminal de la barrière épithéliale (Duerkop *et al.*, 2009). Ces divers mécanismes sont notamment mis en évidence lors de maladies inflammatoires de l'intestin. Dans ce cas, le contrôle des réponses immunitaires vis-à-vis des micro-organismes n'existe plus, on assiste alors à une inflammation chronique au niveau de l'intestin (Wells *et al.*, 2010). On note que les modifications de l'expression des cellules gliales PGDS (prostaglandine D synthase) peuvent modifier les fonctions de la barrière épithéliale intestinale et être impliquées dans le développement de pathologies telles que le cancer ou les maladies inflammatoires de l'intestin (Bach-Ngohou *et al.*, 2010).

#### **1.4.2. La réponse acquise :**

L'intestin est le premier organe immunitaire de l'organisme : 60 à 70 % de la totalité des cellules lymphoïdes sont contenues dans la muqueuse intestinale. Une de ses principales fonctions, après ses fonctions digestives et d'assimilation est d'exercer une barrière de protection,

en arrêtant ou en éliminant des éléments pathogènes (bactéries, virus, parasites...). Le système immunitaire intestinal est appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). C'est au sein du GALT que s'organise la majeure partie de la réponse immunitaire. On note que dans le système digestif au niveau du grêle, le GALT (Figure 5) peut être divisé en :

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

Ces systèmes permettent de générer une réponse immunitaire adaptative. Les cellules M « membraneuses », sont situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer et permettent d'endocyter les antigènes.

Par la suite, ces cellules M transfèrent l'antigène aux cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques) qui le présentent à leur tour aux lymphocytes B et T afin de les activer. A la surface du Lymphocytes B, l'interaction entre l'antigène et les immunoglobulines de membrane constituant le récepteur des cellules B (BCR) détermine sa maturation en plasmocyte, spécialise dans la sécrétion d'anticorps. Parmi les anticorps, on distingue cinq classes d'anticorps (IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE). Un deuxième groupe de stimuli pour la maturation des lymphocytes B vient des cellules T, il comporte la sécrétion de l'interleukine 2, 4 et 5. Les lymphocytes B vont ensuite migrer au niveau des ganglions mésentériques pour subir une expansion clonale. Ils reviennent ensuite par « homing » par la voie sanguine et sécrètent des IgA (anticorps qui se trouvent au niveau des muqueuses et des sécrétions). Les IgA doivent alors traverser les entérocytes grâce au composant sécrétoire et atteindre la lumière intestinale où ils localiseront l'antigène afin de l'éliminer avec l'aide de la réponse T cytotoxique et des macrophages (Bach – Ngohou *et al.*, 2010).

### 1.4.3. La réponse innée dans les muqueuses

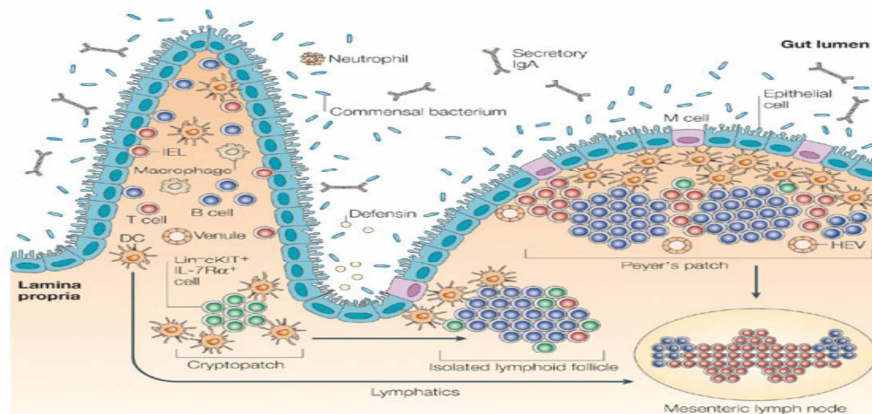
L'immunité innée joue également un grand rôle au niveau des muqueuses. Il peut s'agir d'un rôle purement physique, comme l'effet-barrière de l'étanchéité des épithéliums ou l'effet "chasse" des sécrétions muqueuses comme la salive. Ces sécrétions sont également riches en molécules antiseptiques protectrices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

flores saprophytes peuvent aussi être considérées comme participant à cette immunité innée (Bach –Ngohou *et al.*, 2010).

Les cellules de l'immunité innée, comme les polynucléaires éosinophiles et les mastocytes sont également facilement sollicitées. Leurs sécrétions potentiellement très toxiques se neutralisent mutuellement, maintenant un état non inflammatoire dans les muqueuses. Les macrophages et les cellules dendritiques participent également activement à la protection de ce tissu, tout en jouant leur rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T intra-épithéliaux ou IEL (Intra-Epithelial Lymphocytes) sont des cellules particulières des muqueuses, intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité cognitive et essentiellement localisées dans l'intestin. Comme leur nom l'indique, elles sont au contact direct des cellules épithéliales, réparties le long des muqueuses à raison d'environ 1 IEL toutes les 10 cellules épithéliales. Les lymphocytes intra-épithéliaux possèdent des fonctions inductrices et interviennent dans la modulation de la réponse immunitaire locale en sécrétant un grand nombre de cytokines Th1 et Th2 (Fujihashi., et al 1997). Aussi doués de propriétés cytotoxiques, ils semblent jouer un rôle de surveillance. Lorsque les cellules épithéliales intestinales, en constant renouvellement, passent au-dessus de ces IEL dans leur mouvement vers le sommet des villosités intestinales. Les cellules infectées par un virus ou tumorales, dont les molécules CMH de classe I présentant des antigènes anormaux, peuvent alors être éliminées par les IEL. Au niveau intestinal, il existe une homéostasie. En effet, en situation normale, les antigènes commensaux n'induisent pas de réponse immune forte. Il existe un équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs des cytokines (Figure 5). Ces dernières sont des glycoprotéines produites de manière inductive à la suite d'une stimulation antigénique, elles permettent la communication entre les cellules en se fixant sur des récepteurs de haute affinité à la surface de cellules cibles de l'organisme. Les cytokines peuvent être décrites comme les hormones du système immunitaire puisqu'elles interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules intervenant au cours de la réaction inflammatoire et des réponses immunitaires (Cuibai, 2008). Les lymphocytes Th sont les principales cellules productrices de cytokines, mais d'autres cellules en produisent également : les macrophages, les CPA, les fibroblastes les cellules de l'endothélium vasculaire, les cellules épithéliales (Bach –Ngohou *et al.*, 2010).

### 1.4.4. Le système lymphoïde associé à l'intestin

L'intestin présente des tissus lymphoïdes mieux connus sous le nom de GALT ou MALT (Mucosa-associated lymphoid tissues). Ces tissus sont souvent divisés en deux catégories suivant si ils sont organisés, comme les plaques de Peyer (PP), les ganglions mésentériques (MLN ou Mesenteric Lymph Nodes), ou plus diffus comme c'est le cas des follicules lymphoïdes isolés (ILF), des cryptopatches, des lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) ou des cellules mononuclées de la *lamina propria* (LPMC) (Geddes *et al.*, 2011).



**Figure 05:** Représentation schématique des GALT (Ogura, 2003).

Les GALT jouent un rôle important dans la détection et la protection de l'hôte contre les agents exogènes tels que les bactéries et les antigènes alimentaires. Ces tissus sont des sites où les cellules B peuvent proliférer, être activées et se différencier afin de produire des immunoglobulines A (IgA), procurant une protection en réponse aux antigènes du non-soi (Figure 05) (Ogura, 2003).

#### 1.4.4.1. Les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer sont retrouvées dans la membrane muqueuse de l'intestin grêle. Ce sont des organes lymphoïdes bien délimités composés de nombreux follicules lymphoïdes. Ces follicules comprennent un centre germinatif, composé principalement de lymphocytes B, entouré par des lymphocytes T, et des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques et les macrophages. Un dôme de cellules épithéliales, entre lesquelles sont enchâssées des

cellules M, délimite le follicule. Les cellules M facilitent l'échantillonnage des antigènes intestinaux et constituent une porte d'entrée pour les micro-organismes qui seront pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes. Après stimulation antigénique, les lymphocytes B se différencieront en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines (Chamaillard *et al.*, 2003).

#### **1.4.4.2. Les ganglions mésentériques**

Les ganglions mésentériques sont des structures lymphoïdes organisées, groupées aux jonctions des vaisseaux lymphatiques et contenant des lymphocytes, des macrophages et des cellules dendritiques. Les antigènes intestinaux sont apportés par la lymphe de l'épithélium et la *lamina propria* vers les ganglions mésentériques. La couche la plus externe de cet organe, le cortex, est essentiellement composée de lymphocytes B disposés en follicules lymphoïdes. Sous le cortex, se trouve le paracortex, principalement peuplé de lymphocytes T et de cellules dendritiques. Lorsqu'un antigène est amené par la lymphe dans les ganglions, il est capté par les cellules dendritiques et présenté aux cellules T pour induire leur différenciation (Chamaillard *et al.*, 2003).

#### **1.4.4.3. Les autres GALT**

Les ILF et les cryptopatches sont des groupes de cellules lymphoïdes peu organisés de la *lamina propria*. Contrairement aux MLN et aux PP, ces structures ne se développent qu'après la naissance, lorsque l'intestin est colonisé par les bactéries. Les ILF jouent un rôle similaire à celui des plaques de Peyer mais ne contiennent qu'un seul follicule de cellules B ainsi qu'un faible nombre de cellules T et de cellules dendritiques (DC). Les cryptopatches sont des petits regroupements de DC et de précurseurs de cellules T entre les cryptes intestinales. Elles se développeraient en ILF lorsqu'elles seraient exposées à des bactéries ou à des stimuli pro-inflammatoires (McCall, 1994). Les IEL et les LPMC sont des cellules lymphoïdes dispersées dans différentes régions du tractus gastro-intestinal. Les IEL sont enchâssés entre les cellules épithéliales alors que les LPMC sont retrouvés au niveau de la *lamina propria*. Ces deux populations cellulaires sont principalement composées de lymphocytes T impliqués dans le maintien de l'homéostasie intestinal (McCall, 1994).

### **I.5- Homéostasie intestinale**

Le système immunitaire intestinal se caractérise par des profils distincts de cellules, de cytokines et de chimiokines. Il a des prédispositions à l'induction d'une tolérance dominée par

une barrière physique douée d'une grande capacité de renouvellement, la sécrétion de peptides antimicrobiens et la production d'IgA. Les organes du tube digestif comprennent : la bouche (mastication, insalivation, déglutition), l'estomac (digestion physique, mécanique et chimique), l'intestin (absorption), le côlon, le rectum et l'anus (Emmanuelle *et al.*, 2012).

### **1.6. La motricité intestinale**

Sa motricité permet au côlon de terminer l'absorption de l'eau et des électrolytes contenus dans l'effluent iléal et de stocker les résidus de la digestion dans l'intervalle des exonérations. La motricité colique associe des variations de tonus et des contractions phasiques. Ces dernières sont essentiellement des contractions segmentaires survenant en courtes bouffées, espacées de longues périodes de repos moteur, notamment la nuit. Les phénomènes moteurs les mieux caractérisés sont cependant les contractions propagées de grande amplitude, qui surviennent essentiellement au réveil et en période postprandiale et qui propulsent le contenu colique vers l'aval. L'innervation intrinsèque (plexus myentérique et sous-muqueux) et les cellules interstitielles de Cajal jouent un rôle initiateur de cette motricité. L'activité intrinsèque est modulée par le système nerveux extrinsèque, en particulier lors de la prise alimentaire qui est le principal stimulant de la motricité colique. Le rectum et l'appareil sphinctérien anal jouent un rôle essentiel dans l'évacuation contrôlée des résidus de la digestion (Ducrotté et Gourcerol, 2005). La physiologie de l'appareil recto-sphinctérien implique des muscles à fonctionnement automatique ou à commande volontaire. Comme dans le côlon, existe un contrôle nerveux moteur assuré par des structures intrinsèque et extrinsèque (sympathique et parasympathique). Existe également une innervation sensitive qui joue un rôle majeur dans la continence (Ducrotté et Gourcerol, 2005).

# Chapitre 02

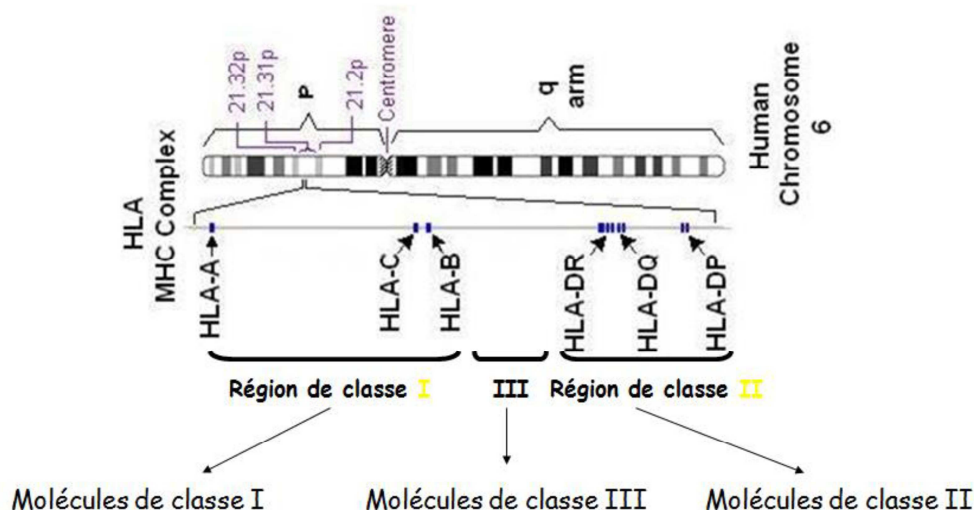
## L'immunité intestinale

## 1. Généralités sur l'immunité

La fonction essentielle de notre système immunitaire est de défendre notre organisme contre les éléments étrangers potentiellement nuisibles et contre les pathogènes. Il est également crucial dans l'identification et la destruction des cellules tumorales. La reconnaissance des cellules du soi et du non-soi permet de conserver l'intégrité des tissus de l'hôte. A la naissance, le système immunitaire n'est pas effectif à 100%. C'est ce qui constitue la fragilité toute particulière d'un nouveau-né. Dans un premier temps je vais vous parler des acteurs du système immunitaire, pour ensuite aborder les notions d'immunité innée et d'immunité adaptative (Wells, 2010).

### 1.1. Le complexe majeur d'histocompatibilité

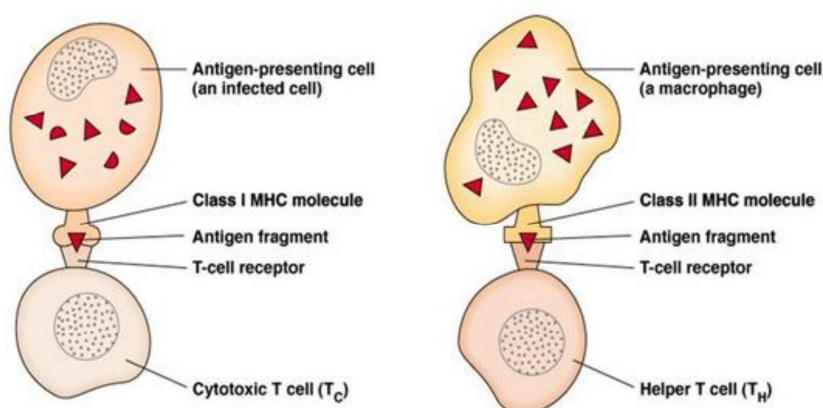
Le CMH est un ensemble de gènes codant pour des protéines membranaires localisées sur les cellules présentatrices de l'antigène. Ces gènes forment un haplotype, puisqu'ils sont étroitement liés et se transmettent en bloc. L'expression est codominante. C'est le principal locus génique qui détermine la prise ou le rejet d'un greffon. Les gènes constituant le CMH codent pour des protéines qui sont des AG leucocytaires humains (HLA) (Proust, 2010). Leur polymorphisme est très important. Nous pouvons citer pour exemple la présence de 767 allèles HLA-A.



**Figure 06 :** Le complexe majeur d'histocompatibilité (Proust, 2010)



Les molécules de classe I classiques (HLA-A, -B et -C) se retrouvent à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Les molécules de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) se retrouvent à la surface des cellules présentatrices de l'antigène. Les molécules de CMH de classe I sont des glycoprotéines membranaires chargées de présenter des AG sous forme peptidique aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. C'est la voie cytosolique d'élimination des antigènes endogènes étrangers à l'organisme. Cela concerne les virus vivants dans une cellule infectée, les microorganismes phagocytés et les cellules tumorales. Ces antigènes endogènes sont dégradés par des protéasomes en peptides qui sont ensuite assemblés aux molécules de CMH I avant d'être transportés vers la membrane plasmique de la cellule impliquée. Les molécules de CMH de classe II sont chargées de présenter les AG peptidiques aux lymphocytes T CD4+ auxiliaires. Elles font partie de la superfamille des Immunoglobulines (Ig). Les molécules de classe II du CMH sont impliquées dans la voie endocytaire d'élimination des antigènes exogènes étrangers à l'organisme. Il y a d'abord internalisation de l'antigène par endocytose ou par phagocytose par une cellule présentatrice de l'antigène, ensuite assemblage des peptides antigéniques à une CMH de classe II avant un transport vers la membrane plasmique. La figure 22 permet de situer les sites clefs d'action du CMH de classe I et II. Nous pouvons voir que le CMH de classe I permet via une cellule nucléée de l'organisme de présenter un AG aux LT cytotoxiques (LT<sub>C</sub>), tandis que le CMH de classe II permet via une CPA de présenter un AG aux LT auxiliaires (LT<sub>H</sub>) (De Vos, 2012)



**Figure 07 :** Intervention du CMH dans la présentation de l'AG (Austin, 2013).

Les fonctions du CMH sont :

- ❖ L'immuno-surveillance de l'organisme puisque les lymphocytes T sont restreint par le

CMH à ne reconnaître que les AG qu'il leur présente.

- ❖ L'induction d'une réponse immunitaire allogénique en cas d'incompatibilité lors de greffes d'organes, de transfusion (Austin, 2013).

- ❖ L'éducation thymique des lymphocytes T puisqu'il y a une sélection des lymphocytes T avec un TCR apte à reconnaître le CMH.

- ❖ Rôle dans le phénomène d'inhibition de la cytotoxicité naturelle des lymphocytes NK via

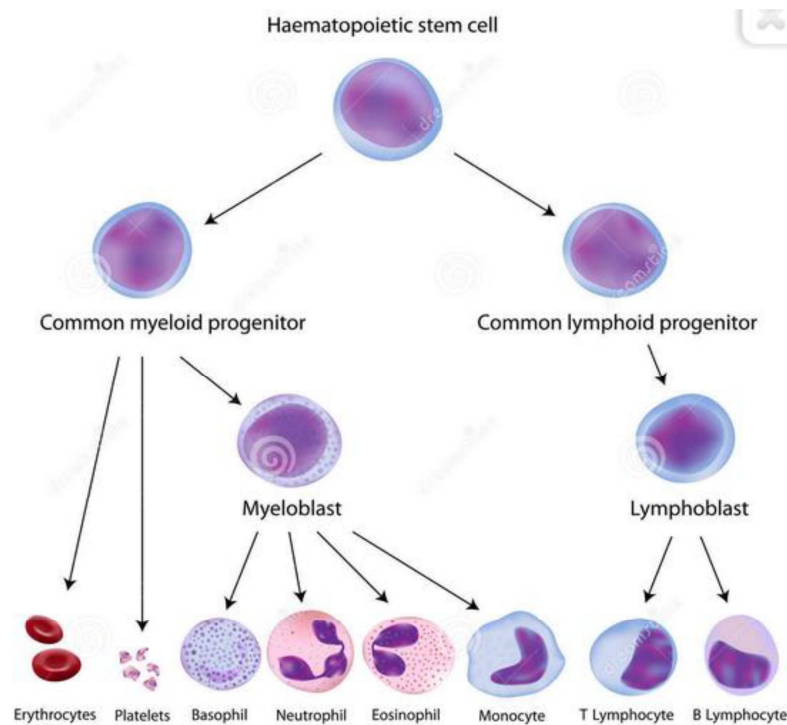
le récepteur KIR (killer inhibitory receptor) des lymphocytes NK. La reconnaissance KIRCMHI inhibe la lyse cellulaire (Austin, 2013).

## 1.2. La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression. Elle peut être provoquée par des causes infectieuses (bactérienne, virale, parasitaire), immunologiques, tumorales, physiques (intervention chirurgicale, brûlure) ou encore chimiques (microcristaux). Un dommage tissulaire permettant l'entrée dans l'organisme d'un agent exogène induit une réponse inflammatoire caractérisée par 4 paramètres : Douleur, chaleur, tumeur et rougeur. Ces paramètres reflètent les événements principaux de la réponse inflammatoire qui sont la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire permettant l'influx sanguin ainsi que la margination et la diapédèse des leucocytes à travers la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins, qui migreront au niveau du site de l'inflammation. Cette réponse inflammatoire implique également des cellules immunitaires capables de phagocytose, comme les cellules dendritiques et les macrophages, constituant une barrière phagocytaire impliquée dans la capture de pathogènes par des mécanismes d'endocytose ainsi que dans la production de médiateurs solubles permettant le recrutement cellulaire (Austin, 2013).

### 1.3. Les acteurs du système immunitaire

La figure 08 suivante nous illustre le phénomène de l'hématopoïèse dont sont issues de nombreuses cellules de l'immunité (Austin, 2013).



**Figure 08:** L'hématopoïèse (Austin, 2013).

L'hématopoïèse d'après dreamstine correspond à la synthèse et au renouvellement permanent, à partir de cellules souches pluripotentes de la moelle osseuse (CSH pour cellule souche T. L'hématopoïèse aboutit à la production de 1013 cellules par jour (Dreamstine, 2013). Elle les cellules du sang que sont les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

L'hématopoïèse est scindée en deux lignées que sont la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde. La lignée myéloïde aboutit à la fabrication des globules rouges ou érythrocytes, des globules blancs ou leucocytes (sauf des lymphocytes) ainsi que des plaquettes. Parmi les leucocytes, nous avons les leucocytes granulaires ou granulocytes ou polynucléaires qui sont de trois sortes : Les polynucléaires neutrophiles (PNN), basophiles (PNB) et éosinophiles (PNE).

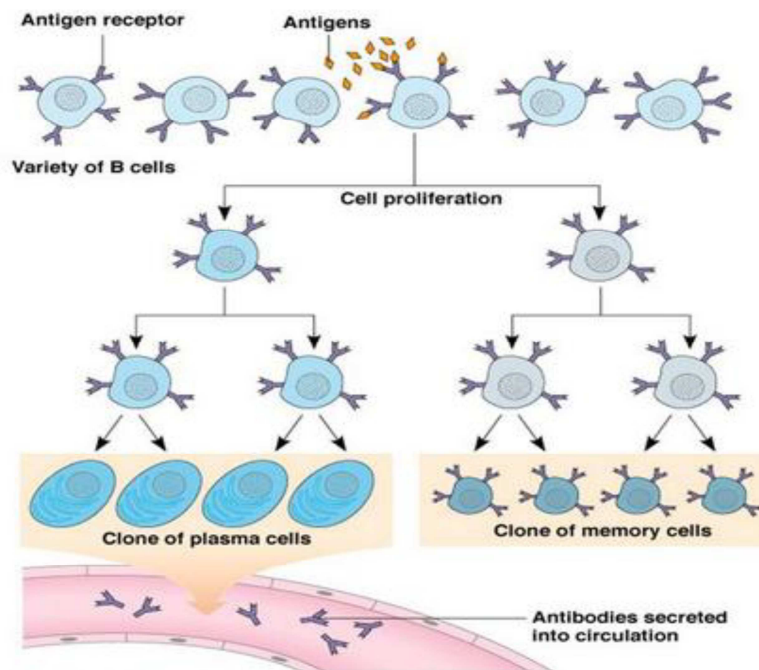
Nous avons également les leucocytes non granulaires ou mononucléaires qui sont les monocytes. Les monocytes à proprement parlé sont des cellules circulant dans le sang. Sous leur forme tissulaire on parle de macrophages. La lignée lymphoïde quant à elle concerne la synthèse des lymphocytes B et des lymphocytes (Dreamstine, 2013).

### **1.3.1. Les lymphocytes**

On les retrouve dans les organes lymphoïdes primaires tels que la moelle osseuse ou la rate, et dans les organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques et les MALT (tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), elles assurent la fonction de défense du système immunitaire. Les lymphocytes se répartissent de manière stratégique dans le but de pouvoir agir rapidement en cas d'infection. Ils présentent à leur surface des récepteurs pour l'antigène. Il existe deux types de lymphocytes : Les lymphocytes B et les lymphocytes T. Ces derniers ont une morphologie similaire et se différencient par leurs marqueurs de surface (Finance, 2009).

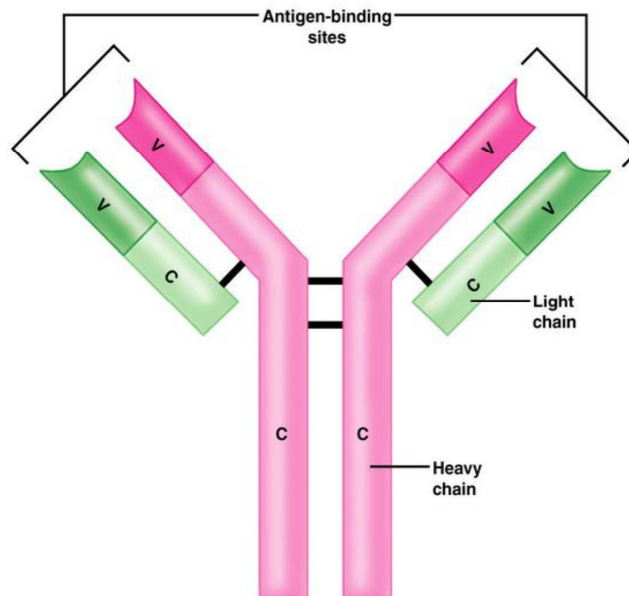
#### **1.3.1.1. Les lymphocytes B**

Les lymphocytes B participent à la réponse immunitaire à médiation humorale dont le but est d'éliminer et/ou de neutraliser les bactéries, les virus et les toxines bactériennes extracellulaires. La réponse immunitaire humorale met donc en place une immunité spécifique dirigée contre un antigène spécifique. Ces lymphocytes proviennent de la lignée myéloïde de l'hématopoïèse comme vu dans les pages précédentes. Ils sont produits dans la moelle osseuse d'où le B pour « Bone » de l'anglais qui veut dire « os ». Après un contact avec un antigène, comme illustré dans la (figure 11), ils se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps et en lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes représentent moins de 0,1% des lymphocytes circulants dans le sang et ont souvent un temps de vie très court. Ils sont concentrés dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, MALT pour tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) et dans la moelle osseuse qui est un organe lymphoïde primaire. Les lymphocytes B mémoires ont eux un temps de vie long et circulent dans le sang pour permettre une réponse plus rapide et plus intense lors de la réintroduction d'un AG connu par l'organisme (Austin, 2013).



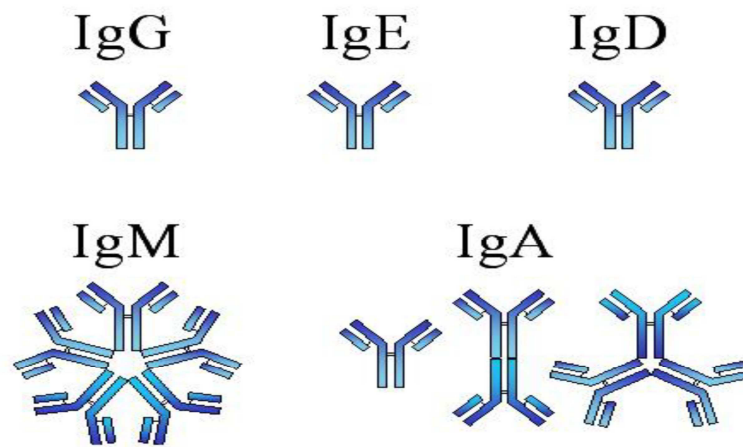
**Figure 09 :** Contact d'un lymphocyte B avec un antigène (Austin, 2003).

Les récepteurs à l'antigène présents à leur surface sont nommés BCR pour « Récepteur des cellules B ». Ce sont des immunoglobulines membranaires. La reconnaissance d'un BCR pour un AG entraîne une phosphorylation qui va activer les lymphocytes B. Cette activation consiste en une prolifération de lymphocytes B dont certains vont se différencier en plasmocytes producteurs d'AC et d'autres en lymphocytes B mémoires. Les anticorps (AC) produits, encore nommés immunoglobulines (Ig), sont des glycoprotéines composées de chaînes lourdes et légères reliées entre elles par des ponts disulfures (pont entre deux atomes de soufre). Chacune de ses chaînes comporte une région variable V et une région constante C. La région variable sert de socle de reconnaissance pour la fixation avec l'antigène. La figure 12 nous illustre la structure d'une immunoglobuline (Austin, 2003).



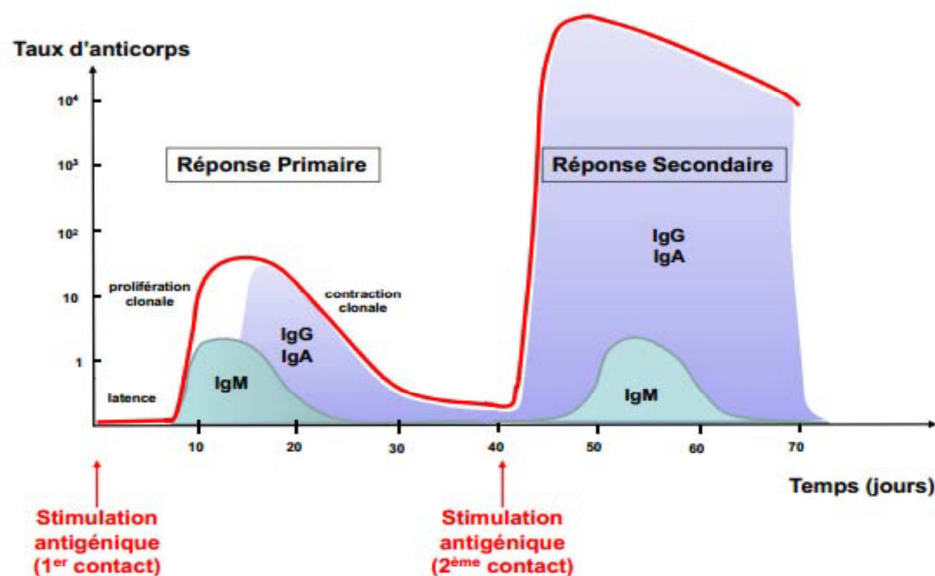
**Figure 10 :** Présentation de la structure d'un anticorps (Austin, 2013).

Il existe plusieurs types d'immunoglobulines. Les Ig G constituent 80% des Ig. Ce sont des monomères extravasculaires. Ces immunoglobulines sont les seules capables de traverser le placenta et de ce fait, elles assurent une protection du fœtus et du nouveau-né. Les Ig A constituent 13% des Ig. Elles font parties de la barrière de défense muqueuse contre les éléments étrangers potentiellement pathogènes. Ces Ig A sont tantôt monomériques et sont alors présentes dans le sang, tantôt formées de deux monomères reliés entre eux par un pont disulfure, il s'agit alors des Ig A sécrétoires présentes dans les larmes, la salive, la sueur, le lait, et dans les sécrétions génito-urinaires. Les Ig M représentent 10% des Ig. Sous leur forme pentamérique, elles sont intra vasculaires et participent activement à la réponse immunitaire primaire, c'est-à-dire au premier contact avec un AG. Les Ig M monomériques sont des Ig membranaires présentes à la surface des lymphocytes B. Il existe aussi en moindre proportion des Ig E fixées aux mastocytes par leur fragment constant, elles participent à l'immunité antiparasitaire et au phénomène d'hypersensibilité. Enfin les Ig de type D sont co-exprimées à la surface des lymphocytes B avec les Ig de type M, mais ces Ig D tendent à se dégrader spontanément. La (figure 13) nous présente un schéma simplifié des différents types d'immunoglobulines (Austin, 2003).



**Figure 11** : Les différents types d'immunoglobuline (Farabee, 2013).

Pour rappel, la figure 12 nous illustre la réponse immunitaire humorale primaire et secondaire. La réponse secondaire concerne la deuxième présentation d'un antigène connu par l'organisme. Cette réponse, qui a un temps de latence très court, entraîne une production d'Ig en nombre important. La décroissance du nombre d'AC sériques est également plus lente que pour la réponse primaire qui concerne la toute première présentation d'un AG inconnu par l'organisme (Farabee, 2003).



**Figure 12** : Réponse humorale primaire et secondaire (Austin, 2003).

Les lymphocytes B matures comportent également ;

- ❖ Des récepteurs à certains fragments protéiques du complément: mécanisme qui permet d'amplifier la réponse immunitaire à un agent étranger dont nous parlerons par la suite ;
- ❖ Des récepteurs aux fragments constants des immunoglobulines G responsables de la réponse secondaire humorale ;
- ❖ Des récepteurs à certaines cytokines (Austin, 2003).

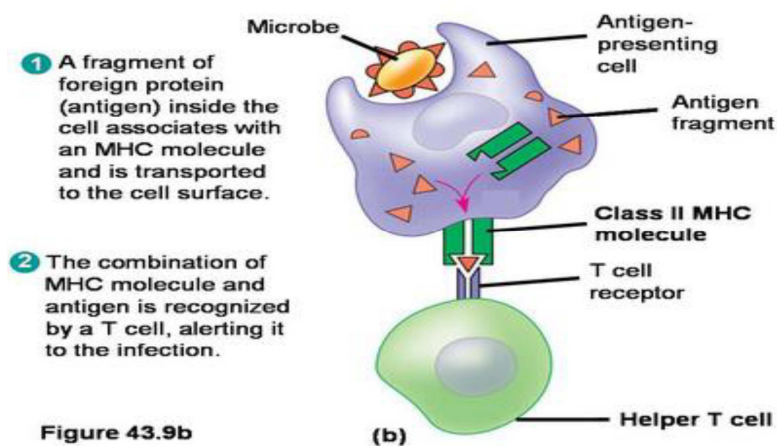
### 1.3.1.2. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T participent à ce que l'on appelle la réponse immunitaire à médiation cellulaire dont le but est de détruire les bactéries et les virus intracellulaires ainsi que les cellules anormales de l'organisme. Ils sont produits dans la moelle osseuse et deviennent matures dans le thymus d'où le « T » pour Thymus. Parmi eux on distingue les lymphocytes T CD4+ qui correspondent aux lymphocytes T auxiliaires ou encore T helper (LTh) et les lymphocytes T CD8+ qui correspondent aux lymphocytes T cytotoxiques. La proportion de CD4+ doit être au moins deux fois plus importante que celle de CD8+. Si ce rapport est modifié, le patient court un fort risque d'immunodéficience et il est possible de voir apparaître des maladies auto-immunes (Austin, 2013).



### 1.3.1.3 Les lymphocytes T auxiliaires ou lymphocytes T CD4+ :

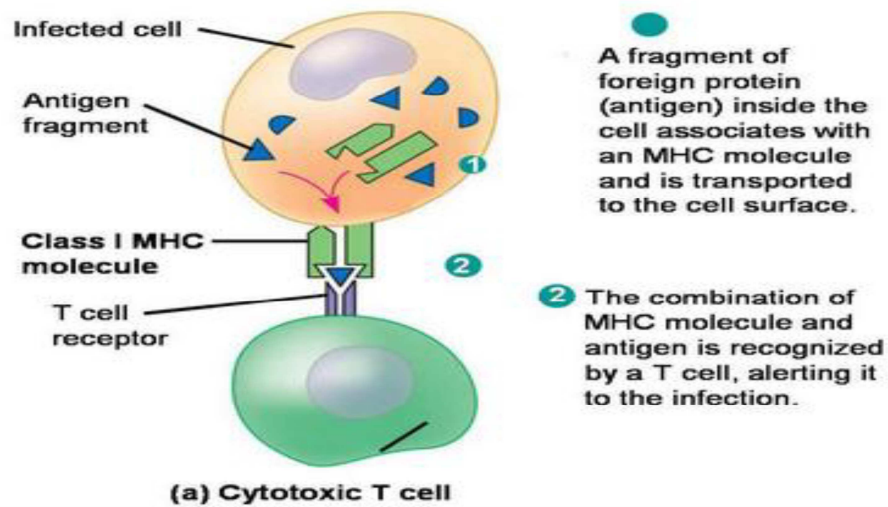
Ces lymphocytes T CD4+, encore appelés lymphocytes T helper (LTh), produisent des cytokines permettant d'activer les lymphocytes B (pour la production d'anticorps antiantigène), les macrophages (pour leur rôle phagocytaire) et les lymphocytes T cytotoxiques (pour leur rôle de lyse cellulaire). L'activation du lymphocyte T auxiliaire, vu à la figure 13, se fait via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) dont nous parlerons dans la suite de ce travail (Austin, 2011).



**Figure 13 :** Activation d'un lymphocyte T auxiliaire (Austin, 2003).

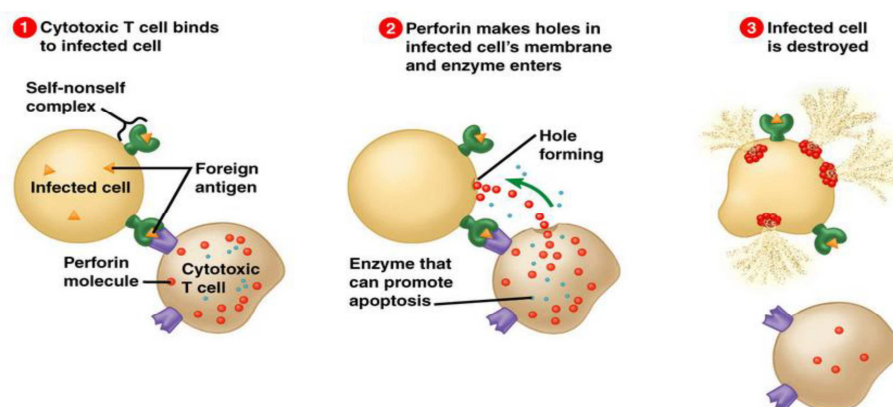
Les lymphocytes T cytotoxiques ou lymphocytes T CD8+ :

Ces lymphocytes LTc sécrètent très peu de cytokines mais permettent de détruire les cellules infectées ou les cellules du soi altérées par un phénomène de lyse cellulaire. L'activation de ces lymphocytes, à la figure 14, met en jeu le CMH de classe I dont nous parlerons par la suite (Austin, 2003).



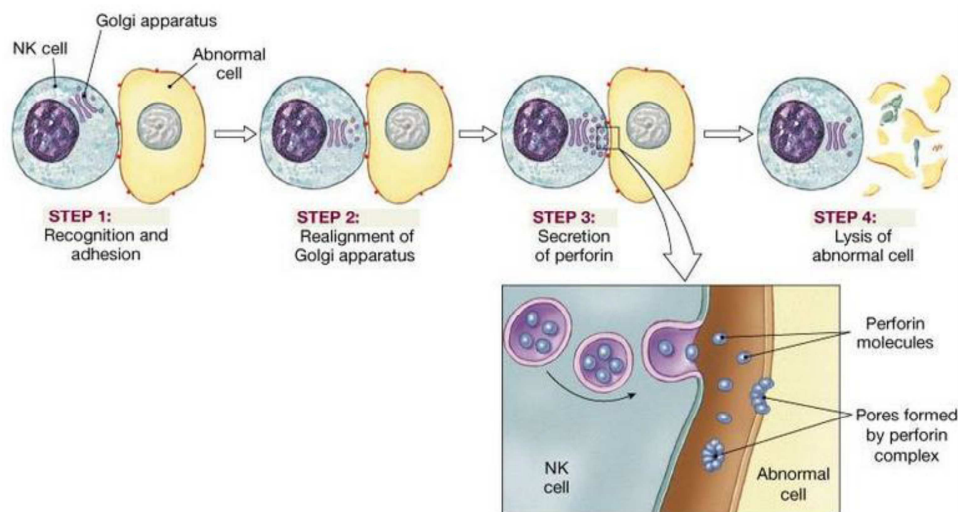
**Figure 14 :** Activation d'un lymphocyte T cytotoxique (Austin, 2003).

Les récepteurs à l'antigène présents à la surface des lymphocytes T sont nommés TCR pour «Récepteur des cellules T» qui reconnaissent spécifiquement les peptides antigéniques associés aux protéines de CMH de classe I pour les lymphocytes T cytotoxiques et de classe II pour les lymphocytes T auxiliaires. Lors d'une reconnaissance du TCR pour un complexe CMH-AG, une phosphorylation active le lymphocyte T. L'activation d'un lymphocyte T cytotoxique aboutit à une lyse cellulaire comme nous le présente la figure 15 ci-dessous (Austin, 2003).



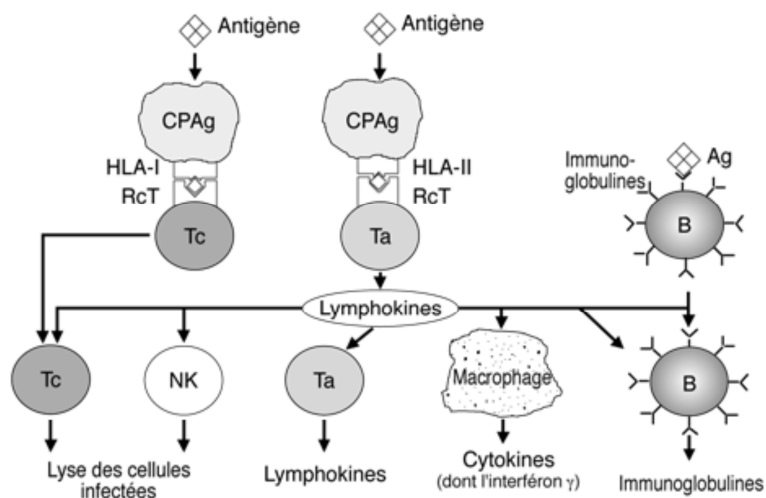
**Figure 15 :** Lyse d'une cellule cible engendrée par l'activation d'un lymphocyte T cytotoxique (Austin, 2003).

Il existe également des lymphocytes dits « **Natural Killer** » (lymphocytes NK) ou encore appelés grands lymphocytes granuleux. Ces lymphocytes NK sont doués d'une action non spécifique ne nécessitant aucune activation préalable : détruire des cellules cibles infectées ou anormales. Il s'agit ici d'une réponse immunitaire non spécifique ou innée. Présents naturellement dans la rate, la moelle osseuse, le foie, les foyers inflammatoires et dans le sang, l'aboutissement de la reconnaissance d'une cellule anormale par ce lymphocyte NK est la lyse de cette cellule cible, comme nous l'illustre la figure 16 (Austin, 2003).



**Figure 16 :** Mode d'action d'un lymphocyte Natural Killer (Austin, 2003).

La figure 17 nous présente de façon schématique le déroulement de l'activation des différents lymphocytes (LTh, LTc, LB, et LNK) et le recrutement des macrophages via les CPA, les cytokines et le CMH de classe I et II (Austin, 2003).



**Figure 17 :** Schéma récapitulatif de l'activation des différents lymphocytes (John Libbey, 2003).

### 1.3.2. Les autres cellules de l'immunité

Il existe d'autres cellules très importantes qui participent autant aux défenses mises en oeuvre par notre système immunitaire (Finance, 2009).

#### 1.3.2.1. Les phagocytes :

Ils regroupent les monocytes sanguins, les macrophages ainsi que les polynucléaires neutrophiles : Ils capturent l'agent pathogène par phagocytose pour ensuite présenter à leur surface les fragments internalisés aux lymphocytes (Finance, 2009).

#### 1.3.2.2. Les cellules accessoires

Elles regroupent les cellules présentatrices de l'antigène ou CPA. Parmi elles, nous pouvons distinguer les CPA professionnelles et les CPA non professionnelles. Les CPA professionnelles sont représentées par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B tandis que les CPA non professionnelles comportent les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules gliales. Les CPA, comme leur nom l'indique, permettent de présenter l'AG rencontré sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Ces AG peptidiques sont présentés aux lymphocytes T helper ou CD4+. Les CPA non professionnelles n'interviennent qu'en cas de réponse inflammatoire intense. Les CPA se chargent donc d'initier la réponse immunitaire spécifique en activant les

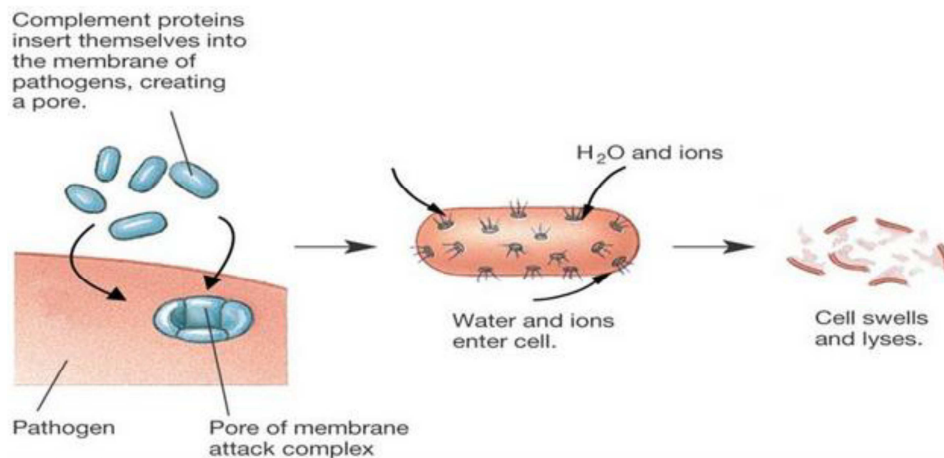
lymphocytes T. Toute cellule nucléée capable de se comporter comme une cellule cible peut présenter des antigènes endogènes aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Cette présentation antigénique se fait ici via les molécules de classe I du CMH (Proust, 2010).

### 1.3.3. Le système du complément

Le système du complément est un ensemble de protéines enzymatiques solubles présentes dans le sérum sous forme inactive. Le sérum est le liquide sanguin débarrassé de ses cellules ainsi que des protéines de la coagulation. Le système du complément est le principal effecteur de l'immunité puisqu'il permet aux anticorps d'exercer leur action de défense (Fonance, 2010). Il comporte trois voies d'activation :

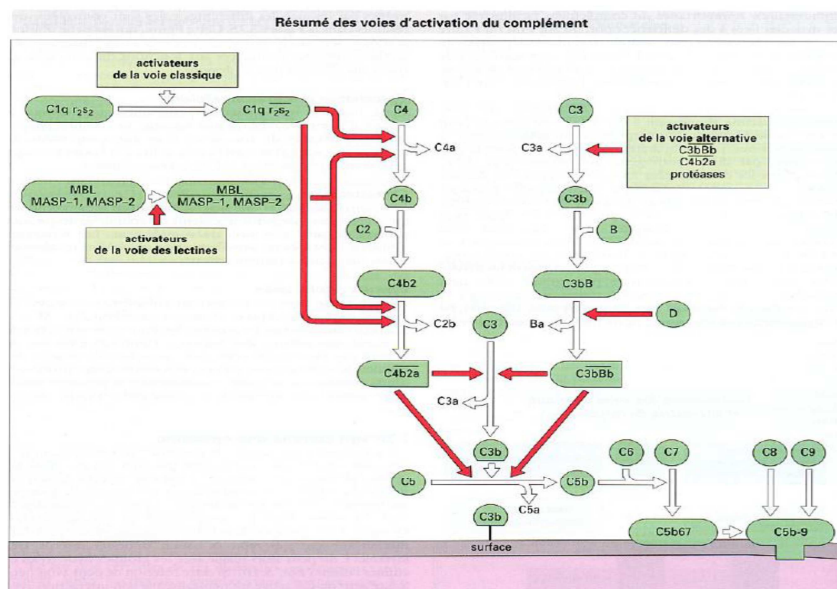
La voie classique qui est activée par des complexes AG-AC, par des IG agrégées, par la membrane des bactéries gram négatif, par l'enveloppe des rétrovirus, par la protéine CRP importante dans l'inflammation et par d'autres molécules aussi telles que l'ADN et certains lipides. Cette voie fait partie de l'immunité spécifique ou adaptative dont nous parlerons par la suite. La voie des lectines : la MBL (lectine liant le mannose) est une protéine de la phase aigue de l'inflammation. La voie alterne qui est activée par la surface des bactéries gram négatif et gram positif, par les LPS (lipopolysaccharides), par les levures... Elle fait partie de l'immunité innée ou non spécifique et constitue une voie d'amplification de la réponse immunitaire (Austin, 2003).

Le schéma suivant illustre le fonctionnement du système du complément.



**Figure 18 :** Formation du complexe de lytique par le système du complément (Austin, 2003).

L'activation se fait par clivage protéolytique qui entraîne une cascade enzymatique aboutissant à la formation d'un complexe lytique à la surface de la cellule cible à détruire.



**Figure 19 :** Le système du complément (Finance, 2010)

Les fonctions du complément sont nombreuses puisqu'il permet de lutter contre les infections en éliminant virus et bactéries par opsonisation. Il a également une action anti tumorale par phénomène de cytolyse, et il permet de déclencher et d'amplifier une réponse inflammatoire. Dès la naissance, nous sommes exposés à une multitude de micro-organismes et d'éléments exogènes. Sans protection efficace, notre organisme serait sujet à diverses pathologies en réponse à ces micro-organismes et substances étrangères. Ainsi, il existe un système complexe de mesures permettant une protection, appelé système immunitaire. L'immunité se décompose en deux parties, l'immunité innée et l'immunité adaptative, agissant ensemble pour prendre en charge et éliminer les agents indésirables. L'immunité innée est un ensemble de mesures non spécifiques, mise en place très rapidement à l'encontre des agents exogènes alors que l'immunité acquise est mise en place dans les 5 à 6 jours après l'intrusion du micro-organisme avec un haut degré de spécificité. Ces deux subdivisions de l'immunité font intervenir une composante cellulaire et humorale. En général, après détection d'un micro-organisme, son élimination non spécifique sera assurée par une réponse cellulaire faisant intervenir des cellules phagocytaires comme les cellules dendritiques et les macrophages. En cas d'échappement du micro-organisme aux mécanismes naturels alors l'immunité acquise va se déclencher en réponse à des signaux moléculaires (cytokines et chimiokines). L'immunité innée et l'immunité acquise n'agissent pas de façon indépendante. En effet, elles coopèrent en vue de produire une réponse plus efficace. La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense contre les infections et permet également le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative. Elle est non spécifique, mise en oeuvre rapidement à la suite d'un stimulus étranger, mais ne confère pas d'immunité durable (mémoire). Elle est effectrice grâce à de nombreux types de cellules telles que les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK (« natural killer » ou cellules tueuses naturelles). Ces cellules agissent ensemble pour permettre le déclenchement de l'inflammation par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et d'agents antimicrobiens. Cela conduit à la phagocytose des cellules infectées et des micro-organismes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et le déclenchement de la réponse immunitaire acquise. Dans la MC, les patients présentent une activation des réponses immunitaires innée et acquise et une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries entériques commensales. Chez les sujets sains, la tolérance à ces bactéries est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B, aux LT natural killers, et aux cellules dendritiques qui



sécrètent le TNF- $\alpha$ , l'interleukine 10, les interférons  $\alpha$  et  $\beta$  ainsi que la prostaglandine J2 (17) (Finance, 2010).

## 1.4. Les médiateurs de l'immunité

### 1.4.1. Les cytokines

#### ❖ Définition

Les cytokines sont des molécules protéiques servant de messagers chimiques. Elles permettent les communications intercellulaires impliquant le système immunitaire, inflammatoire mais également le système hématopoïétique. Elles activent ou inhibent l'activation, la différenciation ou encore la prolifération de cellules. Les cytokines sont produites et sécrétées par une large variété de cellules dont les lymphocytes, les cellules présentatrices de l'antigène mais aussi les fibroblastes. Elles agissent de façon conjointe en formant des réseaux de communication et des cascades de réactions (Finance, 2010).

C'est la liaison de la cytokine à son récepteur spécifique qui permet la transduction d'un signal. Ce signal active l'expression d'un gène ou de plusieurs gènes particuliers permettant d'obtenir l'effet biologique voulu (Finance, 2009). Les cytokines sont classées en 4 grandes familles qui sont : les cytokines de classe I (ou hématopoïétines), les cytokines de classe II ou interférons, les facteurs de nécrose tumorale (TNF pour Tumor Necrosis Factor) et les chimiokines.

- Les hématopoïétines comprenant les interleukines (IL-1, IL2, IL-3, IL-4,...).
- Les chémokines.
- Les interférons : IFN-alpha, IFN-gamma, IFN-béta,...
- Les facteurs de nécrose tumorale dont TNF-alpha, TNF-béta,...

#### ❖ Caractéristiques des cytokines

- La pléiotropie : capacité pour une cytokine à induire différents effets biologiques suivant sa cible et à activer plusieurs cibles.
- La redondance : plusieurs cytokines ont le même effet biologique.

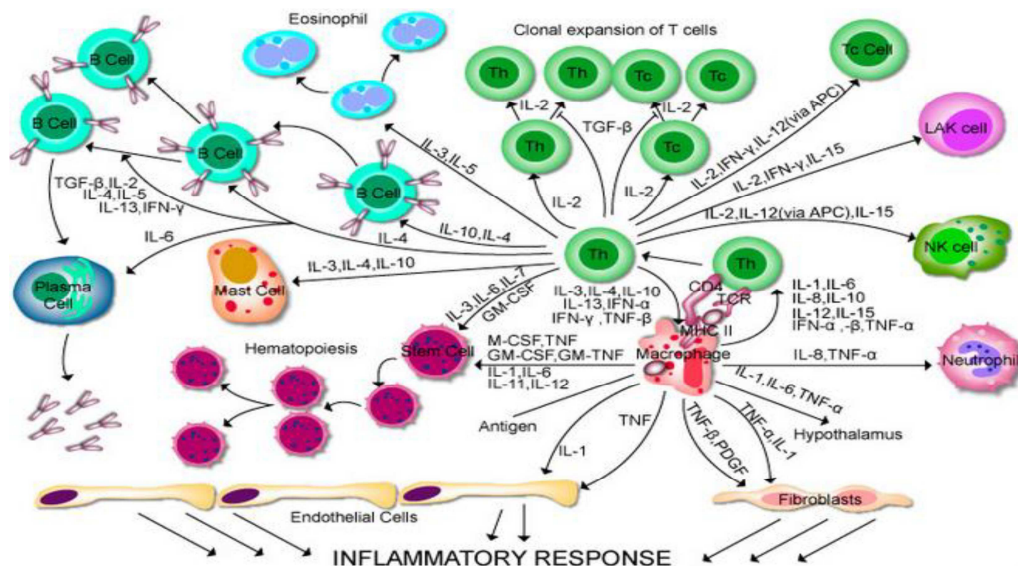


- La synergie : deux cytokines réunies peuvent permettre d'obtenir un effet biologique plus intense que séparément.
- L'antagonisme : une cytokine peut inhiber l'effet biologique d'une autre.
- L'induction de cascade de réactions entre plusieurs cellules (Finance, 2009).

### ❖ Fonctions des cytokines

Les cytokines permettent le développement des réponses immunitaires à médiation cellulaire qui utilise les lymphocytes T cytotoxiques, et à médiation humorale qui utilise les lymphocytes B et les macrophages. En tout cas il s'agit bien ici de mettre en oeuvre une réponse immunitaire spécifique, c'est-à-dire acquise (Proust, 2010).

Les cytokines ont la capacité d'induire une réaction inflammatoire et de contrôler la prolifération ainsi que la différenciation cellulaire. Les cytokines régulent également l'hématopoïèse et participent au remodelage tissulaire (Proust, 2010). Pour ce qui est de leur rôle dans le phénomène inflammatoire, il faut préciser qu'il existe des cytokines pro-inflammatoires (dont TNF-alpha, IFN-alpha et IFN-béta, IL-1 et IL-6), et anti-inflammatoires (TGF-béta, IL-10) de par les effets biologiques qu'elles engendrent (Finance, 2009). Le schéma suivant a pour vocation simplement d'illustrer la complexité avec laquelle les cytokines interviennent dans le phénomène de l'inflammation (Proust, 2010).

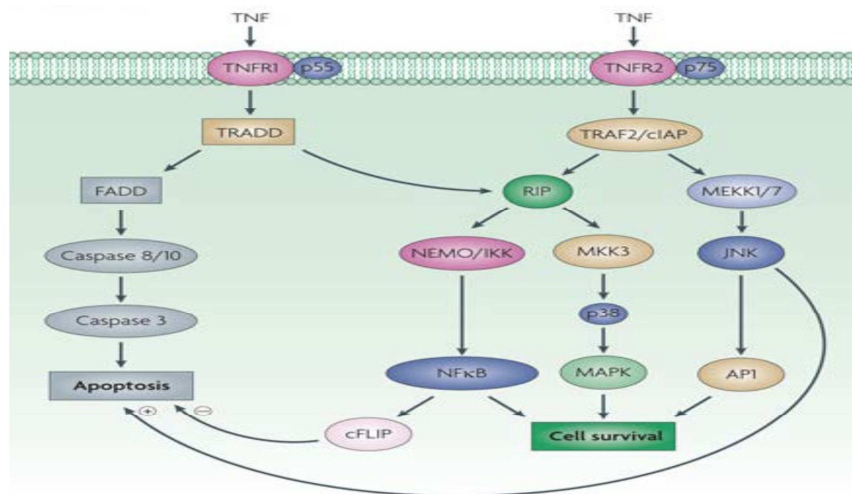


**Figure 20 :** Cytokines et communication intercellulaire (Finance, 2009).

### **1.4.1.1. Les cytokines pro-inflammatoires**

#### **1.4.1.1.1 Le Tumour Necrosis Factor (TNF $\alpha$ )**

Premièrement décrit comme facteur inducteur de nécrose des cellules cancéreuses (Petnicki-Ocwieja, 2009), le TNF  $\alpha$  est la cytokine la plus étudiée de la superfamille du TNF, qui comprend plus de 40 membres. Les sources cellulaires principales du TNF  $\alpha$  sont les monocytes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales stimulées et il peut également être sécrété par les lymphocytes T et B, les mastocytes et les kératinocytes. Sa synthèse est principalement induite par les endotoxines bactériennes, l'IL-1 ou encore l'IL-17. Le TNF  $\alpha$  est synthétisé sous la forme d'un précurseur inactif ancré à la membrane. Pour acquérir son activité le TNF  $\alpha$  doit être clivé par la métalloprotéase TACE (TNF  $\alpha$  converting enzyme) (Rehman, 2011). Le TNF  $\alpha$  ainsi sécrété forme des multimères de 2, 3 ou 5 unités qui peuvent être glycosylées ou phosphorylées, reliées entre-elles par des liaisons non covalentes (Mondot, 2012). Son activité biologique est principalement centrée sur l'inflammation où il joue un rôle clé dans l'initiation des réactions inflammatoires de l'immunité innée en induisant la production de cytokines et en activant l'expression de molécules d'adhésion. Deux récepteurs sont capables de fixer le TNF $\alpha$ , le TNFR1 et le TNFR2, qui diffèrent par leur domaine intracellulaire et par conséquent activent des voies de signalisation différentes. Le TNFR1 possédant un domaine intracellulaire de mort (ou death domain), recrute en premier lieu la protéine TRADD (TNFR1-associated death domain protein) et FADD (Fas-associated death domain protein) conduisant à l'activation des caspases- 8 et -3, impliquées dans l'apoptose (Petnicki-Ocwieja, 2009),



**Figure 21 :** Voie de signalisation du TNF (Frank, 2011).

D'autre part le TNFR1 est également un activateur de l'expression génique par le recrutement indirect de TRADD qui permet le recrutement du médiateur RIP1 (Receptor-interacting protein 1) conduisant à l'activation de NF- $\kappa$ B et de la voie des MAPK. Au contraire, la liaison du TNF  $\alpha$  au TNFR2 conduit au recrutement direct des protéines TRAF2 (TNF receptor-associated factor 2) et TRAF1 (TNF receptor-associated factor 1) en vue de l'activation de NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor *kappa* B) et de la voie des MAPK (Mitogen-activated protein kinase) ou bien de AP-1 (Activator protein 1) (Figure 3) (Feagins ,2009).

#### 1.4.1.2. L'interleukine 1 (IL-1)

La famille de l'IL-1 est composée de nombreux membres dont l'IL-1  $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL- 18. Ces cytokines sont sécrétées par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales, les kératinocytes et les fibroblastes<sup>3</sup> (Tamaki, ,2006). Ces cytokines sont impliquées dans la réponse des cellules hôte à une infection. Elles sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs nécessitant une maturation par clivage enzymatique pour être actives. Ainsi, l'IL-1 $\alpha$  est clivée par la capaline (Boirivant, 1998) alors que l'IL-1 $\alpha$  (Okayasu, 1990) et l'IL-18 (Ogura, 2003) sont maturées par la caspase-1. Deux récepteurs peuvent lier l'IL-1 $\beta$  et l'IL-1  $\alpha$ . L'IL-1R1 est capable d'induire la transduction du signal. En revanche, le récepteur IL-1R2, qui ne possède pas de domaine intracellulaire effecteur joue, lui, un rôle de régulateur

négatif de l'activité des IL-1 (Boden, 2008). L'IL-18, quant à elle, exerce son action en se fixant sur l'IL-18R. Ces récepteurs induisent des voies de transduction conduisant à l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B et à l'activation de MAP kinases. L'activation de ces voies conduit à la synthèse de la cyclooxygénase 2 (*Cox-2* encore appelée prostaglandine endoperoxydase synthase 2 ou *Ptgs2*), de la phospholipase A et de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) responsables de la formation de monoxyde d'azote, de la prostaglandine E2 (PGE2) et du facteur activateur de plaquettes (Tamaki, 2006). Ces composés sont impliqués dans l'apparition de fièvre et de douleurs ainsi que dans la vasodilatation des capillaires sanguins durant l'inflammation. L'IL-1 joue également un rôle dans l'expression de chimiokines afin de promouvoir l'infiltration des cellules immunitaires dans les tissus lésés (Tamaki, 2006).

### **1.4.1.2. Les Cytokines anti-inflammatoires**

#### **1.4.1.2.1. L'interleukine 10 (IL-10)**

L'IL-10 est une cytokine possédant des effets anti-inflammatoires nets. Acteur principal des cytokines de la famille de l'IL-10, contenant entre autres l'IL-22, elle est le seul membre à avoir des propriétés anti-inflammatoires. Les sources principales d'IL-10 sont les monocytes, les macrophages et les sous populations de lymphocytes T régulateurs. Mais les cellules dendritiques, les cellules B, les cellules Natural Killer (NK), les mastocytes, les neutrophiles ainsi que les éosinophiles synthétisent également de l'IL-10 (Loher, 2004). L'activité pléiotropique de l'IL-10 est médiée par le récepteur IL-10R composé de deux chaînes, IL-10R1 et IL-10R2 activant la voie de signalisation JAK/STAT. L'IL-10 influence 3 fonctions importantes des monocytes et macrophages : la présentation antigénique, la libération de médiateurs solubles de l'immunité, et la phagocytose. En effet, l'IL-10 inhibe l'expression du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II et la production des médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF  $\alpha$  (Petrilli, 2007). En complément, l'IL-10 conduit à la libération des récepteurs du TNF dans la circulation systémique en diminuant leur localisation membranaire à côté de son rôle anti-inflammatoire, l'IL-10 induit aussi la synthèse d'Ig par les lymphocytes (BMoore *et al.*, 2001), Les souris KO pour l'IL-10 développent spontanément une inflammation chronique de l'intestin (Kuhn *et al.*, 1993), montrant l'importance de l'activité de l'IL-10 dans la régulation négative de la réponse inflammatoire (Kuhn *et al.*, 1993).

#### 1.4.1.2.2. Le Transforming Growth Factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

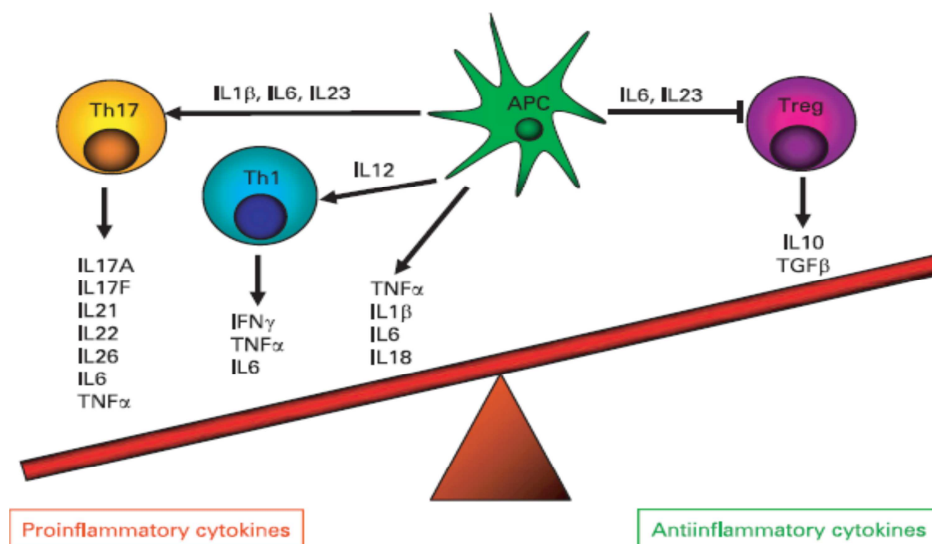
Le TGF- $\beta$  se trouve en trois isoformes humaines, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 et TGF- $\beta$ 3, de structures très similaires, codées par trois gènes distincts. Elles sont synthétisées par de nombreux types cellulaires comme les plaquettes, les macrophages, les fibroblastes ou les cellules tumorales, sous forme d'un précurseur latent (LTGF- $\beta$  pour latent TGF- $\beta$ ) qui requiert une maturation par la furine (Dubois *et al.*, 1995). La signalisation du TGF- $\beta$  contrôle une variété de processus cellulaires dont la prolifération, la reconnaissance, la différenciation et l'apoptose. Le TGF- $\beta$  initie sa signalisation en se liant à un récepteur à la surface cellulaire composé d'une chaîne de type I et d'une chaîne de type II (T $\beta$ RI et T $\beta$ RII) et ayant une activité de type serine/thréonine kinase. Ceci permet au récepteur de type II de phosphoryler le domaine kinase du récepteur I qui pourra alors propager le signal par phosphorylation des protéines Smad (Mothers against decapentaplegic homolog) capables de se dimériser afin d'être transloquées dans le noyau, et moduler l'expression de gènes cibles (Attisano et Wrana, 2002). Le TGF- $\beta$  favorise la dégradation des MMP ainsi que l'expression d'inhibiteurs de protéases (Opal et DePalo, 2000). Il inhibe la production d'IL-8 par les cellules endothéliales et de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\beta$  par les monocytes et macrophages. Le TGF- $\beta$  est largement sécrété par les macrophages phagocytant les neutrophiles apoptotiques, inhibant ainsi le recrutement et l'activation de nouveaux leucocytes (Opal et DePalo, 2000).

#### 1.4.2. Les Chimiokines

Les chimiokines sont des cytokines de 8 à 10 kDa sécrétées douées d'un pouvoir chimiotactique envers les cellules avoisinantes. Elles contrôlent sélectivement, l'adhésion, la chimiotaxie et l'activation de nombreux types de cellules immunitaires dont les leucocytes. Par conséquent, elles régulent le trafic cellulaire. Les chimiokines possèdent quatre résidus cystéines et sont divisées en 4 familles en fonction de la position de ces résidus. Les chimiokines du groupe C possèdent une seule paire de cystéines, le groupe CC présente 2 paires de cystéines contiguës, celles du groupe CXC présentent des cystéines séparées par un acide aminé et enfin le groupe CX3C présente 2 paires de cystéines séparées par 3 acides aminés. L'action des chimiokines est médiée par des récepteurs à sept domaines transmembranaires. La transduction d'un signal par ces récepteurs entraîne l'activation des intégrines leucocytaires permettant leur adhésion aux parois endothéliales ainsi que la libération des granules des neutrophiles, macrophages,

basophiles et éosinophiles. Les chimiokines sont produites en réponse à des stimuli provenant de pathogènes ou de l'hôte. Elles vont créer un gradient chimioattractant pour les leucocytes afin de les conduire sur le site de l'inflammation et vont relier l'immunité innée et acquise (Adams, 1997 ; Luster, 1998).

La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (figure 1) La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée tandis que les lymphocytes T Régulateurs sont inhibés et produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC.



**Figure 22 :** Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC (Brand, 2009).

L'IL-17A et l'IL-17F, produites par les lymphocytes Th17, ont des effets pro-inflammatoires par l'activation de diverses cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles. Par ailleurs, les cellules endothéliales sont activées dans la MC et participent activement au développement de la maladie en permettant le recrutement des plaquettes et des leucocytes. Le recrutement des

leucocytes a un rôle central dans le déclenchement et la progression de la maladie. Des nombreuses familles de molécules d'adhérence majoritairement exprimées sur la surface de l'endothélium cellulaire et aux niveaux des espaces intracellulaires sont impliquées dans ce phénomène (Scaldaferri *et al.*, 2007 ; Danese *et al.*, 2003). Les effecteurs cellulaires et les cellules régulatrices passent du courant sanguin dans l'intestin par un mécanisme très sélectif et régulé impliquant des interactions avec l'endothélium vasculaire et la diapédèse à travers la paroi vasculaire et la lamina propria. Ce mécanisme fait intervenir des molécules d'adhérence, les sélectines et les intégrines notamment (Scaldaferri *et al.*, 2007 ; Danese *et al.*, 2003).

## **2. Le système immunitaire intestinal**

Le système immunitaire intestinal comporte une grande variété de types cellulaires. On peut schématiquement séparer l'immunité intestinale en une composante innée constituée des cellules épithéliales et des cellules présentatrices de l'antigène, et une composante adaptative constituée des lymphocytes. La composante adaptative peut elle-même être séparée en sites inducteurs et en sites effecteurs de la réponse. Les sites inducteurs sont essentiellement les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés. Les sites effecteurs sont les cellules immunitaires qui peuplent toute la hauteur de la muqueuse. Les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques et l'appendice sont des structures identifiables macroscopiquement. Apparentés aux plaques de Peyer, les nodules lymphoïdes isolés constituent des structures plus petites mais très nombreuses, réparties dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon. Il existe par ailleurs un tissu lymphoïde diffus tapissant de façon plus ou moins dense la lamina propria sous-épithéliale (Elsevier, 2014).

### **2.1. Immunité innée**

#### **2.1.1. L'épithélium intestinal**

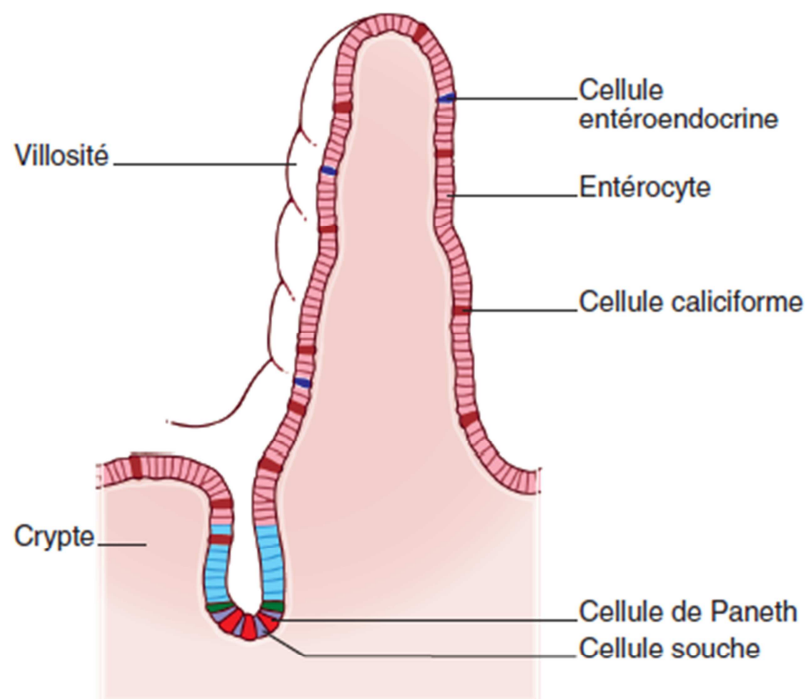
L'épithélium intestinal a la délicate fonction d'absorber les nutriments tout en étant une ligne de défense vis-à-vis des agressions potentielles de l'environnement. Cette barrière est à la fois physique et chimique. La composante physique est constituée de deux éléments principaux :

- ❖ les jonctions serrées qui sont des jonctions étanches entre les cellules épithéliales empêchant la diffusion de molécules et de pathogènes
- ❖ la couche de mucus qui est fabriquée par les cellules caliciformes. L'épaisseur de la couche de mucus varie le long du tube digestif et est maximale dans l'iléon terminal et



surtout le côlon. Le renouvellement rapide des cellules épithéliales participe aussi au maintien physique de la barrière.

La composante chimique est constituée principalement de molécules antimicrobiennes (les défensines par exemple) qui sont synthétisées essentiellement par les cellules épithéliales et qui détruisent ou inhibent la croissance des bactéries et/ou levures. Certains de ces peptides antimicrobiens sont synthétisés de manière constitutive et d'autres sont inductibles (principalement par des composés microbiens via certains récepteurs de l'immunité innée). Toutes les cellules épithéliales synthétisent des molécules antimicrobiennes, mais certains types cellulaires en font une spécialité. C'est le cas des cellules de Paneth qui sont situées au fond des cryptes intestinales et qui synthétisent certains de ces peptides antimicrobiens de manière exclusive (Elsevier, 2014).



**Figure 23:** Types cellulaires de l'épithélium d'une villosité intestinal (Elsevier, 2014).

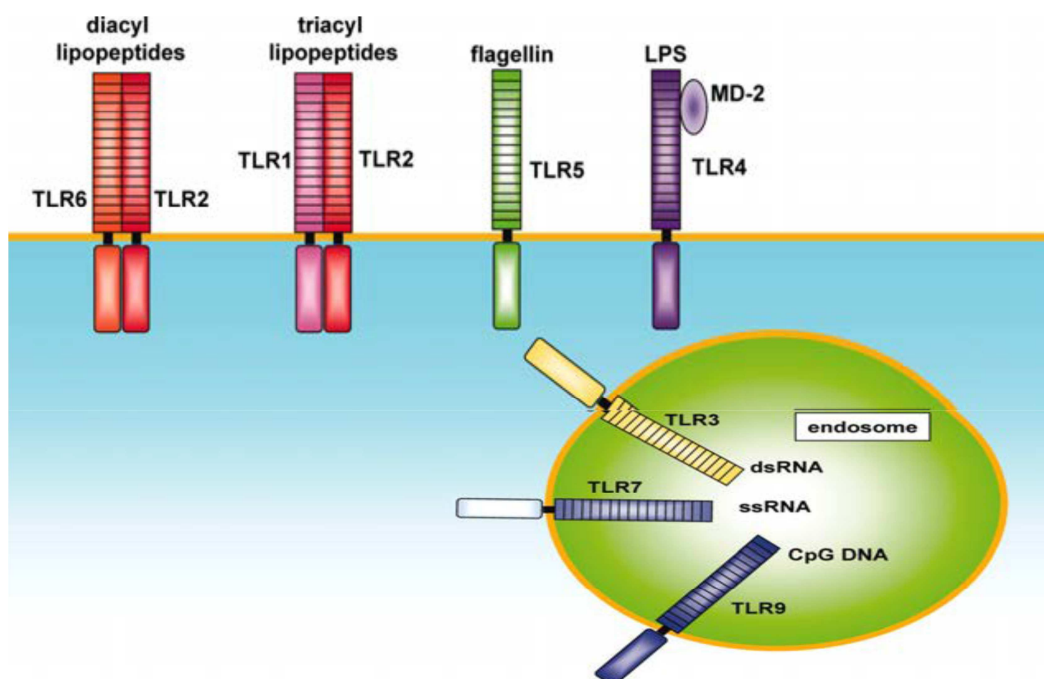
### 2.1.2. Récepteurs de l'immunité innée

Les motifs associés aux pathogènes (pathogen associated molecular pattern, PAMP) sont des motifs moléculaires qui sont propres aux micro-organismes et conservés à l'intérieur d'une classe microbienne. Le lipopolysaccharide (LPS), l'ARN double brin et la flagelline qui sont



présents respectivement dans les bactéries à Gram négatif, les virus à ARN et les bactéries flagellées en sont des exemples. Il existe des récepteurs reconnaissant ces motifs (pattern recognition receptor, PRR) qui constituent les récepteurs de l'immunité innée. Ces récepteurs sont exprimés dans les cellules présentatrices de l'antigène et, pour certains, dans d'autres cellules immunitaires et dans les cellules épithéliales. Il en existe de différents types (Elsevier, 2014).

Les *Toll-like receptors* (TLR) sont les mieux caractérisés. Ce sont des récepteurs transmembranaires présents à la surface de la cellule ou des endosomes. Il en existe dix chez l'homme et ils reconnaissent une grande variété de PAMPs bactériens, fongiques, parasitaires et viraux. Les *NOD-like receptors* (NLR) sont une famille de plus de 20 récepteurs intracellulaires. Leur principal rôle est la détection des PAMPs cytoplasmiques et des signaux de danger. Les *RIG-I-like receptors* (RLR) sont une famille de trois récepteurs cytoplasmiques aux ARN viraux. Enfin, les *C-type lectin-like receptors* (CLR) sont une grande famille de récepteurs membranaires détectant des motifs hydrocarbonés (sucres) contenus principalement dans les parois fongiques (Elsevier, 2014).



**Figure 24** : Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR) (Elsevier, 2014).

### 2.2.1. Cellules présentatrices de l'antigène

Dans l'intestin, les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sont présentes dans la lamina propria. On les distingue classiquement en cellules dendritiques et en macrophages. Néanmoins, il existe dans l'intestin une grande variété de CPA avec des caractéristiques pouvant recouper à la fois celles des cellules dendritiques et des macrophages. Parmi les fonctions principales des cellules dendritiques intestinales résidentes, on peut noter l'échantillonnage des antigènes luminaux (via des dendrites étendues entre les cellules épithéliales). Ces cellules jouent le rôle d'intermédiaire entre immunité innée et immunité adaptative (Elsevier, 2014).

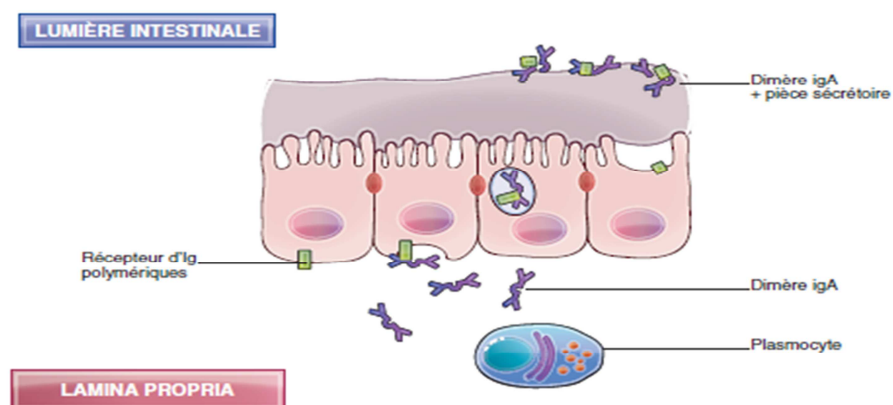
### 2.2. Immunité adaptative

Les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés de trois manières différentes : par les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés ou par les cellules dendritiques émettant des prolongements dans la lumière intestinale ou directement par les cellules épithéliales (Elsevier, 2014).

Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés constituent les sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptative intestinale. Leur épithélium particulier comporte des cellules épithéliales différenciées appelées cellules M présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes au niveau de leur membrane basale. Ces cellules captent de façon sélective les microparticules, souvent antigéniques, qui parviennent à leur contact. Elles leur font traverser leur cytoplasme sous forme de vésicules (d'où l'aspect vacuolé de ces cellules) et les libèrent dans le microenvironnement immunocompétent sur lequel elles reposent. Les cellules lymphoïdes naïves T et B sont ainsi informées et sélectionnées, les cellules B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules solitaires ou les plus nombreux centres germinatifs des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques de voisinage peuvent aussi contribuer à cette réponse immunitaire spécifique. Un sous-type de cellules dendritiques est capable de détecter les antigènes directement dans la lumière intestinale par des dendrites étendues dans la lumière, entre les cellules épithéliales. Ces cellules migrent ensuite vers les ganglions mésentériques de voisinage. Bien que cela représente une voie plus minoritaire, les cellules épithéliales peuvent aussi capter les antigènes et même les présenter directement aux lymphocytes par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (Elsevier, 2014).

### 2.2.1. Réponse adaptative B

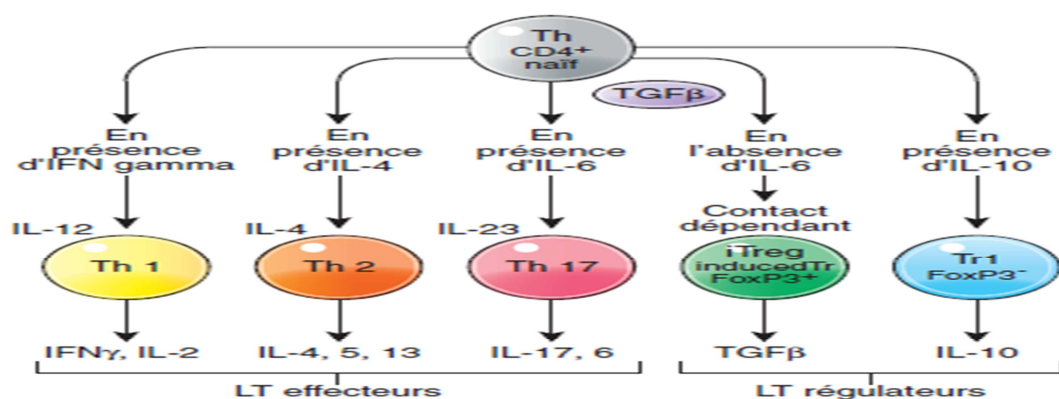
Les lymphocytes B produits dans un nodule lymphoïde isolé, une plaque de Peyer ou un ganglion mésentérique quittent ces structures par le système lymphatique efférent qui les draine, puis gagnent la circulation lymphatique et se déversent enfin par le canal thoracique dans la circulation systémique. Ces lymphocytes B activés colonisent alors tous les territoires muqueux, par voie sanguine, en quittant la circulation périphérique au niveau des veinules postcapillaires particulières qui irriguent ces tissus. Ces veinules à haut endothélium ou HEV (high endothelial venules) captent les cellules de par leurs propriétés d'adhésion spécifiques et leur permettent de gagner la lamina propria. Les lymphocytes B activés quelques heures auparavant au contact de l'antigène terminent à ce niveau leur différenciation en plasmocytes et produisent des immunoglobulines A (IgA) spécifiques de cet antigène. Les IgA sécrétoires présentent la particularité de résulter de la combinaison d'IgA dimériques (deux molécules d'IgA et une pièce de jonction ou pièce J) synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses et de la pièce sécrétoire (encore appelée récepteur d'Ig polymériques) élaborée dans les cellules épithéliales. Leur association se fait lors d'un phénomène de transcytose dirigée permettant aux IgA dimériques captées par la pièce sécrétoire au niveau basolatéral des cellules épithéliales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires complètes (figure 25). En tapissant la surface des muqueuses, elles peuvent capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent (Elsevier-Masson, 2014).



**Figure 25 :** Transcytose des immunoglobulines A (Elsevier-Masson, 2014).

### a. Réponse adaptative T

Après présentation des antigènes par les CPA aux lymphocytes T résidents (principalement CD4+) de la lamina propria, les lymphocytes T sont activés. En fonction de l'environnement inflammatoire (notamment la présence de cytokines), les lymphocytes T naïfs prendront un phénotype pro-inflammatoire (ou effecteur) ou anti-inflammatoire (ou régulateur). Les cellules dendritiques ont un rôle majeur dans cette phase car elles vont intégrer l'ensemble des paramètres environnementaux et génétiques qui vont conduire à la réponse T. Parmi ces paramètres, des signaux d'induction de la tolérance peuvent provenir des cellules épithéliales et mésenchymateuses (par exemple TGF- $\beta$ , IL-10, TSLP), ou des signaux pro-inflammatoires (de danger) provenant des différents types cellulaires présents (par exemple TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-12, IL-6). En fonction de cet environnement, la réponse T sera soit effectrice, soit régulatrice. Schématiquement, on distingue trois types de lymphocytes T effecteurs (figure 26) : -les Th1 qui dépendent de la présence d'IL-12 et d'IFN- $\gamma$ , des facteurs de transcription Stat1, Stat4 et Tbet, qui synthétisent de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$  et qui sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes intracellulaires. - les Th2 qui dépendent de la présence d'IL-4, des facteurs de transcription Stat6 et Gata3, qui synthétisent de l'IL-4, IL-5 et IL-13 et qui sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires. -les Th17 qui dépendent de la présence d'IL-6, de TGF- $\beta$  et d'IL-23, des facteurs de transcription Stat3 et ROR- $\gamma$ t, qui synthétisent de l'IL-17 et de l'IL-6 et qui sont impliqués dans la réponse aux infections bactériennes extracellulaires et fongiques. (Elsevier, 2014).



**Figure 26 :** Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique (Elsevier, 2014).

# Chapitre 03

## La flore intestinale

## 1. Généralités

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées. Après la colonisation du tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Par ailleurs, il existe un phénomène de résilience, c'est-à-dire le retour à l'équilibre après un événement perturbateur (comme la prise d'antibiotiques par exemple) (Round et Mazmanian, 2009 ; Landman et Quévrain, 2016).

Si la composition en termes d'espèces est propre à chaque individu, les caractéristiques sont très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques. Et les caractéristiques en termes de fonctions physiologiques sont très proches d'un individu à l'autre. Toutes ces propriétés font du microbiote intestinal un véritable « organe caché » (Landman et Quévrain, 2016).

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans différentes fonctions de l'organisme comme le métabolisme énergétique, la prolifération et la survie des cellules épithéliales et la protection contre les pathogènes. Il potentialise des réponses à la fois pro- et anti-inflammatoires et la composition bactérienne de l'intestin peut être reliée au fonctionnement du système immunitaire. Des changements dans sa composition sont ainsi capables de provoquer un déséquilibre immunitaire et par conséquent favoriseraient le développement de pathologies (Round et Mazmanian, 2009). En effet, certaines bactéries ou micro-organismes pourraient être à l'origine des symptômes de la maladie de Crohn. On implique des bactéries d'origine exogène comme *Mycobacterium avium*. (Quévrain et Seksik, 2013) Mais l'hypothèse la plus séduisante est une implication de la flore intestinale (Joly *et al.*, 2012).

## 2. Description et Composition de microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est composé de  $10^{14}$  micro-organismes réparti en 160 espèces bactériennes chez un individu donné parmi le millier d'espèces qui ont pu être identifiées dans différentes cohortes humaines. Ces  $10^{14}$  bactéries sont réparties en 4 phyla bactériens : firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria. Les firmicutes et les bacteroidetes

constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 % (Landman et Quévrain, 2016).

Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. Vivant dans la plupart des cas en absence d'oxygène, dans un environnement dont les propriétés physicochimiques sont souvent difficiles à caractériser et à reproduire, ces bactéries intestinales ne peuvent pas être cultivées en laboratoire. Des approches culture-indépendantes basées sur le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S, par exemple, ont été développées afin d'appréhender la grande diversité du microbiote intestinal. Deux types d'échantillons peuvent être analysés afin d'accéder aux espèces bactériennes composant l'écosystème intestinal : en effet, les populations bactériennes liées à la muqueuse et celle contenue dans la lumière intestinale doivent être distinguées. Elles présentent des fonctions et une composition bien différentes. Le biofilm composant le microbiote muqueux à la surface de l'épithélium intestinal possède des fonctions métaboliques particulières de transformation des aliments et d'échange de nutriments ainsi qu'une fonction d'induction et d'éducation du système immunitaire de l'hôte. Le microbiote issu d'échantillons fécaux est le plus souvent étudié en raison de la facilité de collecte des échantillons. Même si l'importance des différences dans la composition et le rôle du microbiote fécal versus le microbiote muqueux est reconnue, elle demeure à ce jour mal évaluée (Landman et Quévrain, 2016).

Une étude publiée en 2005 dans la revue *Science* par une équipe américaine de l'université de Stanford décrit le microbiote intestinal muqueux et fécal d'individus sains (Eckburg *et al.*, 2005). Ces auteurs ont obtenu 11 831 séquences codant l'ARN ribosomal 16S bactériens et 1524 séquences codant le gène du 16S présent chez les Archées. L'analyse phylogénétique de l'ensemble de ces séquences a permis l'identification de 395 phylotypes bactériens et d'un seul phylo-type d'archée correspondant à *Methanobrevibacter smithii*. Sur les 395 phylotypes, 301 correspondent à des firmicutes et 95 % de ces séquences appartiennent à des bactéries du groupe Clostridia. Certaines de ces séquences correspondent à des bactéries produisant du butyrate et appartenant aux clusters IV, XIVa et XVI de ce groupe Clostridia. Parmi les 65 séquences correspondant à des bacteroidetes, de plus grandes variations ont été observées entre les individus. Dans ce phylum, *Bacteroidetes thetaiotaomicron* a été retrouvé chez tous les individus. Ensuite, quelques séquences seulement correspondant aux proteobacteria, aux actinobacteria, aux fusobacteria et aux verrucomicrobia ont été identifiées. En raison d'une diminution des coûts du séquençage haut-débit de l'ADN et de l'amélioration des outils d'analyse bioinformatique, il est aujourd'hui possible de comparer la composition



des communautés bactériennes du tractus digestif d'un grand nombre de personnes (enfant/adulte/personne âgée, patients atteints d'obésité, patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, etc.). L'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donné est appelée analyse métagénomique. De grands programmes d'analyse du métagénome intestinal humain ont été entrepris ces dernières années (MetaHIT) (Landman et Quévrain, 2016).

Dans ce programme MetaHIT, l'analyse de 396 échantillons de selles a permis d'obtenir un catalogue de 3,9 millions de gènes répartis dans 7381 groupes de co-abondance de gènes. Environ 10 % de ces groupes correspondent à des bactéries (plus des 3/4 de ces bactéries n'ayant jamais été référencées dans les bases de données). Les 90 % restants correspondent à des groupes de virus bactériens (bactériophages), de plasmides (fragments d'ADN bactériens circulaires) ou encore des gènes qui protègent les bactéries d'attaques virales (connus sous le nom de séquences CRISPR) (Nielsen *et al.*, 2014).

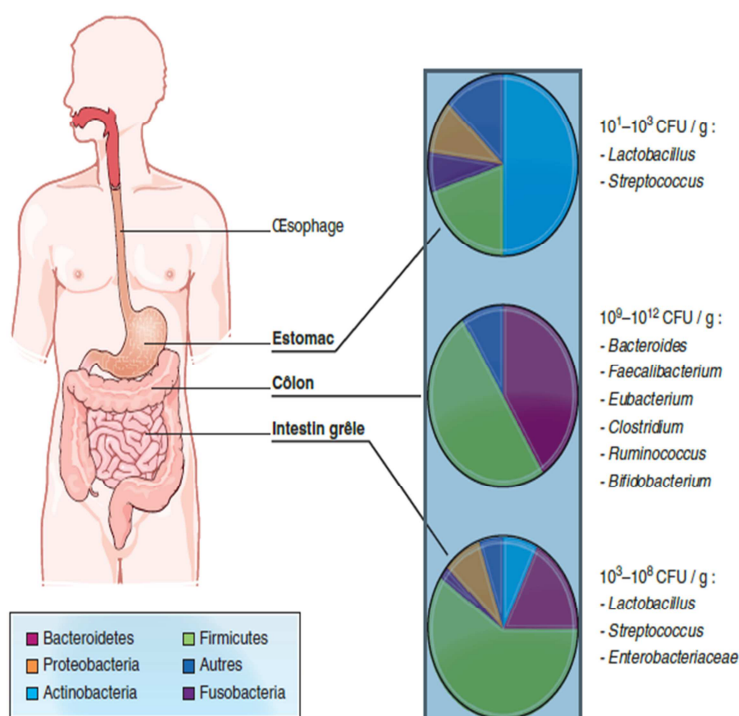
Selon un séquençage du métagénome d'échantillons de selles collectés auprès de 124 Européens en 2009, il y aurait de 1000 à 1150 espèces bactériennes différentes dans le microbiote intestinal. Chaque individu hébergerait environ 160 de ces espèces (Qin *et al.*, 2010).

Comme attendu, parmi les espèces prédominantes du microbiote, les auteurs ont trouvé des représentants des phyla firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Enterococcus faecalis*, *Roseburia intestinalis*, etc.) et bacteroidetes (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, etc.), des groupes *Dorea/Eubacterium/Ruminococcus* (*Dorea longicatena*, *Ruminococcus torques*, *Eubacterium hallii*, etc.). Ont également été identifiés des espèces de bifidobacteria, proteobacteria et des représentants du groupe Streptococci/Lactobacilli (*Streptococcus thermophilus*, etc.) (Landman et Quévrain, 2016).

Au-delà de l'identification des espèces bactériennes présentes dans l'écosystème intestinal en condition de normobiose, ces analyses métagénomiques permettent également de caractériser les modifications de la composition et les modifications fonctionnelles du microbiote intestinal (Landman et Quévrain, 2016).

La concentration en micro-organismes augmente entre la bouche et le côlon. Les bactéries constituent la grande majorité des micro-organismes du microbiote intestinal (**Figure 27**) (Elsevier-Masson, 2014).





**Figure 27** : Composition et densité du microbiote intestinal (Elsevier-Masson, 2014).

### 3. Fonctions du microbiote intestinal sur son hôte

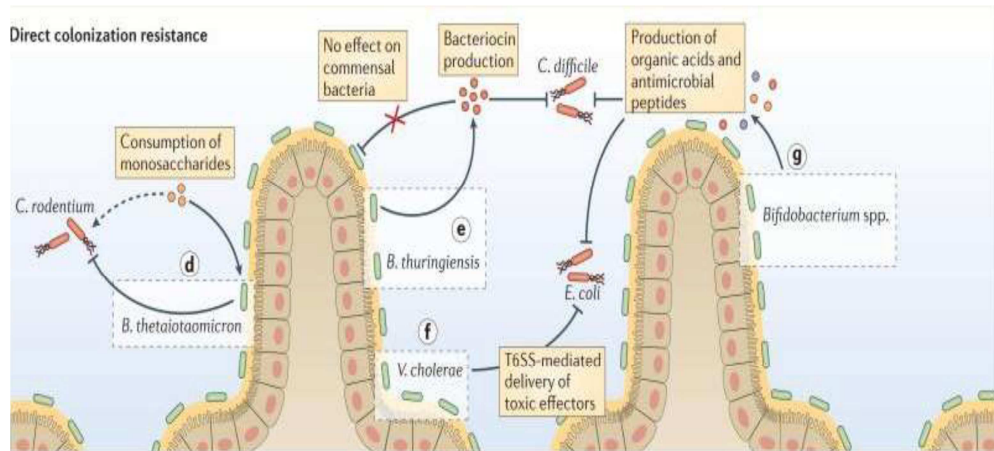
#### 3.1. Fonction protectrice

Le microbiote intestinal entre en compétition avec les pathogènes pour les nutriments et les récepteurs d'adhésion épithéliaux. Les bactéries commensales sécrètent également des bactériocines qui inhibent la croissance de souche bactérienne proche de la bactérie productrice. Ces bactériocines ont bien souvent un spectre d'action plutôt étroit. Le microbiote intestinal est capable de synthétiser des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent la prolifération de certains pathogènes. Enfin, la transformation d'acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par le microbiote peut rendre l'environnement hostile à la prolifération de certains pathogènes. C'est le cas de *C. difficile* qui ne peut se développer correctement en présence d'acide désoxycholique. Ces mécanismes de protection sont appelés « effets barrière directs » (Grall *et al.*, 2017).

D'autre part, la communication étroite entre les cellules épithéliales et les bactéries commensales aboutit à la production de peptides anti-microbiens par les cellules épithéliales, les entérocytes et les cellules de Paneth (Hooper et Gordon, 2001).

Par ailleurs, la sécrétion d'IgA par les plasmocytes de la muqueuse intestinale limite le contact du pathogène avec la surface épithéliale et son entrée dans la muqueuse. Enfin, le microbiote intestinal influence la réparation épithéliale, et impacte l'expression des gènes

codant pour les protéines formant les jonctions serrées des cellules épithéliales et participe à cet effet barrière indirect (**Figure 28**) (Hooper et Gordon, 2001).



**Figure 28** : Fonction de protection du microbiote (Buffie et Pamer, 2013).

### 3.2. Fonctions métaboliques

L'absorption des nutriments est une fonction physiologique majoritaire de l'intestin. La digestion est engagée dans l'estomac et aboutie dans le jéjunum. L'absorption des nutriments a lieu en majorité dans le jéjunum, l'iléon (vitamine B12, sels biliaires) et le côlon (eau, électrolyte). Les micro-organismes de notre tractus intestinal fournissent de nombreuses enzymes qui participent à ce processus. Ainsi ces enzymes contribuent à 3 métabolismes nécessaires à la digestion : le métabolisme des glucides, le métabolisme des lipides et le métabolisme des protéines (Salonen et de Vos, 2014 ; Walsh *et al.*, 2014).

#### 3.2.1. Métabolisme des glucides

Les glucides disponibles au niveau du côlon sont principalement les polysides issus des céréales et des fibres alimentaires. La dégradation anaérobie met à contribution plusieurs groupes bactériens fibrolytiques appartenant aux deux phyla majeurs, les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*, et les espèces concernées appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Roseburia*, *Rumiconoccus* et *Eubacterium*. Le métabolisme des polysides aboutit à la production de métabolites fermentaires, que sont les acides gras à chaîne courte (Short Chain Fatty Acid, SCFA), les gaz, et des micronutriments (polyphénols, vitamines) aux propriétés anti-oxydantes et/ou anti-inflammatoires (Bernalier-Donadille, 2010).

#### 3.2.2. Métabolisme des protéines

Les protéines qui arrivent au côlon sont soit d'origine exogène (issues du bol alimentaire), soit d'origine endogène (enzymes, mucines...). La biodégradation des protéines

est nécessaire à la récupération de l'azote et du carbone qui les composent. Les espèces bactériennes possédant une activité protéolytique sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (Macfarlane et Gibson, 1994).

### 3.2.3. Métabolisme des lipides

Peu de lipides arrivent au côlon, la grande majorité est absorbée dans l'intestin grêle. Bon nombre sont les espèces possédant une lipase qui leur permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaîne longue. Ainsi, un régime riche en graisses module la composition bactérienne en faisant varier le ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* (Scott *et al.*, 2013).

### 3.2.4. Métabolisme des gaz

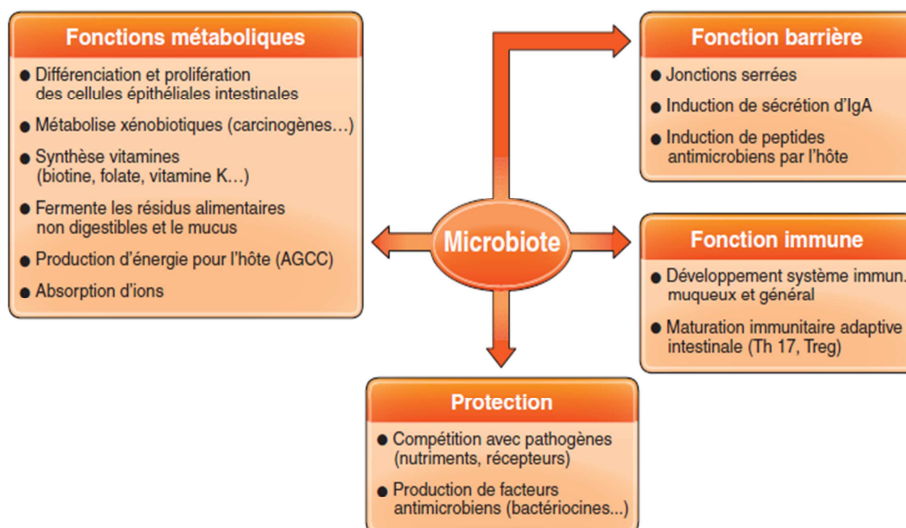
L'hydrogène est le gaz le plus produit lors de la fermentation. La majeure partie est réutilisée par les espèces hydrogénotrophes, le reste étant excrétée par voie pulmonaire. Ces espèces hydrogénotrophes maintiennent une pression partielle en hydrogène faible afin de permettre une oxygénation complète des substrats (Marteau et Doré, 2017).

### 3.2.5. Le métabolisme minéral et vitaminique

Les micro-organismes du côlon jouent un rôle dans la synthèse de facteurs vitaminiques, dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer. Certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines dont la vitamine K, B2 (riboflavine), B5 (acide pantothénique), B8 (biotine), B9 (acide folique), B12 (Salonen et de Vos, 2014 ; Walsh *et al.*, 2014).

### 3.2.6. Le métabolisme des xénobiotiques

Le microbiote peut participer au métabolisme de médicaments qui vont subir des processus de modifications proches de ceux des hormones stéroïdiennes. On peut citer notamment l'exemple de la sulfasalazine, pro-drogue transformée en produit actif par les bactéries coliques (**Figure 29**) (Salonen et de Vos, 2014 ; Ojeda *et al.*, 2015).



**Figure 29:** Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte (Elsevier-Masson, 2014).

### 3.3. Microbiote intestinal et système immunitaire

Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal impacte fondamentalement le système immunitaire. Cette découverte vient de l'observation de déficits immunitaires majeurs chez des animaux axéniques, c'est-à-dire nés et élevés stérilement (O'Hara et Shanahan, 2006 ; Strober et Ehrhardt, 1993).

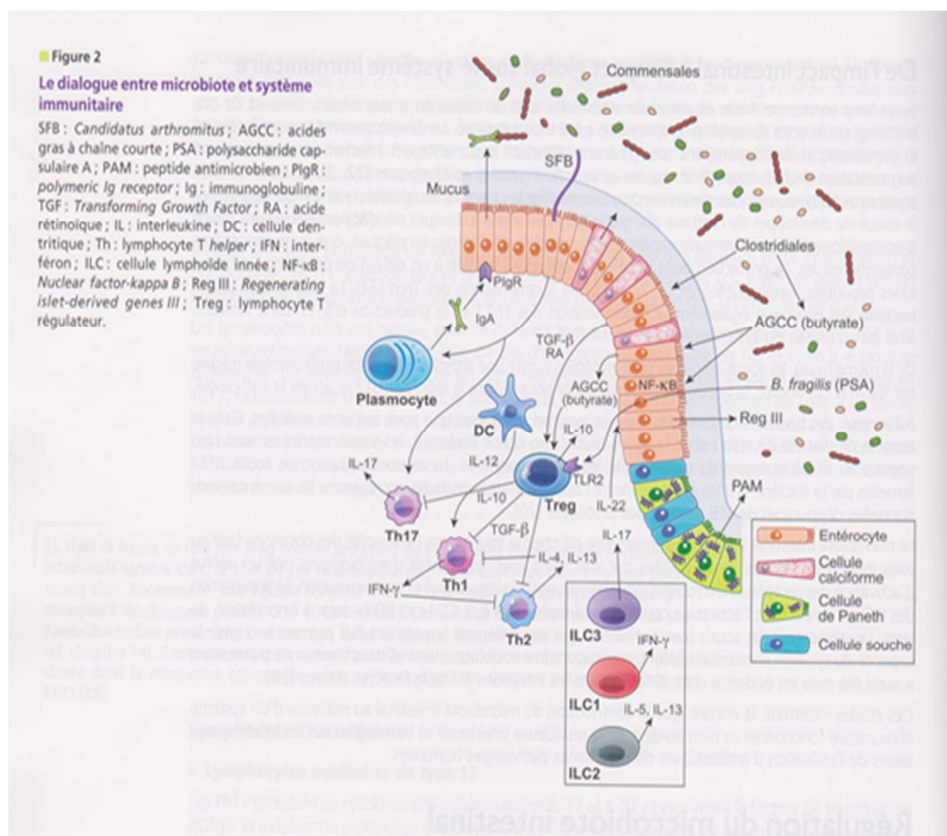
Dans ce type d'expérience, les souris axéniques présentent de nombreuses anomalies du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes dans la *lamina propria*, moins de plasmocytes dans les centres germinatifs, population de lymphocytes T diminuée, réduction de la sécrétion intestinale d'IgA, diminution des taux d'immunoglobines sériques et de production de cytokines. Ces anomalies disparaissent lorsqu'on leur inocule le microbiote de souris *Wild Type* (Chevalier, 2018).

Le bon fonctionnement de l'immunité réside dans la collaboration étroite entre les bactéries du microbiote intestinal et les cellules immunitaires. Lorsqu'un antigène arrive à la muqueuse intestinale, il est capté par des récepteurs TLR présents à la surface des cellules épithéliales. Certaines bactéries sont capables d'empêcher cette interaction par la production de mucus. La barrière physico chimique constitue donc un premier niveau de protection, tandis que les immunités innée et acquise agissent à un second niveau (Chevalier, 2018).

Le microbiote intestinal régule le nombre de cellules dendritiques locales, et stimule le développement de macrophages et monocytes. Les acides gras à chaîne courte comme le

butyrate inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires, tandis que l'acétate joue un rôle dans le recrutement de neutrophiles. L'interaction entre les bactéries commensales et les cellules dendritiques amène à la production d'IgA par les lymphocytes B, limitant la pénétration de pathogènes dans la muqueuse intestinale. La population de lymphocytes T CD8+ dans l'espace intra-épithélial se maintient grâce aux signaux émis par le microbiote intestinal. De même, le maintien de la population de lymphocytes T régulateurs, ou Treg, est dû en parti au microbiote. Si certaines bactéries stimulent les populations Th17 intestinales, d'autres agissent sur les Treg (Chevalier, 2018).

Par ces multiples interactions, on constate que le microbiote intestinal joue un rôle majeur sur l'homéostasie du système immunitaire, et inversement (**Figure 30**) (Marteau et Doré, 2017).



**Figure 30** : dialogue entre microbiote et système immunitaire (Marteau et Doré, 2017).

## 4. Régulation de la flore intestinale par l'Hôte

### 4.1. Prise des antibiotiques

L'administration orale d'antibiotiques (principalement l'amoxicilline) mais aussi d'antifongiques (le miconazole) à l'enfant pendant le premier mois de vie a montré une diminution du nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides fragilis* (Arrieta *et al.*, 2014 ; Albenberg et Wu, 2014).

Le déséquilibre de la flore intestinale survenant au cours des traitements antibiotiques peut n'entraîner aucune conséquence clinique. Cependant dans d'autres cas la flore intestinale déséquilibrée va être à l'origine d'effets cliniques non graves mais invalidants comme des effets gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées non sévère, gastralgies) et des candidoses digestives. On retrouvera ces symptômes surtout avec les  $\beta$ -lactamines et les macrolides. Ces symptômes cesseront après l'arrêt de l'antibiotique et un traitement approprié si nécessaire (Rashid *et al.*, 2013).

Dans certains cas, notamment chez des personnes immunodéprimées ou à l'hôpital et avec certains antibiotiques comme l'augmentin, le déséquilibre de la flore intestinale et l'apparition de bactéries antibiorésistantes peuvent avoir des conséquences cliniques plus graves (Orbie, 2016).

Prenons l'exemple de quelques bactéries antibiorésistantes ; *Clostridium difficile*, une fois dans l'organisme, produit des toxines qui envahissent l'épithélium intestinal à l'origine de diarrhées sévères voir de colite pseudomembraneuses pouvant aller jusqu'au mégacolon toxique. *Clostridium difficile* peut aussi être à l'origine d'infections récurrentes (Walsh *et al.*, 2014 ; Buffie et Pamer, 2013).

*Enterococcus faecium*, bactérie opportuniste, va proliférer à haute densité dans certaines conditions, sera transloquée dans les tissus et la circulation sanguine provoquant ainsi une infection sanguine. Les entérobactéries peuvent aussi proliférer et provoquer une bactériémie comme *E.coli* ou *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénèmases. En effet KPC est à l'origine d'infections communautaires (urinaires et respiratoires) et d'infections opportunistes chez les malades hospitalisés (infections urinaires, broncho-pulmonaires, septicémies avec choc, ...). D'autres peuvent produire des facteurs de virulence provoquant des pathologies assez sévère comme avec *Salmonella enterica* ou *E. coli* entérohémorragique (Buffie et Pamer, 2013).



## 4.2. Effet de l'alimentation et de régimes alimentaires spécifiques sur la flore intestinale

Une flore en bonne santé est définie par une grande diversité et une capacité à résister aux stress physiologiques. En contraste une flore associée à une maladie est définie par une diminution de la richesse bactérienne, un faible taux de bactéries bénéfiques et ou la présence de pathogènes. Ainsi de récentes études cliniques nous expliquent la participation de facteurs alimentaires dans les dysbioses associées aux pathologies. L'utilisation chronique de certains aliments comme des matières nutritives, micro ou macronutriments peuvent induire des changements de l'écologie et de la fonctionnalité intestinale, et à long terme induire une altération de la flore initiale. Ces perturbations pouvant être un facteur de risque de pathologies. Voyons quelques exemples de lien entre aliments, perturbations de la flore et pathologies (Orbie, 2016).

Par exemple, la consommation excessive de matières grasses du lait et d'oméga-6 polyinsaturés montre une exacerbation de maladies inflammatoires de l'intestin chez les rongeurs par une dysbiose et une augmentation du risque de rectocolite hémorragique de 30% par une consommation excessive d'acide gras oméga-6 polyinsaturés (Chan, 2013).

Par ailleurs, l'alimentation riche en viande, oeufs, protéines et alcool est associée à une augmentation de rechutes de maladies inflammatoires de l'intestin (Albenberg et Wu, 2014). Une alimentation riche en fibres, fruits et légumes diminue le risque de maladies inflammatoires de l'intestin (Albenberg et Wu, 2014).

La flore qui s'implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle d'un nouveau-né nourri au lait artificiel. La différence la plus notable est la colonisation dominante avec le genre *Bifidobacterium* chez le nouveau-né allaité. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, mais surtout des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé. En revanche, dès la fin de l'allaitement, ou l'instauration d'une alimentation mixte, la flore prend rapidement un profil de flore de nouveau-né nourris au lait artificiel (Arrieta *et al.*, 2014 ; Albenberg et Wu, 2014).

## 4.3. Influence de l'environnement

L'environnement joue un rôle important dans la mise en place de la colonisation intestinale. Certaines études ont mis en évidence une colonisation par les bifidobactéries plus fréquentes et à un niveau plus important chez les enfants nés dans les pays en voie de

développement (liée aux conditions plus strictes d'hygiène dans les pays industrialisés) (Arrieta *et al.*, 2014 ; Albenberg et Wu, 2014).

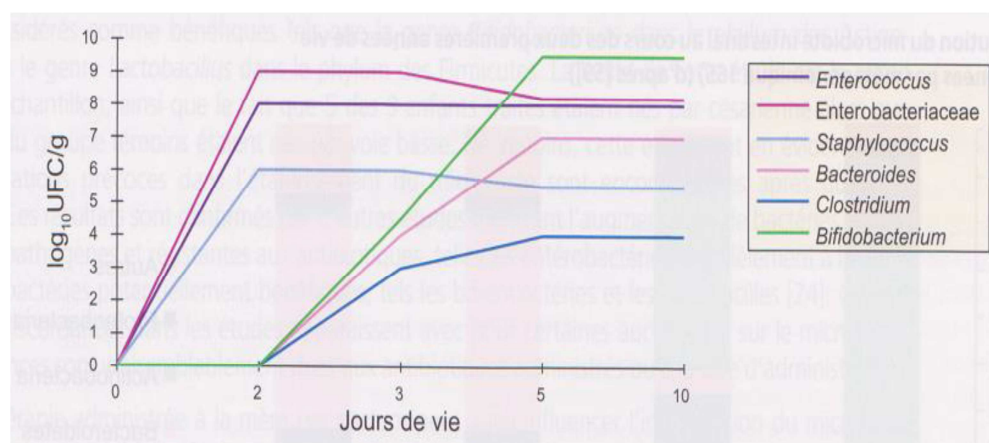
L'acquisition d'un microbiote adulte optimal nécessite une exposition continue aux bactéries de l'environnement pour établir une biodiversité et un processus de sélection ce qui permettra un bon développement et maturation de l'intestin et de l'immunité (Schmidt *et al.*, 2011).

#### 4.4. L'accouchement

Pendant la gestation, le fœtus se développe dans un environnement stérile, et c'est à la naissance que débute la colonisation (**Figure 31**) (Marteau, 2017).

Un accouchement par voie basse expose l'enfant aux bactéries issues des flores fécale, vaginale et cutanée. Les bactéries anaérobies facultatives des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* vont s'implanter dans un premier temps, tandis que les bactéries anaérobies strictes s'implantent plus tardivement. Les *Bifidobacterium* colonisent la muqueuse intestinale à 1 mois, et les bactéries du genre *Bacteroides* à 6 mois (Doré et Corthier, 2010).

Lors d'un accouchement par césarienne, l'enfant rencontre plutôt les bactéries présentes dans l'environnement, c'est-à-dire les bactéries présentes dans l'air et sur le personnel soignant (Marteau, 2017).



**Figure 31** : Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité (Marteau, 2017).

#### 5. Implication du microbiote en pathologie humaine

Il est aujourd'hui clairement établi que le microbiote intestinal joue un rôle dans certaines pathologies du système digestif (cancer colorectal, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) mais également dans les cas d'obésité et d'autisme (Landman et Quévrain, 2016).



## 5.1. Microbiote intestinal et obésité

L'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières années est telle qu'elle ne peut être uniquement due à des facteurs génétiques. Les chercheurs se sont intéressés au microbiote intestinal comme pouvant être un facteur environnemental influençant l'obésité. Son rôle dans le stockage des graisses et l'obésité a donc été récemment investigué. Des résultats parus dans le journal *Nature* en 2006 suggèrent que le microbiote intestinal contribue à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides et régule le stockage des graisses (Turnbaugh *et al.*, 2006). Ces effets seraient liés à l'induction par le micro-biote de la lipogenèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes. D'autre part, la même équipe a montré que le microbiote de souris obèses, invalidées pour le gène de la leptine, comportait une proportion anormalement élevée de firmicutes et anormalement basse de bacteroidetes. De plus, le transfert du microbiote de ces souris obèses à des souris axéniques induisait une augmentation de l'extraction énergétique des aliments ingérés supérieure à celle induite par le transfert d'un microbiote de souris minces. Chez l'homme obèse, il existe, dans le microbiote fécal, une proportion augmentée de firmicutes et diminuée de bacteroidetes, comparativement aux sujets minces et la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de bacteroidetes. Ces données récentes suggèrent donc un lien entre le microbiote intestinal et l'obésité (Turnbaugh *et al.*, 2006 ; Backhed *et al.*, 2005).

## 5.2. Microbiote intestinal et cancer

La prise en compte de la composition du microbiote intestinal s'annonce comme étant une nouvelle avancée dans la lutte contre le cancer du colon. En effet, plusieurs travaux s'accordent à dire que certaines des bactéries présentes au niveau du côlon pourraient en favoriser le développement (Landman et Quévrain, 2016).

Il existe une dysbiose, c'est-à-dire une modification de la composition du microbiote intestinal, chez les sujets souffrant d'uncancer colorectal (Marchesi *et al.*, 2011). Dans cette étude, les auteurs ont établi une carte de la dysbiose associée au cancer colorectal en s'intéressant aux espèces bactériennes colonisant les tumeurs versus celles retrouvées dans les zones de muqueuses saines adjacentes. Ils ont ainsi montré que les zones du colon touchées par les tumeurs présentaient moins de firmicutes et plus de bacteroidetes que les zones saines et représentaient une niche pour les coriobacteria (actino-bacteria) (Landman et Quévrain, 2016).

Il a également été montré l'implication de toxines bactériennes dans la survenue du cancer colorectal. Par exemple, la génotoxicité de souches d'*Escherichia coli* produisant la

colibactine, une toxine capable d'induire des cassures double-brin de l'ADN et une instabilité génétique au sein de cellules épithéliales intestinales en culture a été largement démontrée (Nougayrede *et al.*, 2006). La colibactine a été montrée comme promotrice de tumeurs colorectales (Arthur *et al.*, 2012).

### 5.3. Microbiote intestinal et autisme

Des études préliminaires ont montré qu'il existait une forme de dysbiose chez les enfants autistes avec une diminution de *Akkermansia muciniphila* et de *Bifidobacterium* spp. dans les selles de ces patients (Wang *et al.*, 2011). Une autre étude récente a montré, sur des biopsies réalisées chez des enfants présentant un trouble autistique et souffrant de troubles gastro-intestinaux, une augmentation des phylotypes appartenant à la famille *Alcaligenaceae* et au genre *Sutterella*, particulièrement les espèces *S. wadsworthensis* et *S. stercoricanis* (Williams *et al.*, 2012).

Pour témoigner de l'influence des bactéries intestinales sur le comportement, l'administration de certains probiotiques a été étudiée. Par exemple, la consommation pendant 2 mois du probiotique *Lactobacillus casei* conduisait à une diminution de l'anxiété chez des patients atteints du syndrome de fatigue chronique (Rao *et al.*, 2009). En 2013, un groupe de chercheurs américains a montré que, chez des souris avec des troubles autistiques, l'intestin contenait moins de bactéries de l'espèce *Bacteroides fragilis* que chez les souris témoins. L'administration de cette souche bactérienne a permis une amélioration des troubles psychomoteurs liés à l'anxiété et une amélioration de la communication entre individus (Hsiao *et al.*, 2013).

### 5.4. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Des études moléculaires, indépendantes de la culture, basées pour la plupart sur le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S, ont permis de mettre en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI. Ces anomalies sont :

- une forte instabilité du microbiote au cours du temps ;
- la présence d'environ 30 % de bactéries inhabituelles ;
- une restriction de la biodiversité généralement aux dépens du phylum des firmicutes ;
- une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse (Seksik, 2010).

Cette dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que *F. prausnitzii*, du groupe *C. leptum*, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que *E. coli* AIEC ou *Mycobacterium avium paratuberculosis* (Sokol *et al.*, 2009 ; Darfeuille-Michaud *et al.*, 1998). La dysbiose est donc un élément clé dans la physiopathologie des MICI. En comparant le profil du microbiote intestinal obtenu par qPCR sur les selles de patients atteints de MICI la dysbiose, et particulièrement le déficit en *F. prausnitzii*, semble plus marquée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission. Cette observation nous incite à penser qu'une dysbiose plus marquée pourrait être prédictive de rechute. Récemment, une étude microbiologique, insérée dans la cohorte STORI du GETAID, a permis de mettre en évidence la dysbiose associée à la maladie de Crohn (MC) comme facteur prédictif de récurrence clinique après arrêt du traitement par infliximab au cours d'une MC bien contrôlée. Ces travaux mettent en évidence une dysbiose au cours de la MC plus marquée chez les futurs rechuteurs avant même l'arrêt du traitement par infliximab. La quantité de bactéries appartenant aux groupes *Clostridium coccoides* et *Bacteroides* (et apparentés) ainsi que la prévalence de l'espèce *F. prausnitzii* dans les selles permet de discriminer les patients qui resteront en rémission des futurs rechuteurs (Rajca *et al.*, 2014).

# Chapitre 04

## La maladie de Crohn

## 1. Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Ces MICI sont des pathologies de causes indéterminées évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues (pouvant aller de quelques mois à plusieurs années). Il est possible, dans de rares cas, d'observer des formes chroniques actives où la maladie s'exprime de façon quasi-continue. On distingue les différentes MICI sur les aspects topographiques et les types de lésions inflammatoires rencontrées:

- La Maladie de Crohn (MC) : pouvant affecter tout le tube digestif.
- La Rectocolite hémorragique (RCH) : affecte le rectum et le côlon.
- Les colites indéterminées : en cas de poussée initiale de MICI colique pure, les lésions sont parfois peu significatives et le diagnostic différentiel entre la MC et la RCH est alors impossible. Un nouveau diagnostic pourra être posé par la suite selon l'évolution (nouvelles poussées, lésions caractéristiques et de topographie différente) (Pamart, 2017).

## 1. Épidémiologie

### 2.1. Répartition géographique

La maladie de Crohn est très rare en Algérie, 3.9 cas/100000 habitants (Maison Du Médecin, 2019).

La répartition mondiale des cas de MC est hétérogène. Un gradient Nord-Sud est observé aussi bien en France, où l'incidence dans le tiers nord est plus élevée, qu'en Europe et dans le monde entier. Le nombre de cas en Europe du Nord et de l'Ouest et en Amérique du Nord est plus important qu'en Amérique du Sud et en Asie (incluant la Chine) où les incidences ont longtemps été notées comme faibles. Cette disparité semble être liée au développement socio-économique des populations, l'urbanisation ou l'industrialisation, le nombre de malades étant plus élevé dans les zones les plus industrialisées (Hepatoweb, 2016). Dans les pays récemment industrialisés comme la Croatie, l'incidence a été multipliée par 10 entre 1980 et 2000 (Pariente et Bouhnik, 2011).

### 2.2. Facteurs ethniques

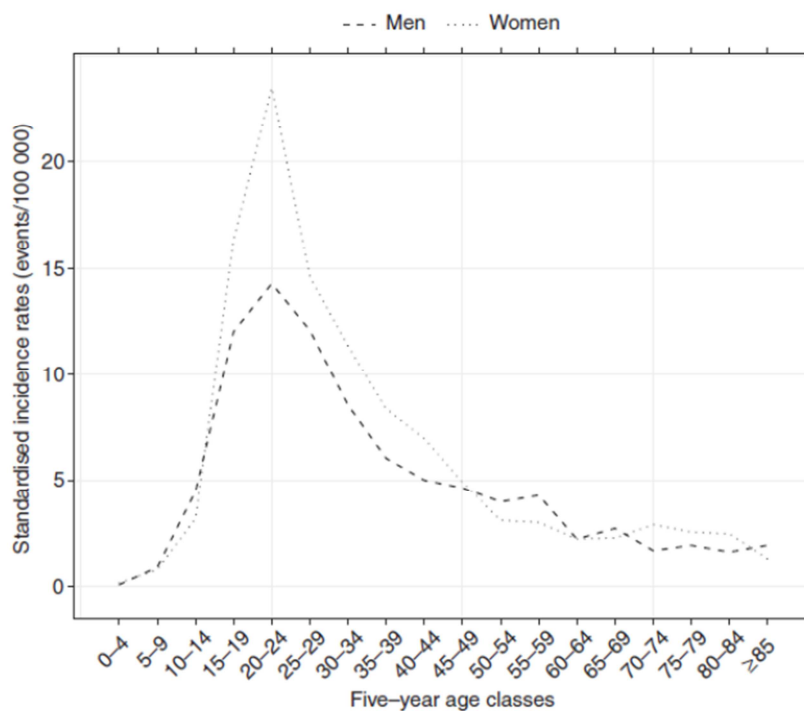
Les populations de type caucasien sont plus fréquemment touchées, particulièrement les populations blanches européennes. Au sein de cette population, il est à noter que les juifs ashkénazes présentent une incidence supérieure pour la MC, ce qui suggère une association de facteurs génétiques et environnementaux (CREGG, 2016 ; Geary *et al.*, 2010).

### 2.3. Répartition de la maladie selon l'âge et le sexe

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adulte jeune et se déclare le plus souvent entre 20 et 30 ans, avec une médiane à 26 ans, indifféremment pour l'homme et la femme (**Figure 32**) (Chouraki *et al.*, 2011).

Ces dernières années, une augmentation de l'incidence des formes pédiatriques de Maladie de Crohn a été observée (augmentation de 71% chez les 10-19 ans entre 1988 et 2007 dans le Nord de la France). Les MICI débutent, selon les études, dans 7 à 25% des cas avant l'âge de 20 ans. La pathologie reste exceptionnelle chez l'enfant de moins de 5 ans et le nourrisson (Chouraki *et al.*, 2011 ; Hugot *et al.*, 2011).

Il y a une légère prédominance féminine avec un *sex ratio* H/F de 0.8. 56% des nouveaux cas sont des femmes dans la tranche des 20-24 ans (Chouraki *et al.*, 2011 ; Pariente et Bouhnik, 2011).



**Figure 32 :** Incidence de la Maladie de Crohn en fonction de l'âge et du sexe dans le Nord de la France de 1988 à 2007 (*EPIMAD*) (Chouraki *et al.*, 2011).

## 2. Physiopathologie de la maladie de Crohn

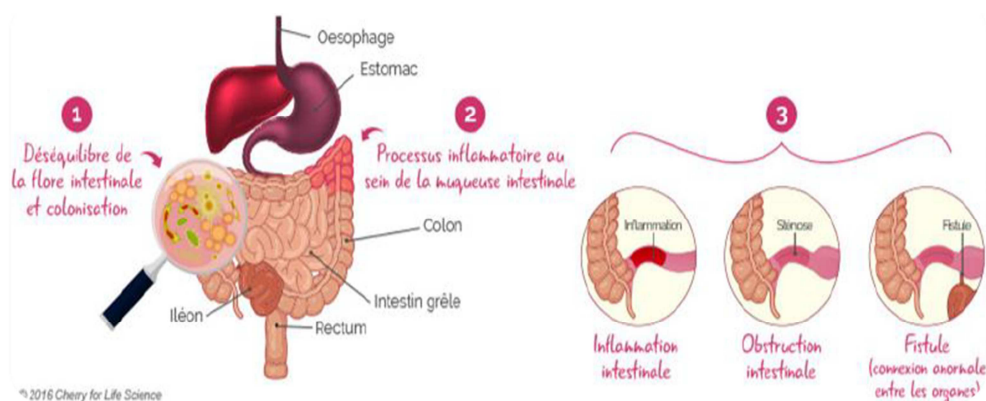
La MC est responsable d'une inflammation chronique de la paroi intestinale qui conduit progressivement à une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin. Elle est

caractérisée par une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale, ainsi qu'une activation anormale de l'immunité cellulaire au niveau de l'intestin. La MC frappe à égalité les hommes et les femmes et se déclare le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes (Karlinger *et al.*, 2000).

Les lésions du tube digestif peuvent constituer à certains endroits des fistules (communication anormale des organes entre eux). La cicatrisation des lésions engendre quelques fois des épaissements de la paroi digestive appelés sténoses conduisant à un rétrécissement du diamètre intestinal. Nous pouvons voir sur la figure 1 l'illustration de ces phénomènes. Cette maladie peut toucher tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus (contrairement à la RCH, qui n'atteint que l'extrémité distale du tube digestif c'est-à-dire le côlon et le rectum). Cette dernière évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission (Lichtenstein *et al.*, 2008).

Les parties malades de l'intestin sont clairement séparées des parties saines adjacentes de l'intestin (**Figure 33**).

- 35% des cas de MC touchent l'iléon seul (iléite).
- 45% touchent l'iléon et le côlon (iléocolite), avec une prédilection pour le côté droit du côlon.
- 20% impliquent le côlon seul (colite granulomateuse) (Lichtenstein *et al.*, 2008).

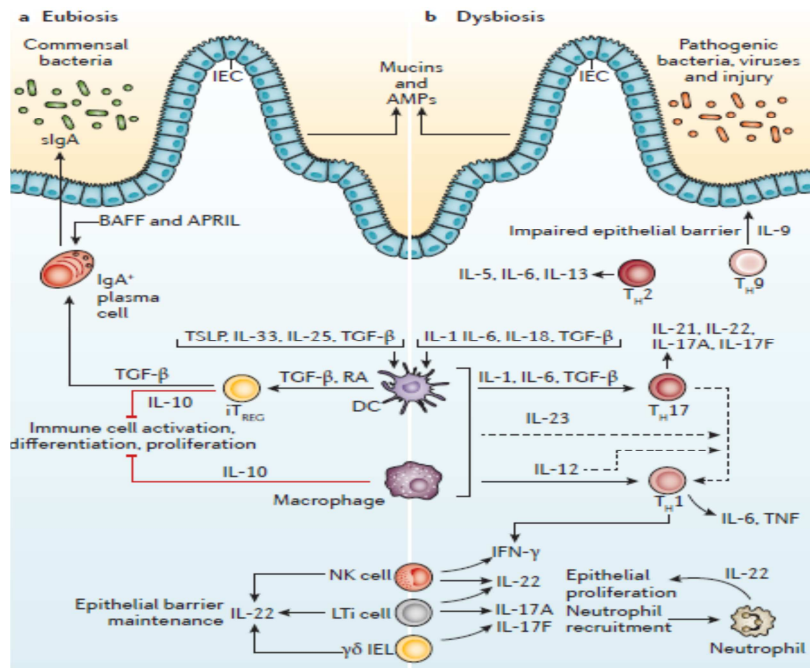


**Figure 33** : Schéma de la physiopathologie de la MC (Manuel, 2018).

#### 4. Aspect immunologique de la maladie de Crohn

Il existe un modèle physiopathologique avançant que la maladie de Crohn résulterait d'une réponse immunitaire muqueuse inadaptée contre la flore intestinale perturbée d'un

individu génétiquement prédisposé et en présence de certains facteurs environnementaux. On observe donc une rupture de l'homéostasie intestinale (**Figure 34**) (Pamart, 2017).



**Figure 34 :** Homéostasie intestinale et inflammation (Sartor, 2008).

Tout d'abord, on observe fréquemment une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale avec, notamment une diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées. Celle-ci a été associée aux mutations de NOD 2 qui aurait également une influence sur la réponse immunitaire locale, mais son rôle n'est aujourd'hui pas clairement établi. (Bertin, 2016 ; Hugot et Viala, 2015). L'immunité innée est également modifiée avec une surexpression des TLR 4 par les cellules épithéliales, permettant la présentation du LPS au système immunitaire (Bertin, 2016).

On observe également un déséquilibre de la balance lymphocytes T effecteurs/régulateurs du fait de l'environnement de cytokines. Dans le cas non pathologique, les cellules dendritiques créent un environnement riche en TGF-β et IL-10 et faible en IL-6 et IL-23, favorisant une régulation entre les lymphocytes T<sub>H</sub>Reg et Th1/Th2. Du fait d'un signal encore mal connu aujourd'hui, dans le cas de la maladie de Crohn, l'homéostasie intestinale va être perturbée. Les cellules dendritiques vont enrichir l'environnement en IL-12 et favoriser la différenciation des lymphocytes T<sub>H</sub>0 en Th1 et de par la production d'IFN<sub>γ</sub> inhiber la différenciation Th2. D'autre part, une augmentation de production d'IL-23 et d'IL-6 en



présence de TGF- $\beta$  va également favoriser la différenciation en Th17 et diminuer la production de TReg et induire la production d'IL-17 (Pamart, 2017).

Cette balance augmente la production de cytokines pro-inflammatoire, telles qu'IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ , ainsi que des chémokines (IL-8) et de leurs récepteurs. La production des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes) et des molécules d'adhésion et de perméabilité vasculaire augmente. Les polynucléaires neutrophiles et macrophages sont recrutés et vont produire et dégranuler leurs protéases, ROS (*Reactive Oxygen Species*) et NO (espèces réactives de l'azote) induisant des dommages tissulaires importants (fibroses tissulaires, granulomes) (Pamart, 2017).

## **5. Symptomatologie**

### **5.1. Manifestations digestives**

Les symptômes intestinaux sont souvent révélateurs. Le tableau clinique regroupe des douleurs abdominales et des diarrhées associées ou non à des lésions anopérinéales (Pamart, 2017).

#### **5.1.1. Douleurs abdominales**

Les douleurs abdominales sont quasi-omniprésentes dans un contexte de poussée évolutive, d'intensité variable (dans plus de 80% des cas de MC) (Turck et Michaud, 2012). Elles sont avec ou sans rapport avec la diarrhée, de type spasmodique, associée ou non à des ballonnements (Pamart, 2017).

#### **5.1.2. Diarrhées**

La diarrhée chronique est un symptôme dominant. Les diarrhées sont variables, constituées de 2 à 10 selles molles à franchement liquides par jour. Elles sont généralement non glairo-sanglantes, cet aspect témoignant d'une affection rectosigmoïdienne (Pamart, 2017).

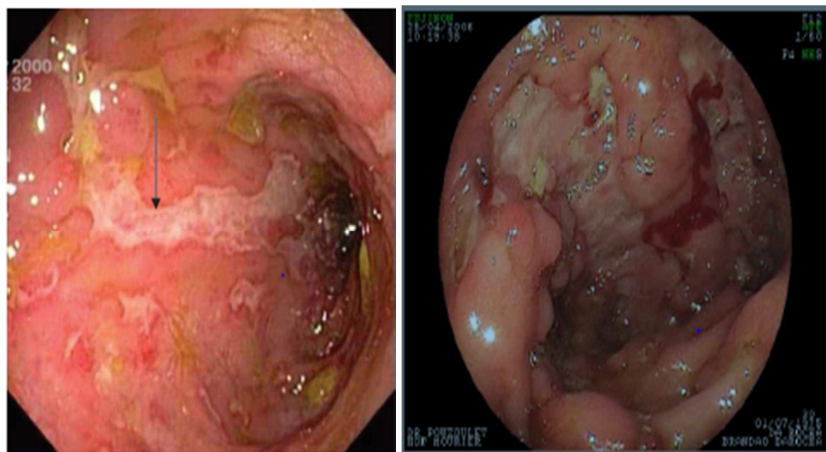
Il n'est pas rare d'observer une alternance d'épisodes de diarrhée et de constipation lors de la maladie de Crohn (Le Bourgeois *et al.* 1991 ; Berrebi, 2006).

### 5.1.3. Lésions ano-périnéales

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont très caractéristiques de la Maladie de Crohn et d'une grande valeur diagnostique. Elles peuvent même être inaugurales et précéder les atteintes intestinales (20 à 36% des cas) (Bertin, 2016).

On distingue différents types de lésions :

- Les ulcérations et fissures (**Figure 35**) ;
- Les suppurations ;
- Les sténoses (Vilotte, 1996 ; Contou, 2009).



**Figure 35** : Maladie de Crohn colique avec ulcères superficiels, et des ulcérations creusantes (Observatoire National des MICI, 2016).

## 5.2. Complications intestinales

On remarque que 50% des patients atteints de MC présentent une forme compliquée au cours de son évolution, dont un quart de fistules ano-périnéales (Calop *et al.*, 2012).

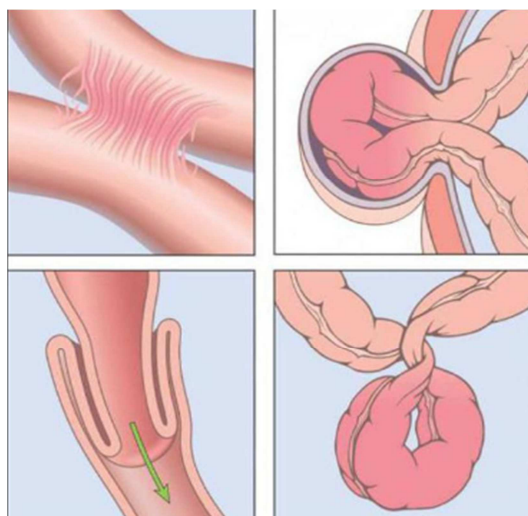
### 5.2.1. Fistules et abcès

Les lésions ano-périnéales vues précédemment sont déjà une forme de complication de la pathologie, surtout en ce qui concerne les abcès et fistules sous toutes leurs formes. L'incidence des fistules est de 21 à 33% après 10 ans d'évolution, de 26 à 50% après 20 ans (Contou, 2009).

### 5.2.2. Obstruction et occlusion intestinale

Elle survient en général dans l'intestin grêle au niveau d'une sténose ou au niveau d'une localisation inflammatoire entraînant un oedème et une hyperplasie musculaire. Ce

phénomène est souvent réversible en cas de bonne réponse médicamenteuse. En cas de vraie occlusion, un traitement chirurgical s'impose (**Figure 36**) (Berrebi, 2006 ; Calop *et al.* 2012).



**Figure 36** : Obstruction intestinale (Nextwes.com).

### 5.2.3. Perforation intestinale

Elle peut se produire en cas de rupture ou de fissure de la paroi intestinale, provoquant une infection de la cavité abdominale (péritonite) ou un abcès localisé (Pamart, 2017).

### 5.2.4. Mégacôlon toxique

Cette complication est rare mais grave. Le patient présente un tableau toxi-infectieux, un côlon très dilaté, des douleurs abdominales parfois associées à de la fièvre. Il s'agit d'une urgence chirurgicale (Berrebi, 2006 ; Calop *et al.* 2012).

### 5.2.5. Hémorragies intestinales

Elles sont rares mais peuvent être gravissimes et récidivantes. Les hémorragies digestives sont le plus souvent d'origine colique (Pamart, 2017).

### 5.2.6. Cancers

On observe une fréquence accrue des carcinomes coliques et intestinaux. Le risque de cancer colorectal est estimé à 3% après 10 ans d'évolution de la maladie, à 6% à 20 ans et 8% à 30 ans. Ce risque justifie un contrôle par coloscopie régulier en cas de localisation colique de la pathologie (Calop *et al.* 2012).

Le risque d'être atteint d'un cancer colorectal pourrait être accru si la maladie se situe dans le côlon depuis 10 à 15 ans ou plus. Si tel est le cas, un dépistage régulier devrait se faire

plus tôt et de façon plus vigilante que celui recommandé pour la population générale (Société GI, 2008).

### 5.3. Signes généraux

L'état général est altéré. Une fatigue est fréquemment présente associée à une fièvre modérée (pouvant devenir plus importante en cas de tableau septique au cours de MC compliquée d'abcès) et parfois à des nausées et vomissements. On observe également une anémie par carence martiale ainsi que des vitamines B9 et B12. Le patient présente une perte pondérale plus ou moins importante et une perturbation de son état nutritionnel (Pamart, 2017). L'amaigrissement rencontré le plus fréquemment est la résultante de 4 facteurs :

- Une diminution des *ingesta*, conséquence d'une anorexie volontaire (transitoire), une altération du goût, des douleurs abdominales (d'où la « peur » de manger), une alimentation non adaptée ou des problèmes d'obstruction intestinale.

- Un hypercatabolisme dû à l'inflammation, aux ulcérations de la muqueuse, aux complications septiques ainsi que les traitements par corticoïdes.

- Une perte protéique augmentée : due à la présence de fistules, au drainage Lymphatique altéré et une inflammation de la muqueuse intestinale.

- Une malabsorption intestinale, due aux épisodes de diarrhées ou aux résections chirurgicales intestinales (Berrebi, 2006 ; Calop *et al.*, 2012 ; Nestlé HealthScience, 2015).

**Tableau 1** : Certaines pathologies secondaires sont associées à la dénutrition (Calop *et al.*, 2012).

Déficit	Pathologies induites
Hypoprotéinémie	Oedèmes, retard de croissance
Zinc	Agueusie, dermatoses
Calcium	Ostéoporose, tétanies
Magnésium	Tétanies
Vitamine K	Troubles de l'hémostase
Vitamine C	Scorbut
Vitamine B12, Folates et Fer	Anémie

## 5.4. Manifestations extradigestives

La MC est associée dans 20 à 30% des cas à des complications extra-digestives. (Hassikou, 2016) les Manifestations articulaires et ostéologiques sont fréquentes (25% des patients), non infectieuses, le liquide de ponction étant stérile, et sont retrouvées plus souvent en cas d'atteinte colique que grêlique. (Calop *et al.* 2012)

➤ Atteintes articulaires périphériques sont les plus fréquentes des atteintes articulaires. Elles sont rarement inaugurales et surviennent quelques années après l'apparition des symptômes digestifs. Elles prennent la forme de rhumatismes périphériques et évoluent parallèlement aux poussées digestives (Hassikou, 2016).

➤ Atteintes articulaires axiales regroupent la sacro-iliite et la spondylarthrite ankylosante. Elles ne sont pas corrélées à l'état inflammatoire du tube digestif (Hassikou, 2016).

➤ On observe une baisse de la densitométrie osseuse (DMO) chez les patients atteints de MC (Hassikou, 2016).

➤ Ostéomalacies peu fréquentes et ont peu d'incidence dans la baisse de la DMO (Hassikou, 2016).

➤ Troubles cutanéomuqueux sont présents chez 15% des patients et sont plus fréquents en cas d'inflammation colique. Ils sont corrélés avec le degré d'inflammation digestive (Calop *et al.*, 2012).

➤ Il s'agit le plus fréquemment d'aphtes communs siégeant sur les lèvres, la face inférieure de la langue, les joues et le plancher de la bouche (Hepatoweb, 2016).

➤ Érythème noueux est la manifestation cutanée la plus fréquente (6 à 15% des cas). Elle est généralement bénigne et guérit sans cicatrices (Hsu, 2016).

➤ Pyoderma gangrenosum est une affection moins fréquente (Hsu, 2016).

➤ On peut observer d'autres lésions neutrophiliques comme le syndrome de Sweet, des abcès aseptiques ou encore une éruption pustuleuse disséminée (Hsu, 2016).

➤ Lésions cutanées granulomateuses liées à une atteinte de la peau par un processus inflammatoire identique à celui présent dans le tube digestif (Seneschal, 2019).

➤ Troubles oculaires surviennent dans moins de 10% des cas de MC, le plus souvent en cas d'atteinte colique ou iléo-colique (Hepatoweb, 2016).

➤ Troubles hépato-biliaires La prévalence des diverses affections hépatobiliaires est élevée, pouvant aller jusqu'à 50% (Pamart, 2017).

➤ Troubles urologiques (Pamart, 2017).

- Manifestations thromboemboliques et vasculaires (Pamart, 2017).

### **5.5. Évolution de la pathologie**

La maladie évolue essentiellement par poussées entrecoupées de rémission de manière peu prévisible, de gravité variable d'un malade à l'autre et chez un même malade d'une phase évolutive à l'autre. Il est quasiment impossible de prédire lors de la première poussée quelle sera l'évolution de la maladie dans les années suivantes. Une étude a analysé les 5 premières années après le diagnostic et donne comme critères de gravité un âge inférieur à 40 ans, la prise de corticoïdes et la présence de lésions ano-périnéales. Les maladies diagnostiquées dans l'enfance restent souvent actives plus longtemps que les formes adultes. Il existe un score, l'indice de Best ou Crohn's Disease activity Index (CDAI) permettant de mesurer l'activité de la maladie, la classant selon le résultat en maladie de Crohn inactive, active ou sévère (Pamart, 2017).

Sur le plan lésionnel, les ulcérations aphtoïdes vont évoluer vers des ulcérations plus creusantes, jusqu'à la fistule ou la sténose, ainsi que des abcès. La localisation de lésions initiales est déterminante pour l'évolution de la pathologie : une atteinte iléale exclusive restera presque toujours localisée à l'iléon, il en est de même pour les atteintes coliques. Il existe également à terme, en cas de lésions étendues et anciennes du côlon, un risque de cancer colique. La possibilité de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est également plus importante lors d'atteintes plus anciennes de l'intestin grêle (Pamart, 2017).

Chez les patients tabagiques, après un an d'arrêt du tabac, la pathologie devient moins agressive. Mais une faible proportion des patients (environ 10%) parvient à se sevrer du tabac (Masson, 2012).

### **6. Facteurs influençant l'apparition de la MC**

La cause de la maladie de Crohn reste inconnue, il s'agit d'une maladie cryptogénétique. C'est à dire qui s'oriente vers l'existence de facteurs environnementaux (tabac, alimentation) et favorisants (infections, flores) qui, sur un terrain génétiquement prédisposé, vont entraîner une cascade de réactions qui va aboutir à l'apparition de la maladie. Même si la cause de la maladie de Crohn n'est pas entièrement comprise, cela peut être dû à une combinaison de facteurs (Delette, 2017).

## 6.1. Facteurs génétiques

### Formes familiales

La fréquence des formes familiales de MC varie de 8 à 40 % selon les études. Le risque de développer une maladie de Crohn est quatre à six fois plus important lorsque l'un des parents en est atteint. Le risque d'avoir la maladie de Crohn est dix fois plus important si les descendants sont touchés (Fiocchi, 1998).

Les études ultérieures ont confirmé que la prédisposition aux MICI était en partie génétique, ce qui explique la présence d'agrégations familiales de ces maladies et la concordance entre jumeaux monozygotes (Delette, 2017).

En outre, l'âge d'apparition de la maladie de Crohn est généralement plus tôt chez l'enfant que chez le parent : ce phénomène est connu sous le nom « d'anticipation génétique ». On croit que l'anticipation génétique est présente dans les formes familiales de la maladie de Crohn. Dans les études parent-enfant, le parent initialement atteint est souvent plus âgé que l'enfant au moment de la pose du diagnostic. De plus, la maladie semble gagner en gravité à chaque génération : des lésions iléales et périanales plus fréquentes (Delette, 2017).

Ce qui étaye l'hypothèse selon laquelle la maladie de Crohn se manifeste chez des personnes qui sont d'abord prédisposées génétiquement, puis exposées à un facteur environnemental courant, encore inconnu (Grandbastien *et al.*, 1998).

### Facteurs exogènes environnementaux

La maladie de Crohn est fréquente dans les pays développés et plus rare dans les pays en voie de développement. Les disparités d'incidence observées entre populations peuvent être expliquées par l'adoption du mode de vie occidental moderne. Au début de l'épidémie, la maladie affecte les populations aisées et urbaines puis elle se généralise avec le temps à toute la population. Mais l'adoption du mode de vie occidental moderne modifie drastiquement tous les aspects de la vie : loisirs, vêtements, voyages, alimentation, transports, médicaments, polluants, etc. Tous ces changements sont liés entre eux et il est donc difficile de savoir lequel est le plus important. On ne connaît donc pas les facteurs de risque environnementaux ayant un rôle étiologique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il est de ce fait conseillé aux malades de mener une vie la plus normale possible (Delette, 2017).



## Données génétiques

Sur cette base plusieurs équipes ont initié une démarche d'identification des gènes de susceptibilité à la maladie de Crohn. Les chercheurs ont ainsi pu localiser un gène de susceptibilité à la maladie en 1996, dans la région péri-centrométrique du chromosome 16, IBD1. La poursuite de cette approche de clonage positionné nous a permis d'identifier un gène à l'époque inconnu et dont plusieurs mutations étaient associées avec la maladie. Ce nouveau gène portant initialement le symbole IBD1 du fait de son rôle dans les maladies inflammatoires de l'intestin, mais le gène spécifique n'a pas été identifié. Un nouveau gène a été identifié : le gène NOD2. Il est situé en position 16q12 du chromosome 16. Une mutation du cadre de lecture est associée à la maladie de Crohn provoquant une insertion de la cytosine, 3020insC, devrait coder une protéine de NOD2 tronquée. Des études cliniques ont identifié la production défectueuse de l'interleukine 10 (IL-10) chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui portent la 3020insC mutation, ce qui suggère que 3020insC peut être une perte de fonction mutation (Noguchi *et al.*, 2009).

La protéine NOD2 active le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B, ce qui rend sensible aux lipopolysaccharides bactériens et serait responsable de 15% des cas. Ces résultats impliquent NOD2 dans la susceptibilité à la maladie de Crohn et suggèrent un lien entre une réponse immunitaire innée à des composants et le développement des maladies bactériennes (Delette, 2017).

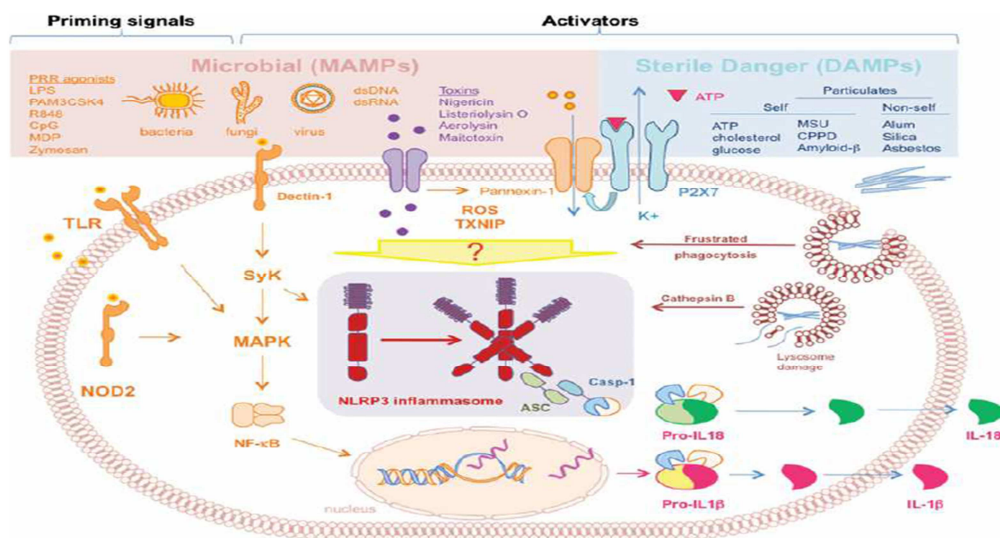
Les mutations de NOD2 sont bien identifiées et elles restent, les facteurs de risque les plus forts et les plus spécifiques de la MC. Trois allèles de risque pour la maladie de Crohn (Arg702Trp (C / T) Gly908Arg (G / C) et 980fs981 (- / C), ont récemment été identifiés dans le CARD15 / gène NOD2 sur le chromosome 16 (Delette, 2017).

L'un des gènes de susceptibilité dans la maladie de Crohn est CARD15. Le gène *CARD15* code une protéine intra-cytoplasmique relativement ubiquitaire, exprimée dans les monocytes/macrophages mais également dans les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Cette protéine contient deux domaines de recrutement et d'activation des caspases situés en N-terminal (CARD, *caspase-recruitment domain*), un domaine de liaison aux nucléotides (NBD, *nucleotide-binding domain*) dans la partie médiane et un domaine C-terminal composé de motifs répétés, riches en leucines (LRRs, *leucin-rich repeats*). Les principales mutations impliquées dans la maladie de Crohn sont situées dans le dernier domaine, LRR. Les mutations ont été trouvées associées à la clairance des bactéries invasives défectueuses, l'accumulation de la flore gastro-luminale et des muqueuses. Une



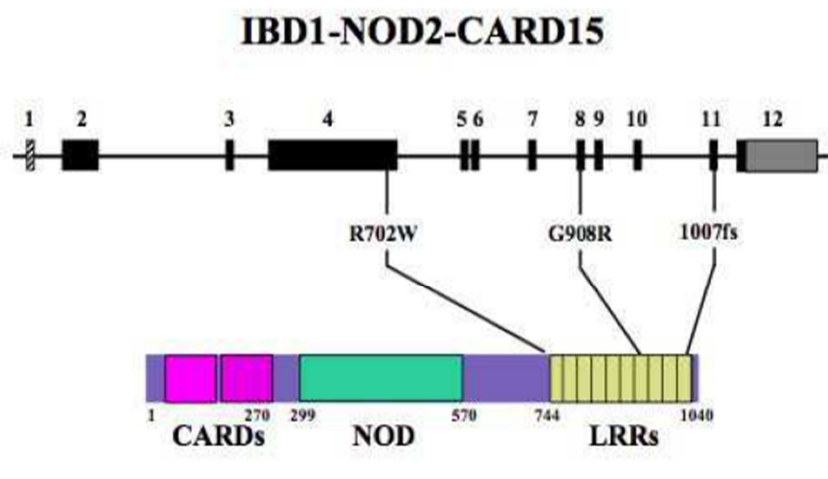
réponse immunitaire exagérée a cause de sur activation de NF-kB (**Figure 37**) (Delette, 2017).

La reconnaissance des composants bactériens déclenche une cascade d'événements dans le cytoplasme de la cellule aboutissant a l'activation de la voie de transduction du signal NF- B avec la migration de NF- B dans le noyau cellulaire et la transcription de nombreux gènes dont ceux codant des cytokines inflammatoires, de chimiokines, responsables de l'inflammation. La protéine CARD15 pourrait donc intervenir dans la régulation de l'inflammation induite par les bactéries, c'est-a-dire, dans la protection de l'hôte contre les pathogènes (Delette, 2017).



**Figure 37 :** Fonction proposée de CARD15 dans la régulation de l'inflammation par l'intermédiaire de l'activation de la voie NF-kB en réponse à différents composants bactériens (NLRP3 inflammasome activation pathways, 2017).

Une étude a été menée sur une soixantaine de patients atteints de la maladie de Crohn et une trentaine de volontaires en bonne santé. On a pu observer que l'expression du gène CARD15 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique chez les patients atteints de la maladie de Crohn était significativement plus élevée que dans le groupe témoin et aussi chez les patients atteints de la maladie d'une durée comprise entre douze et soixante mois. La durée de la maladie et l'âge des patients semblent être les facteurs les plus importants qui influent sur l'expression de CARD1 (Delette, 2017).



**Figure 38** : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes (Maladie de Crohn : Physiopathologie et mecanisme 2016).

Les mutants CARD15 ont été trouvés à des taux plus élevés dans les familles affectées et sont associés à une augmentation du risque relatif 2-4 fois chez les individus hétérozygotes et augmentation du risque relatif de 20-40 fois dans les individus homozygotes (**Figure 38**). Certaines associations permettant d'évoquer des mécanismes comme les mutations du gène NOD2 sont associées à la fois à la maladie de Crohn, à la surinfection du liquide d'ascite chez le cirrhotique, à la mortalité liée au choc septique, aux complications des greffes de moelle osseuse, au risque de greffe intestinale en cas de syndrome du grêle court et au rejet de greffe intestinale (Delette, 2017).

Le dénominateur commun de cette liste semble être un excès de perméabilité intestinale qui est effectivement altérée en cas de déficit de NOD2 (Poniewierka *et al.*, 2016 ; Alhagamhmad *et al.*, 2016).

## 6.2. Facteurs environnementaux

### 6.2.1. Facteurs non infectieux

#### Tabac

Le tabac favorise le développement de la maladie de Crohn. Au moment du diagnostic, la proportion de fumeurs actifs dépasse 50% en cas de maladie de Crohn. Le fait de fumer multiplie par deux le risque de développer la maladie. Les patients fumeurs ont des poussées plus rapprochées, des récurrences post-chirurgicales plus rapides et la nécessité plus fréquente d'un traitement immunosuppresseur que les non-fumeurs. L'évolution de la maladie

est beaucoup plus sévère, en termes de poussées, de recours aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, aux interventions chirurgicales, les récurrences post opératoires étant plus fréquentes. Le tabac est en effet le seul facteur de risque exogène universellement reconnu pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Inversement, l'arrêt du tabac a un effet très favorable : un an après le sevrage, l'évolutivité de la maladie et les recours thérapeutiques diminuent, comme si les patients n'avaient jamais fumé, et ce résultat favorable perdure des années. Le sevrage tabagique est donc devenu une partie intégrante de la prise en charge de sa maladie de Crohn (Nos et Domènech, 2011).

### **Les conditions d'hygiène**

L'hypothèse de l'hygiène, comme une explication possible, vient d'observations sur l'augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires de l'intestin, tant dans les pays développés et en développement. Ceci a coïncidé avec l'amélioration de l'hygiène au cours de la 20<sup>ème</sup> siècle. Cela comprend l'accès à l'eau potable, un robinet d'eau chaude, une taille de la famille plus petite et donc moins de surpeuplement, la nourriture non contaminée et les produits d'hygiène (Delette, 2017).

Néanmoins, Strachan (1989) fut le premier à lier l'hypothèse de l'hygiène à l'augmentation des maladies allergiques. Il fait état d'une relation inverse entre la taille de la famille et le développement de maladies atopiques. L'amélioration du niveau de vie dans les pays industrialisés pourrait en réduisant l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance induire une fragilité immunitaire chez l'adulte et favoriser la survenue de maladies allergiques, autoimmunes telles la maladie de Crohn. Si l'enfant vient alors en contact avec un agent pathogène infectieux plus tard dans la vie (exposition retardée), une réponse immunitaire inappropriée est déclenchée qui pourrait conduire à l'élaboration d'un processus inflammatoire anormale ou inefficace (Delette, 2017).

### **L'alimentation**

Le rôle de l'alimentation est soutenu par la fréquence plus élevée des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en Europe et Amérique du Nord où la consommation de sucres raffinés, saccharose (sucre, boissons sucrées, sucreries...) est plus importante et la consommation de fibres moindre. Mais aucune certitude n'a pu être établie (**Figure 39**). La localisation intestinale de l'inflammation suggère que l'alimentation peut jouer un rôle (Delette, 2017).

Certains aliments peuvent aggraver les symptômes chez certaines personnes. Il n'y a pas de régime alimentaire particulier que les patients atteints de la maladie devraient suivre (même s'il est toujours conseillé de manger une alimentation équilibrée) (1993\_8-9\_868.pdf).

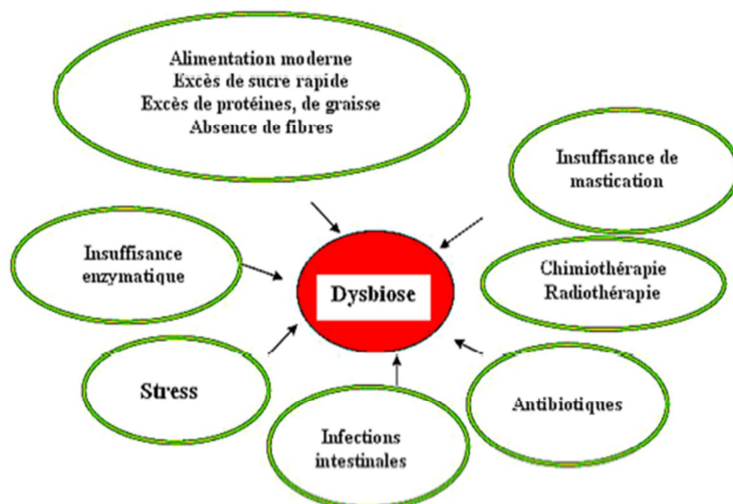


**Figure 39 :** Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI (Vernier *et al.*, 2005).

## 6.2.2. Facteurs infectieux

### Agent infectieux intestinaux spécifiques

Les MICI sont associées à un déséquilibre du microbiote intestinal connu sous le nom de dysbiose. C'est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte (**Figure 40**).



**Figure 40 :** Un déséquilibre de la flore ou dysbiose (L'intestin : acteur cle de notre sante, 2016).

En particulier, la maladie de Crohn est associée à un excès des proteobacteries (*Escherichia coli* et *Bacteroides*) et un déficit de bactéries du phylum des *Firmicutes* (des bactéries gram+). Parmi les *Firmicutes*, une réduction de l'abondance du commensal *prausnitzii* de *Faecalibacterium* chez les patients a été bien illustrée. *F. prausnitzii* vit dans la muqueuse intestinale et médie les activités anti-inflammatoires par la production d'une protéine ayant des propriétés immunomodulatrices. D'autres rapports indiquent également une réduction des *Dialister invisus*, *Clostridium* grappes, lactobacilles et des bifidobacteries fécales chez les patients. *Clostridia*, notamment IV et XIV, sont les principales bactéries butyrate productrices dans l'intestin. Butyrate est une source de combustible importante pour les cellules épithéliales du colon et exerce une activité anti-inflammatoire par la suppression des NFκB de signalisation (**Tableau 2**) (Alhagamhmad et al., 2016).

**Tableau 2** : Différents bactéries de la dysbiose chez les patients atteints de la maladie de Crohn (Alhagamhmad et *al.*, 2016).

Les bactéries	Commentaire
<i>Firmicutes (F. prausnitzii)</i>	Diminution
<i>Bifidobacterium (Bifidobacterium adolescentis)</i>	Diminution
<i>Clostridium</i> grappes (IV et IXV)	Diminution
<i>D. invisus</i>	Diminution
Lactobacilles	Diminution
Entérobactéries ( <i>E. Coli</i> )	Augmentation
<i>R. gnavus</i>	Augmentation
<i>Pseudomonas</i>	Augmentation
<i>Bacteroidetes</i>	Augmentation

En plus de l'épuisement du microbiote bénéfique, une augmentation relative de l'abondance des espèces potentiellement pathogènes dans la maladie de Crohn a également été documentée. Bien que le rôle de ces espèces dans la pathogenèse de la maladie n'ait pas été confirmée. *Bacteroidetes*, *Entérobactéries*, *Ruminococcus gnavus* et *Pseudomonas* ont été observés plus fréquemment chez ces patients (Delette, 2017).

Ce changement dans la composition du microbiote est potentiellement dangereux et peut entraîner une rupture de l'hôte-microbien, qui mène à favoriser des changements dans la composition du microbiote et ainsi de provoquer une réponse inflammatoire. L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue. Elle peut être la conséquence d'une inflammation clinique ou infra-clinique (Alhagamhmad et *al.*, 2016).

D'autres espèces mycobactériennes semblent être plus présentes dans le tube digestif chez les patients ayant une maladie de Crohn comme le *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP)* et la *listeria monocytogene*. Chez les souris immunodéficientes, il a été montré que le MAP organismes sont capables d'envahir l'épithélium intestinal et provoquer des dommages aux tissus. Un rôle pour *Helicobacter* espèces a également été indiqué, indiquant que l'organisme pourrait avoir un effet protecteur contre le développement de la maladie de Crohn. Des bactéries (*E. coli* et non *jejuni Campylobacter*) ont également été associées aux MICI pathogenèse. Elles ont été identifiées dans la muqueuse intestinale des patients atteints, en particulier associé à la muqueuse iléale. La positivité anticorps à *Escherichia Coli* adhérent-invasifs (AIEC) est plus fréquente chez les patients atteints de la MC. Elles sont associées à la gravité de la maladie, la progression rapide de la maladie et la rapidité accrue d'une intervention chirurgicale. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*

*maltophilia*, *Klebsiella* et *Salmonella* ont également été impliqués dans la pathogenèse de la maladie et/ou de rechute (**Tableau 3**). Toutefois, ces organismes ne sont pas spécifiques aux MICI et peuvent être isolés dans d'autres conditions. Mais les arguments en faveur de l'intervention d'un agent infectieux spécifique à l'origine de la maladie de Crohn sont actuellement non confirmés (Delette, 2017).

**Tableau 3 :** Les espèces bactériennes individuelles comme un seul agent causal impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn (Alhagamhmad *et al.*, 2016).

Les bactéries	Commentaire
Espèces mycobactériennes ( <i>M.A.P</i> )	Détecté plus fréquemment chez les patients MC avec possible stimulus inflammatoire
<i>Helicobacter</i> espèces ( <i>H. pylori</i> )	Rôle de protection contre le développement de MC
<i>Proteobacteria</i> ( <i>E. coli</i> et non <i>jejuni</i> <i>Campylobacter</i> )	Impliquée dans les maladies iléon de MC en violant la barrière intestinale et en augmentant la perméabilité
<i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>P. maltophilia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i>	Les agents étiologiques jouent un rôle dans la pathogenèse et la rechute des MC, bien qu'ils soient souvent détectés dans d'autres conditions

### L'impact de la flore intestinale

Les constituants microbiens de la flore intestinale sont à l'évidence impliqués. Des chercheurs viennent de montrer le rôle central d'un déséquilibre de la flore intestinale dans le développement de la maladie de Crohn. Ils ont pour cela utilisé un modèle de souris prédisposée à la pathologie (présentant une mutation sur le gène NOD2) et ils ont transplanté la flore intestinale, mis en relation chez des rongeurs sains (Delette, 2017).

Ils ont constaté une inflammation de l'intestin chez ces derniers, et une prolifération cellulaire accrue, pouvant aboutir à la formation de tumeurs. A l'inverse, l'implantation de la flore intestinale de souris normales chez des souris prédisposées a permis de réduire leur risque de développer la maladie. Les bactéries mises en jeu et les nouvelles souches probiotiques anti-inflammatoires capables de restaurer l'équilibre de la flore intestinale n'ont pas été encore identifiées, chez les patients atteints de la maladie de Crohn (Delette, 2017).



## 7. Diagnostic

Le diagnostic de la MC s'établit principalement au regard des symptômes présents chez le patient. La pathologie est suspectée chez les malades se plaignant de douleurs au niveau abdominal de façon répétitive associées à des diarrhées chroniques. S'ajoute à ceci des symptômes extra-digestifs pouvant faire penser à la MC comme des inflammations des articulations, des problèmes cutanés, un retard de croissance... Pour conforter le diagnostic, le médecin peut demander la réalisation d'examens complémentaires plus approfondis. (Hamouch, 2018)

### 7.1. Analyses de sang

Lors d'un bilan biologique, certaines données peuvent orienter le soignant vers le diagnostic de la MC. Il est fréquent d'observer au niveau de la numération de formule sanguine (NFS) une anémie souvent associée à une numération élevée des leucocytes. De plus, le bilan peut présenter une faible albuminémie (Hamouch, 2018).

Au niveau des marqueurs de l'inflammation, une élévation de la protéine C réactive (CRP) ainsi qu'une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes peuvent être des signaux d'alerte en faveur d'un diagnostic d'une MICI (Lichtenstein *et al.*, 2018).

### 7.2. Examens d'imagerie

Ces examens sont effectués grâce à deux techniques d'imagerie principalement : la tomодensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen (Hamouch, 2018).

La radiographie de l'abdomen sans préparation est systématique au cours des poussées sévères. Elle permet de rechercher une complication (colectasie, perforation ou occlusion). Le transit baryté de l'intestin grêle, indispensable, révèle dans la MC des aspects caractéristiques tels que des sténoses, des ulcérations, un aspect nodulaire. Le scanner abdominal et l'échographie sont devenus les examens essentiels à la recherche d'abcès ou de fistule. Depuis la généralisation de l'endoscopie, le lavement baryté a perdu son intérêt. Les rares indications sont les sténoses infranchissables par l'endoscope et les fistules digestives. L'IRM permet un bilan précis des manifestations anopérinéales en cas de fistules ou d'abcès (Husson, 2001).

Ces méthodes d'imagerie permettent de mettre en évidence des fistules, des occlusions ou des abcès qui sont des anomalies du tube digestif souvent décrites chez les patients souffrant de MC (Lichtenstein *et al.*, 2018).

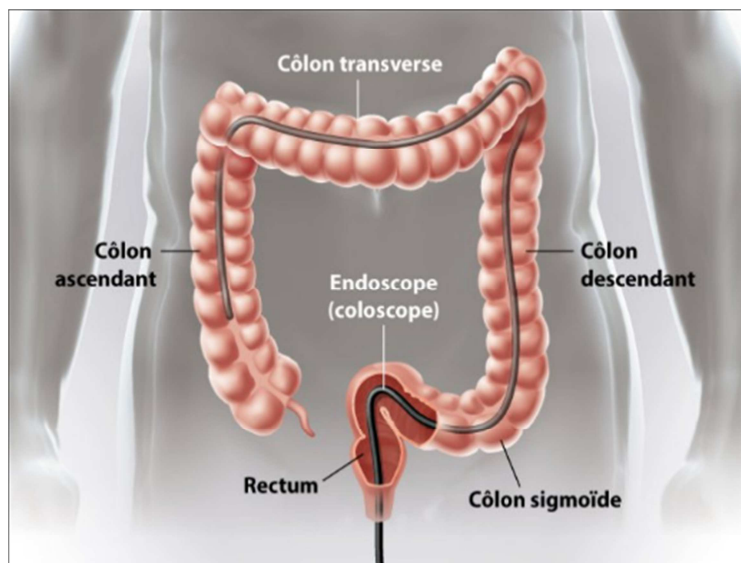


### 7.3. Coloscopie

La coloscopie est un examen du côlon au moyen d'une sonde souple à fibres optiques introduite au niveau du rectum des patients (**Figure 41**). Cet examen permet dans un premier temps d'avoir un aperçu de l'état du tube digestif à condition de l'explorer jusqu'à la dernière partie de l'intestin grêle (pour ne pas passer à côté d'une inflammation du tube digestif). Et dans un deuxième temps, cet examen permet de réaliser une biopsie qui va être analysée ultérieurement pour explorer la flore bactérienne et les tissus cellulaires (Lichtenstein *et al.*, 2018).

La MC est idiopathique. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour l'expliquer :

- Réaction immunitaire inappropriée à la flore intestinale
- Facteurs génétiques (mutation du gène NOD2 notamment)
- Tabac
- Rôle du stress
- Facteurs alimentaires (Hamouch, 2018)



**Figure 41 :** Coloscope dans le lon (ramsaygds.fr).

### 7.4. Examens histologiques

L'examen des prélèvements biopsiques réalisés en cours de fibroscopie, ou celui des pièces opératoires, permet de :

- porter le diagnostic de colite inflammatoire ;

- différencier MC, RCH et colite indéterminée ;
- préciser l'étendue des lésions (Husson, 2001).

## **8. Traitements et stratégie thérapeutique**

Le traitement de la maladie de Crohn est varié; il comprend la gestion des symptômes et des effets de la maladie tout en suivant des thérapies qui visent à réduire l'inflammation sous-jacente (Société GI, 2018).

### **8.1. Education thérapeutique**

L'éducation thérapeutique joue un rôle important chez les patients atteints de la maladie de Crohn car elle permet d'avoir une meilleure connaissance de sa maladie et de son traitement. Instaurée par le pharmacien d'officine en coordination avec d'autres professionnels de santé, comme le médecin traitant, l'éducation thérapeutique permet au patient de mieux vivre avec sa maladie et lui donne les moyens de participer activement à sa propre prise en charge. Un patient étant informé sera d'autant plus capable de faire face aux poussées lorsqu'elles surviennent et pourra mieux gérer l'organisation de la vie quotidienne (Documentation de la HAS, 2008).

### **8.2. Modifications à la nutrition et au mode de vie**

#### **L'alimentation**

La nutrition est une des composantes les plus importantes de la santé digestive et il est important de suivre le *Guide alimentaire canadien*. Cependant, même en suivant ces conseils, les patients atteints de la maladie de Crohn peuvent souffrir d'un manque de nutriments à cause des effets de l'inflammation intestinale. Des études démontrent qu'une mauvaise nutrition est prévalente chez les patients souffrant de la maladie de Crohn et ils doivent donc porter une attention particulière aux régimes spéciaux et aux suppléments. Nous encourageons ceux atteints de la maladie de Crohn de consulter un diététiste professionnel qui pourra mettre en place un plan nutritionnel personnalisé et efficace en prenant en considération les déficiences spécifiques liées à la maladie. Si les saignements sont excessifs, des problèmes tels qu'une anémie peuvent s'ensuivre; des modifications à l'alimentation seront nécessaires pour compenser ces pertes. Certains aliments peuvent provoquer une irritation et aggraver les symptômes, sans toutefois influencer sur l'évolution de la maladie. Des régimes spécialisés, des substituts de repas facile à digérer (mélange élémentaire) et un jeûne permettent un repos intestinal progressif. Il est possible qu'une alimentation par voie intraveineuse (nutrition parentérale totale, NPT) soit requise lors du jeûne pour assurer un repos complet de l'intestin (Société GI, 2018).

L'alimentation n'influe pas sur le cours de la maladie. Il n'est donc pas nécessaire d'imposer un régime particulier : l'alimentation doit rester équilibrée. Lors des poussées marquées, un régime d'épargne intestinale (apports restreints en fruits et légumes) peut être prescrit transitoirement. Un régime sans résidu strict n'est pas justifié. L'intervention d'un diététicien pourra être sollicitée pour s'assurer de la bonne couverture des besoins nutritionnels (Guide médecin, 2008).

### **Le tabagisme**

La consommation régulière de tabac, même minime, a un rôle clairement aggravant sur l'évolution de la maladie. L'arrêt du tabac fait donc partie intégrante du traitement de la maladie. Chez certains patients, en fonction de leur dépendance et de la présence d'un état anxio-dépressif, une aide au sevrage tabagique peut être proposée :

\_ En première intention chez les patients dépendants : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur).

\_ En deuxième intention : aide médicamenteuse au sevrage tabagique.

\_ Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes, ou souffrant de coaddictions multiples, ou présentant un terrain anxio-dépressif (Guide médecin, 2008).

### **8.3. Choix des médicaments initiaux (Pharmacothérapie symptomatique)**

Il existe plusieurs traitements pour **la diarrhée** et **la douleur**. Une modification de régime peut être bénéfique et les médicaments antidiarrhéiques jouent un rôle important. Pour une douleur non contrôlée par d'autres médicaments, les analgésiques peuvent aider, l'acétaminophène (Tylenol®) étant le médicament de choix puisque les patients atteints de la MICI devraient éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Société GI, 2018).

Il existe deux types de médicaments antidiarrhéiques qui visent à prévenir les crampes et à contrôler **la défécation**. Un groupe modifie l'activité musculuse de l'intestin, ralentissant le transit du contenu. Il comprend : le loperamide non narcotique (Imodium®); les agents narcotiques comme le diphénoxylate (Lomotil®), la codéine, la teinture d'opium et l'élixir parégorique (camphre/opium); et les agents antispasmodiques comme le sulfate de hyosciamine (Levsin®), le dicyclomine (Bentylol®), la propanthéline (Pro-Banthine®) et le butylbromure de hyoscine (Buscopan®) (Société GI, 2018).

L'autre groupe change la mollesse des selles et leur fréquence en absorbant (se liant à) l'eau pour régulariser leur consistance afin qu'elles soient d'une forme et d'une consistance facile à passer. Ces médicaments fonctionnent de différentes façons; certains comme le Metamucil® ou le Prodiem® proviennent de fibres végétales tandis que la résine de cholestyramine (Questran®) lie les sels biliaires. Il est intéressant de noter que les fibres végétales sont aussi utiles pour la constipation à cause de leur effet régulateur sur les selles. En cas de symptômes extra-intestinaux de la maladie de Crohn, tels que **l'arthrite ou l'inflammation oculaire**, des médicaments ciblés peuvent être requis et le patient peut être dirigé à d'autres spécialistes,.

Si **l'anxiété et le stress** sont d'importants facteurs, un programme de gestion du stress pourrait être précieux (Demandez notre brochure *Gestion du stress*) (Société GI, 2018).

Les personnes souffrant de la maladie de Crohn peuvent être **anémiques** à cause d'une combinaison de facteurs tels que la perte sanguine chronique ou la malabsorption de certains minéraux et vitamines. Les suppléments peuvent améliorer cette condition, le polypeptide de fer hémique (Proferrin®), étant le premier choix à cause de son action rapide et de ses effets secondaires minimales (Société GI, 2018).

Une transfusion sanguine est quelquefois requise. Les antibiotiques les plus souvent prescrits sont la ciprofloxacine (Cipro®) et le métronidazole (Flagyl® et Florazole ER®). Les antibiotiques à large spectre sont importants dans le traitement des manifestations secondaires de la maladie telles que **les fistules et abcès péri-anaux** (Société GI, 2018).

#### **8.4. Traitement de la carence martiale**

L'anémie par carence martiale, associée ou non à une composante inflammatoire, nécessite un traitement de suppléance par fer sous forme orale. Une hospitalisation peut être nécessaire lorsque la voie intraveineuse est justifiée (en cas de carence majeure ou mal supportée et/ou d'intolérance au fer *per os*) (Guide médecin, 2008).

#### **8.5. Pharmacothérapie anti-inflammatoire**

L'on vise deux objectifs dans le traitement de la maladie de Crohn; le premier consiste à éliminer les symptômes (induire une rémission clinique) et le deuxième consiste à prévenir des poussées actives futures de la maladie (maintien de la rémission). Afin d'atteindre ces objectifs, les médecins utilisent un traitement qui vise à contrôler l'inflammation dans le tractus intestinal. En réduisant et en éliminant l'inflammation, les symptômes sont par conséquent atténués et éliminés. Le traitement prend plusieurs formes et vise plusieurs

systèmes de l'organisme pour apporter un soulagement. Votre médecin peut prescrire les médicaments décrits ci-dessous, seuls ou en combinaison. Il peut prendre un peu de temps pour trouver la bonne combinaison puisque chaque cas de la maladie de Crohn est unique (Société GI, 2018).

### **8.5.1. Acide 5-aminosalicylique (5-ASA)**

Ces médicaments, comme la mésalamine (Pentasa® et Salofalk®) offerte en prise orale sous forme de comprimés et de capsules, sont utilisés pour diminuer l'inflammation dans la maladie de Crohn légère à modérée. Selon la localisation de l'affection, vous devrez peut-être administrer la mésalamine de façon rectale par lavement ou suppositoires. Le 5-ASA associé à un antibiotique sulfamidé est offert en prise orale sous le nom de sulfasalazine (Salazopyrin®) (Société GI, 2018).

### **8.5.2. Corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes peuvent aider à diminuer l'inflammation dans les cas de la maladie de Crohn modérés ou sévères. Ils sont la prednisone et le budésonide (Entocort®) à prise orale, avec le prednisone manifestant le plus d'effets secondaires. Pour le soulagement topique de la maladie de Crohn du côlon, le budésonide (Entocort®), la bétaméthasone (Betnesol®) et l'hydrocortisone (Cortenema®, Cortifoam®, Proctofoam™) sont offerts en formulation rectale (lavements, mousses et suppositoires). L'hydrocortisone (Solu-Cortef®) et la méthylprednisolone (Solu-Medrol®) peuvent être administrées de façon intraveineuse en milieu hospitalier (Société GI, 2018).

### **8.5.3. Agents immunosuppresseurs**

Ces médicaments sont utilisés pour traiter la maladie de Crohn du côlon et de l'iléon et pour diminuer la dépendance aux stéroïdes. Ils comprennent l'azathioprine (Imuran®), la cyclosporine, la mercaptopurine/6-MP (Purinethol®), et le méthotrexate sodique (Rheumatrex®). Il faut parfois jusqu'à 12 semaines de thérapie pour voir des résultats (Société GI, 2018).

### **8.5.4. Produits biologiques**

Les médicaments biologiques constituent une option importante dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à grave. Ces produits sont des anticorps mis au point pour des indications précises : ils bloquent de façon sélective les molécules jouant un rôle dans le processus inflammatoire. Les gastro-entérologues prescrivent couramment des médicaments

biologiques, notamment l'infliximab (Remicade®), l'adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®), le vedolizumab (Entyvio®), l'ustekinumab (Stelara®), et plus récemment, deux biosimilaires de l'infliximab (Inflectra® et Renflexis®), afin de contrôler les symptômes (induire une rémission clinique) de la maladie de Crohn. Santé Canada a approuvé Remicade® en 2001 pour l'induction d'une rémission clinique dans la maladie de Crohn, pour une utilisation continue dans le maintien d'une rémission clinique, pour réduire ou éliminer l'utilisation de corticostéroïdes, pour guérir et fermer les fistules, et pour guérir la muqueuse de la paroi intestinale (la cicatrisation muqueuse). Un biosimilaire de l'infliximab (Inflectra®) a été approuvé en 2016 et un autre biosimilaire de l'infliximab (Renflexis®) a été approuvé en 2018. Humira®, un anticorps monoclonal entièrement humain a été approuvé en 2006 pour l'induction d'une rémission clinique dans la maladie de Crohn et pour une utilisation continue dans le maintien d'une rémission clinique (Société GI, 2018).

Les produits biologiques ultérieurs approuvés pour le traitement de la maladie de Crohn sont le vedolizumab (Entyvio®) et l'ustekinumab (Stelara®). Humira® et Simponi® sont tous deux autoadministrés sous la peau (par voie sous-cutanée), environ toutes les deux semaines pour Humira® et toutes les quatre semaines pour Simponi®. Un professionnel de la santé administre Entyvio®, Inflectra®, Remicade®, Renflexis® et Stelara® par perfusion intraveineuse. Les intervalles de traitement pourraient varier selon le médicament et la réponse obtenue (Société GI, 2018).

Un nouvel outil, la pharmacovigilance thérapeutique, aide les médecins à s'assurer que les patients prennent le bon médicament à la bonne dose. Des analyses de laboratoire sont utilisées pour déterminer le taux du médicament dans le corps et un gastro-entérologue évalue les résultats dans le contexte des symptômes du patient à des périodes précises pendant le traitement (Société GI, 2018).

## **8.6. Stratégie thérapeutique**

Les modalités du traitement (choix initial, principales modifications) de la maladie et de ses complications sont définies par le spécialiste, parfois dans un cadre pluridisciplinaire (hépatogastroentérologue, chirurgien digestif, rhumatologue...) (Guide médecin, 2008).

### **Traitement de la poussée**

Selon la localisation des lésions et la sévérité des symptômes, le traitement d'une poussée se fera par les 5-ASA, les corticoïdes, les traitements nutritionnels, voire les anti-TNF (Guide médecin, 2008).

## Traitement préventif de la rechute

La plupart des malades tirent un bénéfice d'un traitement d'entretien continu et prolongé. Ce traitement est destiné à diminuer la fréquence des rechutes et à limiter la tendance naturelle de progression des lésions (perforation, sténose...) (Guide médecin, 2008).

On utilise actuellement en première intention les immunomodulateurs : azathioprine ou 6-MP, et en cas d'échec ou d'intolérance à ces produits, le méthotrexate et/ou les anti-TNF. Le médecin traitant joue un rôle important dans l'adhésion au traitement et sa bonne tolérance (Guide médecin, 2008).

### 8.6. La chirurgie

Le traitement chirurgical électif est réservé le plus souvent aux malades résistants au traitement médical bien conduit. Il s'agit alors habituellement de gestes d'exérèse des lésions inflammatoires, gestes qui doivent être limités (logique d'épargne intestinale dans le cadre d'une maladie récidivante). La diversité des lésions rend compte de la variété des interventions chirurgicales qui peuvent être réalisées. Le recours aux stomies (provisoires le plus souvent) n'est pas rare. Les suites opératoires sont souvent délicates du fait de la maladie elle-même, de l'état nutritionnel et des traitements utilisés (corticothérapie, immunomodulateurs...) (Guide médecin, 2008).

Un chirurgien devra retirer des segments du tube digestif sévèrement touchés par la maladie, mais seulement comme dernière solution, habituellement dans les cas où la gestion médicale a échoué et où il y a présence de complications telles que des obstructions, des strictions, des fistules ou une formation d'abcès. Il existe malheureusement un taux élevé de récurrence dans la maladie de Crohn même après l'excision chirurgicale de toute maladie visible et microscopique. Il est donc pragmatique de traiter la maladie de Crohn au moyen des traitements les plus efficaces afin de prévenir ces complications. Quoique la plupart des médecins sont hésitants de recommander une chirurgie, elle est parfois requise. La transplantation intestinale est une thérapie chirurgicale naissante, mais il y a des obstacles à surmonter tels que le rejet du tissu et l'inflammation de l'organe nouvellement transplanté (Société GI, 2018).

### 8.7. Prise en charge psychologique

La prise en charge médicale de tout patient atteint d'une maladie de Crohn doit prendre en compte le retentissement psychologique de la maladie. L'intervention d'un

psychologue est une décision qui relève du patient, conseillée par le médecin traitant ou le spécialiste (Guide médecin, 2008).

La maladie de Crohn peut être difficile à accepter sur le plan psychologique. Les patients atteints réagissent différemment selon leur âge, leur personnalité, leurs ressources, leurs fragilités ou encore le contexte environnemental. Certains patients peuvent être amenés à consulter un psychologue ou un psychiatre (Guide médecin, 2008).

En effet, la maladie de Crohn et les contraintes qu'elle entraîne ont des répercussions sur le développement psychoaffectif des patients. Des moments de déstabilisation peuvent survenir lors de la découverte du diagnostic mais aussi bien plus tard. Les effets psychologiques de la maladie et du traitement se font parfois sentir longtemps après la fin de la prise en charge médicale car après s'être concentré uniquement sur la maladie et le traitement, le patient réintègre la dimension du social et se retrouve confronté au monde qui l'entoure (Violette, 2015).

### **8.8. Contraception / grossesse / allaitement**

Tous les moyens de contraception sont utilisables au cours de la maladie de Crohn. La fertilité des femmes est globalement normale. Les grossesses se déroulent le plus souvent normalement lorsqu'elles débutent en dehors d'une phase d'activité de la maladie. La compatibilité de la grossesse et de l'allaitement avec la poursuite des traitements médicamenteux doit faire l'objet d'un conseil spécialisé (hépatogastroentérologue, obstétricien, pédiatre) (Guide médecin, 2008).

En cas de lésions périnéales sévères chroniques, les modalités de l'accouchement (césarienne plutôt qu'accouchement par voie basse) doivent être discutées entre l'obstétricien, le chirurgien digestif et l'hépatogastroentérologue (Guide médecin, 2008).

### **8.9. Vaccinations**

Les vaccinations doivent être effectuées normalement, à l'exception des vaccins vivants atténués, qui sont contre-indiqués en cas de prise d'un immunomodulateur (Guide médecin, 2008).

### **8.10. Aspect social**

La plupart du temps, la maladie de Crohn n'empêche pas de poursuivre une scolarité et une vie professionnelle normales, et aucun métier n'est contre-indiqué lorsqu'on a cette maladie. Mais il arrive parfois que les études et le travail soient perturbés par les poussées de



la maladie. Il est possible alors de faire appel à la MDPH (Maison départementale des personnes handicapées). Sa mission est d'informer, d'orienter, d'évaluer les besoins et si nécessaire d'ouvrir droit à des aides et prestations individualisées. Une assistante sociale peut aider à faire les démarches. Le médecin du travail et le médecin scolaire sont également des acteurs importants dans ces moments-là (Guide médecin, 2008).

Les malades atteints de la maladie de Crohn peuvent rencontrer des difficultés à se faire assurer, notamment pour les prêts immobiliers. Les associations de malades sont un recours utile pour informer et orienter les malades vers des solutions d'assurance adaptées (Guide médecin, 2008).

## ***Conclusion***

---

La maladie de Crohn est une maladie complexe qui n'est pas encore totalement élucidée. A l'heure actuelle on sait qu'il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémissions dont la guérison définitive n'est pas encore possible.

Ce travail avait pour but d'étudier la maladie en générale, de mentionner des diverses causes et aspects de la MC en s'appuyant sur des informations actuelles concernant cette maladie.

La régulation de la réponse immunitaire innée reste peu connue au niveau de la muqueuse intestinale limitant le développement de nouvelles immunothérapies pour les MICI. Ce travail intègre plusieurs facettes de l'immunité innée depuis l'homéostasie intestinale aux interactions entre le microbiote et les facteurs de l'hôte.

Par conséquent, ce travail vise à améliorer notre compréhension des interactions entre l'intestin et sa propre flore commensale. Cette approche globale cherche ainsi à révéler de nouveaux liens entre l'exposition microbienne, l'homéostasie des tissus et l'apparition des lésions inflammatoires chroniques dans la maladie de Crohn.

Puisqu'il n'existe aucun remède, les patients de la maladie de Crohn nécessitent des soins médicaux continus. Ils doivent suivre un bon régime alimentaire et respecter leur régime posologique même lorsqu'ils se sentent bien.

## Références Bibliographiques

**Adams DH, Lloyd AR.** Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet*. 1997; **349(9050):490-5**

**Albenberg LG, Wu GD.** Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014 ;146(6):1564-72.

**Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B.** The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.

**Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, Campbell BJ, Abujamel T, Dogan B, Rogers AB, Rhodes JM, Stintzi A, Simpson KW, Hansen JJ, Keku TO, Fodor AA, Jobin C.** Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012; 338(6103):120-3.

**Attisano L, Wrana JL.** Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science*. 2002; 296(5573):1646-7.

**Aubé AC, Cabarrocas J, Bauer J, Philippe D, Aubert P, Doulay F, Liblau R, Galmiche JP, Neunlist M.** Changes in enteric neurone phenotype and intestinal functions in a transgenic mouse model of enteric glia disruption. *Gut*. 2006 ; 55(5):630-7

**Bach-Ngohou K, Mahé MM, Aubert P, Abdo H, Boni S, Bourreille A, Denis MG, Lardeux B, Neunlist M, Masson D.** Enteric glia modulate epithelial cell proliferation and differentiation through 15-deoxy-12,14-prostaglandin J2. *J Physiol*. 2010;588(Pt 14):2533-44.

**Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI.** Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-20.

**Bernalier-Donadille A.** Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010; 34 Suppl 1:S16-22.

**Boden EK, Snapper SB.** Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008; 24(6):733-41.

**Buffie CG, Pamer EG.** Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790-801.

**Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip.** intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol.* 2003; 5(9):581-92.

**Chan YK, Estaki M, Gibson DL.** Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab.* 2013;63 Suppl 2:28-40.

**Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, Gambiez L, Joly B, Cortot A, Colombel JF.** Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1405-13.

**Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B.** Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol.* 2007;8(10):1086-94.

**Desreumaux P.** NOD2/CARD15 and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29(6-7):696-700.

**Doré J, Corthier G.** The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34 Suppl 1:S7-15.

Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 2009; 31(3):368-76.

**Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA.** Diversity of the human intestinal microbial flora . 2005 ; 308 (5728) : 1635-8.

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

**Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ.** Carcinogenesis in IBD : Potontial targets for the prevention of colorectal cancer . Nat Rev Gastroenterol . 2009 May; 6(5):297-305.

**FINANCE C,** Les cytokines .Faculté de pharmacie de Nancy; 2009.

**Fiocchi C,** Inflammatory bowel disease :Etiologie and pathogenesis .Gastroenterplogy ; 1998,P.182-205.

**Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R et Nunez G.**2009.Nat Immunol,P.241.

**Frank DN, Robeertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu w, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N.** Disease phenotype andgenoyupe are associated with Shifts in intestinal –associated microbiota in inflammatory bowel disease .Inflamm Bowel Dis;2011,P 179-184 .

**Fujihashi K, Kweon MN,**Tcell/B cell/epithelial cell internet for mucosal inflammation and immunity . Springer Semin Immunopathol; 1997,P 477-94.

**Gearry R, Richardson A, Frampton C, Dodgshun A, Barclay M.** Populationbased cases control Study of inflammatory bowel diseases risk factors .J Gastroenterol Hepatol; 2010.

**Grall N, Andreumont A,Ruppé E.**Microbiote intestinal ; 2017,P9

**Grandbastien B, Peeters M, Franchimont D,Gower-Rousseau C, Speckel D, Rutgeerts P,** Anticipation in familial Crohn's disease ; 1998, P170.

**Hornig TGM, Barton, Medzhitov, R.** TIRAP: an adapter molecule in the Toll signaling pathway. Nat Immunol; 2001, P 35-41.

**Horz HP et Conrads G.** The discussion goes on: What is the role of Euryarchaeota in humans? Archaea ; 2010, 967271, P8.

**Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T.** Micro-biota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders; 2013, P.1451–1463.

**Hsu L, Ali C, Gillivray S, Tseng P, Mariathasan S, Humke E, Eckmann W, Powell L, Nizet J, Dixit VM et Karin M.** ProcNatl Acad Sci U S A; 2008, 105, 7803-8.

**Hugot JP, Martinez-Vinson C, Viala J, Cézard JP.** Particularités des MICI chez l'enfant. In: Post'U. Association Française de Formation Continue en Hépto- Gastro-Entérologie ; 2011, P 104.

**Hugot JP, Viala J.** Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. In: POST'U. Association Française de Formation Continue en Hépto-Gastro-Entérologie ; 2015, P 181.

**Husson MC.** Evaluation thérapeutique. Traitement de la maladie de Crohn ; 2001, Dossier du CNHIM.

**Joly F, Coffin B, Messing B.** Rôle de la flore dans les pathologies digestives. S.I. Nutrition Clinique et Métabolisme ; 2007, vol21, P 89-94.

**Joseph B, Kawai, T Kirsner.** The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Kawai, Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin. Immunity; 1999, P 11-22.

**Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z.** The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Eur J Radiol ; 2000, P154-167.

- Landman C et Quévrain E.** Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne* ; 2016, vol37, P418–423.
- Le Bourgeois, P. Lesur, D. Roulot, D.** Internat : nouveau programme Tome 7 : Hépatogastro-entérologie. Heures de France ; 1991, P176.
- Lehr H A, Fantuzzi, G et Dinarello CA.** Enzyme de conversion de l'IL-1 bêta (caspase-1) dans l'inflammation intestinale. *Proc Natl Acad Sci U S A* ; 2001, vol98, P54.
- Lichtenstein, GR.Hanauer, SB. Sandborn, WJ.** Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*; 2009, 465-483.
- Lieu, H -T. Simon, M. Nguyen-Khoa, T. Kebede, M. Cortes, A. Tebar, L. Smith, A. Bayne, R. Hunt, S. Brechot, C.** Reg2 inactivation increases sensitivity to Fas hepatotoxicity and delays liver regeneration posthepatectomy in mice. *Hepatology*; 2006, P1452-1464.
- Petrilli V, Dostert C, Muruve DA et Tschopp J.** L'inflammasome: complexe de détection du danger déclenchant une immunité innée. *Curr Opin Immunol*; 2007, P5-22.
- Lotz M, Ménard S, Hornef M.** Innate immune recognition on the intestinal Luster, A.D., Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* ; 1998, P436-445.
- Louis E, Drion V, Belaiche J.** Utilisation des antibiotiques dans la maladie de crohn: de la théorie à la pratique ; 1996, P1463-1488.
- Macfarlane GT, Gibson GR.** Metabolic activities of the normal colonic flora. *Hum Health. The Contribution of Microorganisms.* Springer-Verlag ; 1994. London, P17-52.
- March C, Mosley B, Larsen A, Cerretti D, Braedt G, Price V, Gillis S, Henney C, Kronheim S R, Grabstein K.** Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs . *Nature* ; 1985, vol 315 P641-7.

- Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WHM, Roelofs R, Boleij A.** Towards the human colorectal cancer microbiome ; 2011, P6.
- Masson E.** Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique. In: Abergé d'hépatogastro-entérologie; 2012.
- McCall RD, Haskill S, Zimmermann EM, Lund PK, Thompson R, Sartor R.** Tissue interleukin 1 and interleukin-1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats .Gastroenterology ;1994, P 960-972.
- Mikami S, Asada M, Kiriya K, Kitamura H, Ohashi S, Fukui T, Kawasaki K, Matsuura M, Ishii Y, Okazaki K, Yodoi J, et Chiba T.** Studies on Pediatric Disorders Gastroenterology ; 2006, P1110-1121.
- Mockelman N, von Schonfels W, Buch S, von Kampen O, Sipos B, Egberts J, Rosenstiel P, Franke A, Brosch M, Hinz S.** Investigation of innate immunity genes CARD4, CARD8 and CARD15 as germline susceptibility factors for colorectal cancer. BMC Gastroenterol; 2009. P79.
- Mockelman N, von Schonfels W, Buch S, von Kampen O, Sipos B, Egberts J, Rosenstiel P, Franke A, Brosch M, Hinz S.** Investigation of innate immunity genes CARD4, CARD8 and CARD15 as germline susceptibility factors for colorectal cancer. BMC Gastroenterol; 2009. P9-79.
- Mogensen T.** Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. Clin Microbiol RevTable of Contents; 2009,P240-273.
- Mondot S, Barreau F, Al Nabhani Z, Dussaillant M, Le Roux K, Dore J, Leclerc M, Hugot JP.** Gut microbiota composition in immune-impaired Nod2 (-/-) mice; 2012, P634-635.



- Neufert C, Becke C et Neurath M.** An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression. *Nat Protoc* 2 ; 2007.
- Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, Rasmussen S, Li J, Sunagawa S.** Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes; 2014, P822–828.
- Noguchi E, Homma Y, Kang XN.** Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nat Immunol*; 2009, P47.
- Nos P, Domènech E.** Management of Crohn's disease in smokers: Is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol WJ*; 2011, P47.
- Nougayrede JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G.** *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* ; 2006, P51.
- Ojeda P, Bobe K, Dolan, Leone V et Martinez K.** “Nutritional modulation of gut microbiota - the impact on metabolic disease pathophysiology,” *J. Nutr. Biochem.*, Aug ; 2015.
- Orbie J, Pamart C.** La maladie de Crohn pédiatrique : Spécificités et prise en charge, L'importance d'une flore intestinale mature équilibrée sur la santé de l'homme ; 2017
- Pariente B, Bouhnik Y.** Maladie de Crohn du grêle. In: *Post'U. Association Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie* ; 2011, p115-124.
- Petnicki-Ocwieja T, Hrcir T, Liu YJ, Biswas A, Hudcovic T, Tlaskalova-Hogenova H et Kobayashi KS.** Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2009, P15813-15818.
- Philippe Marteau, Joël Doré.** Le microbiote intestinal, un organe à part entière. *John Libbey Eurotext* ; 2017, P338.

**Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, Lehr HA, Hirth S, Weigmann B, Wirtz S.** STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med* 206; 2009, P1465-1472.

**Poniewierka E, Neubauer K, Kempinski R, Sadakierska-Chudy A.** Disease duration and age influence CARD15 expression in Crohn's disease *Postepy Hig Med Dosw* ;2016,vol170, P10-13.

**Proust B.** Complexe majeur d'histocompatibilité et immunité adaptative. Faculté de Pharmacie de Nancy ; 2010.

**Mathison, J. Fearn, C. Kravchenko, V. Da Silva Correia, J. Hoffman, H. Kobayashi, K. Bertin, J. Grant, E. Coyle, A. Sutterw) ala, F. Ogura, Y. Flavell, R-A et Ulevitch, R- J.** Le traitement de l'interleukine-1beta induite par le MDP nécessite Nod2 et CIAS1 / NALP3, *J Leukoc. Biol* ; 2007, vol82, P177-183.

**Qin J Li, R Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C.**A humangut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* ; 2010, vol464, P59-65.

**Quievrain E, Sksik P.**Microbiote intestinal: de la diarrhée post antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales. *la presse médicale* ; 2013, vol 42, P45-51.

**Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y.** Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease *Inflammatory Bowel Diseases* ; 2014, vol20, P978-986.

**Rao AV, Bested AC, Beaulne T, Katzman MA, Iorio C, Berardi J.**A rando-mized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotionalsymptoms of chronic fatigue syndrome. *License BioMed Central Ltd* ; 2009, vol19, P1-6.

**Rashid G, Panagiotidis T, Bäckström A, Weintraub.** Ecological impact of doxycycline at low dose on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Int J Agents antimicrobiens* ; 2013, vol41, P352-357.

**Rehman A, Sina C, Gavrilova O, Hasler R, Ott S, Baines JF, Schreiber S et Rosenstiel.** Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *BMJ Publishing Group Limited*; 2011, vol60, P1-10.

**Robertson S, Kim C, Kaul R, Philpott DJ.** L'essentiel de l'information scientifique et médicale. John Libbey, Eurotext ; 2011

**Rosenstiel P, Hellmig S, Hampe J, Ott S, Till A, Fischbach W, Sahly H, Lucius R, Folsch UR, Philpott D.** Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol* ; 2006, vol8, P1188-1198.

**Round JL et Mazmanian S.** The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* ; 2009 P313-323.

**Salonen A et de Vos WM.** Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annu Rev Food Sci Technol* ; 2014, P239–262.

**Sartor RB.** Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*; 2008, vol134, P 577-594.

**Sato S , Sugiyama H, Yamamoto M , Watanabe Y , Kawai T , Takeda K , Akira S.**Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN-beta (TRIF) associates with TNF receptor-associated factor 6 and TANK-binding kinase 1, and activates two distinct transcription factors, NF-kappa B and IFNregulatory factor-3, in the Toll-like receptor signaling. *J Immunol* ; 2003, P4304-4310

**Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J, Merle V.** The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther* ; 2011, vol33, P1133-42.

**Bettina S, Imke EM, Corran CM, Rustam IA, Marie L, Christopher RS, Mick B, James IP, Bhupinder PG, John RP et Denise K.** Establishment of normal gut microbiota is compromised under excessive hygiene conditions. *PLoS One* ; 2011, vol6, P284.

**Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH.** The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* ; 2013, vol69, P52-60.

**Seksik P.** Microbiote et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Revue du rhumatisme* ; 2011, Vol 83, P197-202.

**Seneschal J.** Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; 2016 P289-98.

**Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L.** Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel*; 2009 P1183–9.

**Strober W, Ehrhardt O.** Chronic intestinal inflammation: an unexpected outcome in cytokine or T cell receptor mutant mice. *Rev Prat*; 1993, vol 75, P949-956.

**Takeda K, T Kaisho et S. Akira.** Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*; 2003, vol21, P33576.

**Walsh C, Guinane C, O'Toole PW et PD Cotter.** Beneficial modulation of the gut microbiota, the gut microbiome; 2014, vol588, P4120–4130.

**Walter J et Ruth L.** The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annual Review of Microbiology*; 2001, vol. 65, P411-429.

**Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA.** Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microbiol* ; 2011, vol77, 6718-21.

- Wang M, Ahrné S, Jeppsson B, Molin G.** Comparison of bacterial diversity along the human intestinal tract by direct cloning and sequencing of 16S rRNA genes. *FEMS Microbiol Ecol*; 2005, vol54, P 219-31.
- Watanabe T, Asano N, Murray P J, Ozato K, Tailor P, Fuss I, J Kitani, Watanabe T, Asano N, Murray P J, Ozato K, Tailor P, Fuss I, J Kitani, et Strober W.** Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. *J Clin Invest*; 2008, vol118, P545-559.
- Wells JM, Loonen LM, Karczewski JM.** The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine. *Int J Med Microbiol* ; 2011, vol300, P41-48.
- West A, Koblansky A et Ghosh A.** Recognition and signaling by toll like receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol* ; 2006, vol22, P409-37.
- Williams BL, Hornig M, Parekh T et Lipkin, WI.** Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio*; 2012, vol10, P11.
- Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly FR, Silva J, Tammadoni S.** Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One*; 2009, vol4, P10.
- Xiao H, Gulen M, Qin J, Yao J, Bulek K, Kish D, Altuntas C, Wald D, Ma C, Zhou H, Tuohy V, Fairchild RC, Cua D, Vallance BA et Li X.** *Immunopharmacology and Inflammation*. Springer ; 2018, P 331.
- Yamamoto M , Sato S , Hemmi H , Hoshino K , Kaisho T , Sanjo H , Takeuchi O , Sugiyama M , Okabe M, Takeda K , Akira S.** Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*; 2003, vol301, P640.

## *Références bibliographiques*

---

**Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T, Takeuchi O, Takeda K, Akira S.** TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4- mediated MyD88-independent signaling pathw. *Nature Immunology* ; 2003, vol4, P 1144–1150.

## **Webographie**

- 01 [www.austincc.edu/apreview/EmphasisItems/Inflammatoryresponse.html](http://www.austincc.edu/apreview/EmphasisItems/Inflammatoryresponse.html) (octobre 2013)
- 02 [www.austincc.edu/apreview/PhysText/Immuno.html#3types](http://www.austincc.edu/apreview/PhysText/Immuno.html#3types) (octobre 2013).

## **Résumé :**

La maladie de Crohn (MC) est l'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui est caractérisée essentiellement par une atteinte inflammatoire segmentaire et transmurale du tube digestif. Elle touche préférentiellement l'iléon terminal, le côlon et l'anus. Ces maladies sont caractérisées par une grande disparité de répartition dans le monde. Leur physiopathologie fait intervenir une composition anormale du microbiote intestinal (appelée dysbiose), une dysfonction de la barrière épithéliale, un déficit de l'immunité innée et une dérégulation de l'immunité adaptative. Maladies toujours de causes inconnues, seules des hypothèses sont à nos jours avancées, pour expliquer la survenue de MC chez un patient. Néanmoins, plusieurs auteurs et études s'accordent sur une origine multifactorielle incriminant un dysfonctionnement de la flore intestinale en amont duquel des facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important dans la survenue de cette maladie. Le tabagisme a un effet démontré néfaste dans la MC. L'exposition solaire, la vitamine D, l'alimentation, les agents infectieux et certains médicaments ont été associés à l'incidence de MC mais leur effet est moins bien démontré. Les facteurs génétiques interviendraient également dans le dysfonctionnement de la flore intestinale. De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel de la maladie de Crohn repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps anti-TNF $\alpha$  dans les formes plus sévères. Le schéma thérapeutique peut varier selon le phénotype de la maladie et son intensité. Malheureusement, pour de nombreux patients cette stratégie thérapeutique ne permet pas d'améliorer leur état clinique en raison d'intolérance ou de résistance aux traitements. Ces patients se retrouvent alors en échec thérapeutique. Une étude théorique sur la maladie de Crohn, sa physiopathologie, son épidémiologie et les traitements utilisés pour cette pathologie, pourrait être utile pour développer des traitements plus prometteurs.

**Mots clés:** maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; Maladie de Crohn; Immunité innée; microbiote intestinal; Epidémiologie; Facteurs de risques environnementaux



## **Abstract :**

Crohn's disease (CD) is one of the inflammatory bowel diseases that is essentially characterized by segmental and transmural inflammatory disease of the digestive tract. It preferentially affects the terminal ileum, the colon and the anus. These diseases are characterized by a great disparity of distribution in the world. Their pathophysiology involves an abnormal composition of the intestinal microbiota (called dysbiosis), epithelial barrier dysfunction, innate immune deficiency, and dysregulation of adaptive immunity. Diseases always of unknown causes, only hypotheses are nowadays advanced, to explain the occurrence of MC in a patient. Nevertheless, several authors and studies agree on a multifactorial origin incriminating a dysfunction of the intestinal flora upstream of which environmental factors seem to play an important role in the occurrence of this disease. Smoking has a demonstrated adverse effect on CD. Sun exposure, vitamin D, diet, infectious agents and some medications have been associated with the incidence of CD but their effect is less well demonstrated. Genetic factors would also intervene in the dysfunction of the intestinal flora. Many drugs exist for the treatment of Crohn's disease, but they have limitations. Conventional treatment of Crohn's disease is based on local anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF $\alpha$  antibodies in more severe forms. The treatment regimen may vary depending on the phenotype of the disease and its intensity. Unfortunately, for many patients this therapeutic strategy does not improve their clinical status because of intolerance or resistance to treatment. These patients then find themselves in therapeutic failure. A theoretical study on Crohn's disease, its physiopathology, its epidemiology and the treatments used for this pathology, could be useful to develop more promising treatments.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; innate immune; intestinal microbiota; Epidemiology; Environmental risk factors.

## الملخص:

مرض كرون هو أحد أمراض التهابات الأمعاء المزمنة التي تتميز بالتهاب جزئي أو كلي للجهاز الهضمي. يؤثر بشكل تفضيلي على الجزء الأعلى للأمعاء الغليظة والقولون والشرج. تتميز هذه الأمراض بتفاوت كبير في التوزيع في العالم. تتضمن الفيزيولوجيا المرضية الخاصة بهم تركيبة غير طبيعية من الكائنات الحية الدقيقة واختلال وظيفي في الحاجز الظهاري ، ونقص المناعة الطبيعية ، وسوء تنظيم المناعة المكتسبة. هذه الأمراض دائماً ما تكون أسبابها غير معروفة ، فقط الفرضيات هي التي يتم تطويرها في الوقت الحاضر، لشرح ظروف ظهور داء كرون لدى المريض. ومع ذلك، يتفق العديد من المؤلفين والدراسات على أن أصل المرض متعدد العوامل بداية من خلل في الميكروبات المعوية التي يبدو أن العوامل البيئية تلعب دوراً هاماً في حدوث هذا المرض. التدخين له تأثير سلبي على مرض كرون. يرتبط التعرض للشمس، وفيتامين (د)، والنظام الغذائي، والعوامل المعدية وبعض الأدوية مع حدوث المرض ولكن تأثيرها أقل وضوحاً. تتدخل العوامل الوراثية أيضاً في الخلل الوظيفي للميكروبات المعوية. توجد العديد من الأدوية لعلاج مرض كرون ، ولكن لديهم قيود. يعتمد العلاج التقليدي لمرض كرون على الأدوية المضادة للالتهابات الموضعية والكورتيكوستيرويدات ومثبطات المناعة والأجسام المضادة في الحالات المرضية الأكثر تقدماً. قد يختلف نظام العلاج حسب النمط الظاهري للمرض وشدته. لسوء الحظ ، فإن هذه الاستراتيجيات العلاجية بالنسبة للعديد من المرضى لا تعمل على تحسين حالتهم السريرية بسبب فرط التحسس أو مقاومة العلاج. هؤلاء المرضى سيعانون من فشل علاجي تام. قد تكون الدراسة النظرية حول مرض كرون وفيزيولوجيته وانتشاره في العالم والعلاجات المستخدمة في هذا المرض مفيدة لتطوير علاجات واعدة أكثر.

**الكلمات المفتاحية:** أمراض التهابات الأمعاء المزمنة ، مرض كرون، المناعة الطبيعية، الميكروبات المعوية، الانتشار الوبائي، العوامل البيئية الخطيرة.