

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 mai 2012
Par Mademoiselle Bénédicte CUVELIER**

**Intérêt des probiotiques dans les Maladies
Inflammatoires Chroniques de l'Intestin**

Membres du jury :

Président :

Madame NEUT Christel, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur :

Madame ODOU Marie-Françoise, Maître de conférences, Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membres extérieurs :

Madame BATAILLE Françoise, Pharmacien titulaire, Pharmacie de La République, Seclin ;

Madame ROUSSEAU Christel, Docteur des Universités, Intestinal Biotech Development, Loos.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Madame Christel NEUT,

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille,

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Marie-Françoise ODOU,

Maître de conférences et praticien hospitalier,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,

Pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, et votre patience pendant la rédaction de ce travail.

Je vous suis sincèrement reconnaissante.

A Madame Françoise BATAILLE,

Docteur en pharmacie, titulaire de la pharmacie de La République à Seclin,

Pour m'avoir accueillie au sein de votre officine,

Pour votre enseignement et votre gentillesse,

Pour avoir accepté de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A Madame Christel ROUSSEAU,

Docteur des Universités, Intestinal Biotech Development,

Pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury.

Veillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux pour l'intérêt que vous portez au sujet de cette thèse.

A mes parents,

Pour m'avoir donné les moyens de réussir,

Pour m'avoir apporté votre amour et votre soutien à chaque instant,

Pour m'avoir donné confiance en moi et m'avoir permis d'être la personne que je suis aujourd'hui.

Je vous dédie cette thèse en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon frère Nicolas et ma sœur Aurélie,

Pour votre affection, votre présence et votre confiance.

A mes collègues de la pharmacie : Marie-Rose, Céline, Isabelle et Virginie,

Pour votre amitié, votre soutien, vos encouragements et votre écoute.

A ma famille et mes amis,

Pour votre soutien ainsi que pour les bons moments que nous passons ensemble.

Sommaire

INTRODUCTION	13
---------------------------	-----------

PARTIE 1 : LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.....	15
---	-----------

CHAPITRE 1 : PRESENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	15
---	-----------

<i>Introduction.....</i>	<i>15</i>
<i>I. Définitions.....</i>	<i>15</i>
I.1 La Maladie de Crohn	15
I.2 La Rectocolite Hémorragique.....	16
<i>II. Epidémiologie</i>	<i>16</i>
<i>III. Clinique</i>	<i>17</i>
III.1 Symptômes digestifs	17
III.1.1 Présentation	17
III.1.2 Evolution	18
III.2 Manifestations extra – digestives	20
III.2.1 Manifestations articulaires	20
III.2.2 Manifestations osseuses	21
III.2.3 Manifestations cutanées	22
III.2.4 Manifestations oculaires	22
III.2.5 Manifestations hépto–biliaires	22
III.2.6 Manifestations thrombo–emboliques	22
<i>IV. Complications</i>	<i>23</i>
IV.1 Complications au cours de la Maladie de Crohn.....	23
IV.1.1 Tableaux subaigus et chroniques (hors cancer)	23
IV.1.2 Les cancers.....	23
IV.1.3 Tableaux aigus (moins fréquents)	23
IV.2 Complications au cours de la Rectocolite Hémorragique	24
IV.2.1 La colite aiguë grave	24
IV.2.2 Le cancer du côlon	24
<i>V. Examens diagnostiques</i>	<i>24</i>
V.1 Examens biologiques	24
V.2 Endoscopie	24
V.3 Radiologie	25
<i>VI. Diagnostic différentiel</i>	<i>25</i>
VI.1 Colites infectieuses	25
VI.2 Causes médicamenteuses.....	25
VI.3 Autres causes.....	25
<i>VII. Anato-pathologie</i>	<i>25</i>
VII.1 Maladie de Crohn	26
VII.1.1 Macroscopie	26
VII.1.2 Microscopie	27
VII.2 La Rectocolite Hémorragique	27
VII.2.1 Macroscopie	27
VII.2.2 Microscopie	29
VII.3 Tableau comparatif.....	30

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES MICI	31
--	-----------

<i>Objectifs.....</i>	<i>31</i>
<i>I. Traitement médical</i>	<i>31</i>
I.1 Les dérivés salicylés	31
I.1.1 Modes d'action	32
I.1.2 Indications.....	32
➤ RCH - Traitement des poussées	32
➤ RCH - Prévention des rechutes	32
➤ Maladie de Crohn - Traitement des poussées	32

➤ Maladie de Crohn - Prévention des rechutes	33
I.1.3 Effets secondaires potentiels	33
I.2 Les corticoïdes	33
I.2.1 Posologie	34
I.2.2 Effets secondaires	34
I.2.3 Cas particulier du budésonide (Entocort®, Budenofalk®)	35
I.3 Les immunosuppresseurs	36
I.3.1 Azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinethol®)	36
I.3.1.1 Mode d'action – indications	36
I.3.1.2 Posologie	36
I.3.1.3 Suivi médical et effets indésirables	36
I.3.2 Méthotrexate (MTX) Méthotrexate®, Ledertrexate®, Novatrex®	37
I.3.2.1 Modes d'action	37
I.3.2.1 Indications – efficacité	37
I.3.2.2 Mode d'administration – posologie	37
I.3.2.3 Effets indésirables – suivi médical	37
I.3.3 Ciclosporine Sandimum® Néoral®	38
I.3.3.1 Indication – efficacité	38
I.3.3.2 Modalité d'utilisation	38
I.3.3.3 Effets indésirables – suivi médical	38
I.3.4 Anticorps anti-TNF- α : Infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®)	39
I.3.4.1 Mode d'action – indication	39
I.3.4.2 Mode d'administration – posologie	39
I.3.4.3 Précautions d'emploi	40
I.3.4.4 Effets indésirables – suivi médical	40
I.4 Les antibiotiques	41
I.5 Traitement chirurgical	41
I.6 Traitements nutritionnels	42
I.6.1 La nutrition artificielle	42
➤ Rôle thérapeutique de la nutrition artificielle :	42
➤ Mécanismes d'action de la nutrition artificielle :	42
I.6.2 L'alimentation	43
II Éducation thérapeutique et mode de vie	44
III Contraception, grossesse, allaitement	44

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI 45

CHAPITRE 1 : LA FLORE INTESTINALE DU SUJET SAIN	45
Introduction	45
I. Mise en place de la microflore intestinale	45
I.1 Les facteurs exogènes	46
➤ Influence du mode d'accouchement :	46
➤ Influence de l'alimentation :	46
➤ Influence de l'antibiothérapie :	46
➤ Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène :	46
I.2 Les facteurs endogènes	47
II. Composition de la flore intestinale de l'homme adulte	47
II.1 Composition de la flore intestinale – données de l'analyse bactériologique par les méthodes de culture	47
➤ La flore dominante	49
➤ La flore sous-dominante	49
➤ La flore de passage	49
II.2 Apport des méthodes moléculaires dans l'évaluation qualitative et quantitative de la microflore fécale humaine	49
II.2.1 Evaluation qualitative	49
II.2.2 Evaluation quantitative	50
➤ Le phylum des <i>Firmicutes</i> (bactéries à Gram positif) regroupent :	50
➤ Les <i>Bacteroidetes</i> (bactéries à Gram négatif) :	50
➤ Les Actinobacteria :	50
III. Principales fonctions de la microflore intestinale	51
III.1 Fonctions métaboliques de la flore intestinale	51
III.1.1 Métabolisme des glucides	52
III.1.2 Métabolisme des protéines	52

III.1.3 Métabolisme des stérols (cholestérol, acides biliaires et hormones stéroïdiennes)	52
➤ Métabolisme microbien du cholestérol :	53
➤ Métabolisme microbien des acides biliaires :	53
➤ Métabolisme microbien des hormones stéroïdiennes :	53
III.1.4 Mise en évidence de l'effet de la flore intestinale sur la captation de l'énergie alimentaire.....	53
III.2 Flore intestinale et épithélium colique	54
III.2.1 Rappel : la structure de l'épithélium colique	54
➤ Structure pariétale.....	54
➤ L'épithélium	55
III.2.2 Effet de la flore sur l'épithélium colique	56
➤ Adaptation de l'épithélium colique en absence de flore et implication des acides gras à chaîne courte	56
➤ Modulation de l'expression génique	57
➤ Interactions flore-épithélium.....	57
III.3 Influence de la flore intestinale sur l'immunité de l'hôte et principalement sur le système immunitaire intestinal de l'hôte	58
III.3.1 Rappels sur l'immunité.....	58
➤ L'immunité innée	58
➤ L'immunité acquise.....	60
➤ Réponse humorale et balance Th1/Th2.....	60
III.3.2 Rôles du système immunitaire intestinal (SII)	61
➤ La tolérance orale	62
➤ Rôle de la flore intestinale sur l'immunité innée	62
➤ Rôle activateur de la flore sur le développement du SII	62
➤ La réponse de type inducteur	63
➤ Rôle modulateur de la flore sur les fonctions du SII : exemple de la réponse spécifique IgA anti- Rotavirus	64
CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	65
INTRODUCTION	65
I. Implication de l'environnement.....	65
I.1 Le tabac.....	65
I.2 L'appendicectomie.....	66
I.3 Le mode de vie et l'alimentation	67
II. Facteurs génétiques et MICI	68
II.1 Identification des gènes de susceptibilité aux MICI	68
II.2 CARD15 et maladie de Crohn.....	69
II.3 Mutations du gène IL23R (chromosome 1).....	70
III. Facteurs d'immunité et barrière épithéliale	70
III.1 Immunité et MICI	71
III.1.1 Activation des voies de transduction	71
III.1.2 Production de cytokines et de chimiokines.....	71
III.1.3 Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion	71
III.1.4 Inhibition des mécanismes d'apoptose.....	72
III.2 Mécanismes de l'inflammation induite par la flore intestinale au cours des MICI	72
III.2.1 Action de la microflore sur le SII	72
➤ Rôle pro-inflammatoire des composants bactériens.....	72
➤ Flore et perméabilité intestinale	72
III.2.2 Réponse immunitaire anormale de l'hôte vis-à-vis de la microflore.....	72
➤ Rupture de la tolérance	72
IV. Implication de la flore intestinale dans les MICI.....	73
IV.1 Arguments en faveur du rôle de la flore intestinale dans les MICI	73
IV.1.1 Arguments expérimentaux	73
IV.1.2 Arguments cliniques	73
IV.2 Dysbiose et MICI	74
IV.2.1 Etude de la microflore fécale	75
➤ Au cours de la maladie de Crohn	75
➤ Au cours de la rectocolite hémorragique	75
IV.2.2 Etude de la microflore associée à la muqueuse intestinale.....	75
➤ Au cours de la maladie de Crohn	75
➤ Au cours de la rectocolite hémorragique	75
IV.3 Rôle spécifique d'Escherichia coli dans la MC.....	76
IV.4 Agents infectieux exogènes	76
➤ Les bactéries :	76

➤ Les virus :	77
➤ Les levures :	77

PARTIE 3 : PROBIOTIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN 78

CHAPITRE 1 : PROBIOTIQUES – GENERALITES	78
<i>I. Le concept.....</i>	<i>78</i>
I.1 Les probiotiques.....	78
I.1.1 Histoire et définition	78
I.1.2 Les micro-organismes probiotiques	79
I.2 Les prébiotiques.....	80
I.2.1 Histoire et définition	80
I.2.2 Les prébiotiques identifiés à ce jour	81
I.3 Les synbiotiques.....	82
<i>II. Survie des probiotiques dans le tube digestif. Notion de spécificité genre, espèce, souche</i>	<i>83</i>
<i>III. Propriétés et critères de sélection des probiotiques</i>	<i>84</i>
<i>IV. Mécanismes d'action des probiotiques</i>	<i>84</i>
IV.1 Interaction avec la microflore endogène	85
IV.2 Interaction avec la paroi digestive :	85
IV.2.1 Sur la cellule épithéliale	85
IV.2.2 Sur le mucus.....	85
IV.2.3 Perméabilité intestinale et translocation bactérienne	86
➤ Perméabilité	86
➤ Translocation bactérienne	86
IV.3 Interaction avec le système immunitaire	86
<i>V. Effets secondaires des probiotiques</i>	<i>87</i>
V.1 Les infections	87
V.2 Les effets indésirables métaboliques.....	88
V.3 Les effets immunologiques	88
V.4 Les transferts de gènes.....	88
<i>VI. Quelques utilisations des probiotiques en santé humaine</i>	<i>88</i>
VI.1 Gastroentérologie.....	89
VI.1.1 Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	89
VI.1.2 Prévention et traitement des diarrhées.....	89
VI.1.3 Malabsorption du lactose	90
VI.2 Affections du tractus urogénital	90
VI.3 Action hypocholestérolémiante	91
VI.4 Allergie.....	91
VI.5 Cancers	91
<i>VII. Prébiotiques et fonctions intestinales</i>	<i>91</i>
VII.1 Modification de la composition bactérienne.....	91
VII.2 Tolérance intestinale des prébiotiques.....	92
VII.3 Effets curatifs et/ou préventifs sur les maladies intestinales	92
VII.3.1 Constipation.....	92
VII.3.2 Diarrhées infectieuses	93
VII.3.3 Maladies inflammatoires intestinales	93
VII.3.4 Cancer du côlon	93
CHAPITRE 2 : PROBIOTIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	95
<i>I. Mécanismes d'action potentiels des probiotiques sur les MICI</i>	<i>95</i>
I.1 Effets luminaux	95
I.2 Effets sur les fonctions de « barrière » épithéliale.....	96
I.3 Effets sur l'immunité.....	96
I.3.1 Modulation de la production des cytokines.....	96
I.3.2 Modulation de l'orientation de la réponse immune	97
<i>II. Des résultats encourageants</i>	<i>98</i>
II.1 Traitement des pouchites	98
II.2 Traitement de la rectocolite hémorragique.....	99
II.3 Traitement de la maladie de Crohn	100
<i>III. Discussion</i>	<i>101</i>

CONCLUSION103

GLOSSAIRE.....	104
INDEX DES TABLEAUX	106
INDEX DES FIGURES	107
BIBLIOGRAPHIE.....	108

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les deux grandes maladies, sont caractérisées par des lésions inflammatoires muqueuses du tube digestif. Ces lésions qui peuvent s'étendre de la bouche à l'anus pour la maladie de Crohn, ou rester limitées au rectum et au côlon dans la rectocolite hémorragique sont responsables de douleurs abdominales et de diarrhées parfois sanglantes. Ces maladies sont chroniques, évoluent par poussées, entrecoupées de phases de rémission. Des signes généraux tels qu'une fatigue, une fièvre et une altération de l'état général accompagnent fréquemment les poussées. Les traitements médicamenteux efficaces sont les anti-inflammatoires dérivés de la méسالazine, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs tels que les anticorps anti-TNF α . En cas d'échec du traitement médical ou de complications de la maladie, le recours à une résection chirurgicale est parfois nécessaire. Elle consiste à retirer les segments lésés pour la maladie de Crohn et la totalité du côlon et du rectum pour la rectocolite hémorragique. Malheureusement, une récurrence de la maladie est très fréquente après résection chirurgicale et le réservoir confectionné par le chirurgien après colectomie totale pourra être le siège d'une inflammation appelée pouchite.

L'étude épidémiologique des MICI a apporté des informations importantes sur la physiopathologie de ces maladies qui s'articule autour de quatre acteurs majeurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et une réponse immunitaire dérégulée contre les éléments de la microflore intestinale. Les variations épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin observées dans le temps (incidence, prévalence) et dans l'espace suggèrent l'intervention de facteurs de risque environnementaux (comme le tabac, le mode de vie...). Les études chez les jumeaux et l'existence de formes familiales de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont souligné l'importance des facteurs de risque génétiques. Depuis la découverte de *NOD2/CARD15*, de nombreux gènes ont été associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, impliqués entre autres, dans la réponse immunitaire innée et l'élimination des bactéries (autophagie) débouchant sur de nouvelles hypothèses physiopathologiques dont l'élément clé est la microflore intestinale. Le rôle initiateur de la flore intestinale dans ces maladies a été fortement suspecté à partir des observations faites dans les modèles de colite expérimentale où la présence de la flore est indispensable pour le développement de l'inflammation. Un intérêt grandissant centré sur l'étude des communautés bactériennes comme source antigénique alimentant l'inflammation chronique au cours des MICI a vu le jour. Une dysbiose, i.e. un déséquilibre entre des bactéries « délétères » et « bénéfiques », a été évoquée et recherchée dans les MICI. A côté des agents pathogènes classiques, le microbiote intestinal pourrait porter une pathogénicité de deux façons : par l'expansion d'espèces « pro-inflammatoires » ou par la diminution de bactéries protectrices « anti-inflammatoires ». La complexité du microbiote suggère que ces deux mécanismes pourraient contribuer à l'inflammation intestinale chronique rencontrée au cours des MICI.

Ce déséquilibre suspecté est à l'origine d'essais thérapeutiques utilisant des probiotiques, « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». De nombreux travaux ont montré l'influence bénéfique de certaines souches probiotiques sur la flore intestinale entraînant ainsi une amélioration de la santé de l'hôte. La modulation de la microflore intestinale par des probiotiques représenterait une approche séduisante pour tenter de contrôler ces maladies et pourrait s'avérer être une approche plus physiologique et plus écologique que l'utilisation d'antibiotiques ou d'immunosuppresseurs. Les résultats des essais thérapeutiques utilisant des probiotiques au cours des maladies Inflammatoires chroniques de l'intestin seront commentés dans la dernière partie de cette thèse.

PARTIE 1 : Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

CHAPITRE 1 : Présentation clinique et diagnostique des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Introduction

Les Maladies Inflammatoires chroniques de l'Intestin (MICI) regroupent principalement deux affections : la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Ces deux affections semblables sur certains points, constituent deux entités distinctes sur les plans physiopathologique, clinique et thérapeutique.

Parfois, lorsque la découverte d'une MICI ne permet pas de trancher entre une MC et une RCH, on pose le diagnostic provisoire de Colite Indéterminée (10% des patients atteints de MICI).

Le mécanisme physiopathologique commun à la MC et la RCH est une inflammation de la muqueuse intestinale dont la ou les causes sont encore mystérieuses malgré les multiples recherches effectuées dans ce domaine. Si initialement les recherches se sont concentrées sur une origine infectieuse, au fil des ans, il est apparu qu'il s'agissait plus vraisemblablement d'une maladie multifactorielle : causes génétique notamment, immunologique, sans oublier les facteurs environnementaux.

Avec plus d'un cas déclaré par jour dans la Région Nord Pas-de-Calais, la morbidité de ces pathologies pose un réel problème de santé publique.

Elles sont classées parmi les affections de longue durée, prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie. (69)

I. Définitions

1.1 La Maladie de Crohn

La MC est définie comme une inflammation sténosante ulcéreuse d'un segment de l'intestin siégeant surtout au niveau de la partie terminale de l'iléon. C'est pourquoi, elle est également baptisée « iléite terminale ».

Cette pathologie n'est connue que depuis 1932. En effet la première description a été réalisée par Burill B. Crohn, Ginsburg et Oppenheimer. Leur description, célèbre, reste en grande partie actuelle : « Nous nous proposons de décrire dans ses détails anatomopathologiques et cliniques une maladie de l'iléon terminal, atteignant surtout les

adultes jeunes, caractérisée par une inflammation nécrosante et cicatrisante...qui conduit fréquemment à l'obstruction de l'intestin, associée à la formation de fistules. La maladie est caractérisée...par de la fièvre, de la diarrhée, de l'amaigrissement...La cause est inconnue. »(67)

Depuis, grâce à l'évolution de la médecine, on s'est aperçu que cette maladie pouvait également se localiser au niveau de l'estomac et de l'œsophage, l'intestin restant toutefois son site de prédilection.

Ainsi, la maladie de Crohn peut atteindre l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus. Enfin, l'existence de lésions anales oriente le diagnostic vers la MC alors que la présence de lésions rectales, beaucoup plus rares dans la MC, orienterait plutôt vers une rectocolite hémorragique.

Au cours de la MC, les lésions sont tantôt isolées, tantôt multiples et dans ce dernier cas, séparées par des zones saines. Ces caractéristiques lésionnelles sont particulières de la MC. (27) (67)

I.2 La Rectocolite Hémorragique

C'est une pathologie inflammatoire atteignant le rectum et le colon, se traduisant par un syndrome dysentérique et évoluant par poussées successives. La dénomination française a le triple avantage, par rapport à la dénomination anglo-saxonne (UC = Ulcerative Colitis), de préciser le siège de la maladie au rectum et au colon, d'en indiquer la nature inflammatoire et d'insister sur le symptôme le plus constant : les hémorragies. Elle n'implique pas pour autant que le colon est toujours atteint car il existe des lésions uniquement localisées au niveau du rectum appelées rectites hémorragiques et englobées dans le cadre de la rectocolite hémorragique. (51) (67)

II. Epidémiologie

La répartition des MICI est très inégale. A l'échelon mondial, elle est beaucoup plus fréquente dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud (à l'exception des populations blanches d'Australie, d'Afrique du Sud et de Nouvelle Zélande). Toutefois cette différence tend à se réduire au fil des ans. Cette inégalité de la répartition des MICI suggère que des facteurs ethniques et/ou géographiques influent sur leur fréquence.

La population blanche de souche européenne est la plus à risque quelque soit le pays. Au sein de cette population prédisposée, l'incidence des MICI dans la population juive est 2 à 5 fois plus forte en particulier chez les juifs Ashkénazes originaires d'Europe centrale. Cette prédisposition ethnique suggère l'existence d'une prédisposition génétique.

La fréquence des MICI est en progression depuis les dernières décennies. Les progrès techniques réalisés, notamment le développement de l'endoscopie, permettent de diagnostiquer un nombre croissant de patients atteints ; mais cela ne suffit pas à expliquer la progression de la maladie dans tous les pays depuis la seconde guerre mondiale. Le changement de mode de vie intervient probablement (voir facteurs d'environnement). (44)

En France, la fréquence de la maladie est difficile à apprécier. Le premier registre des maladies inflammatoires a été créé en 1988 dans le Nord (Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques du Tube Digestif EPIMAD). Ce type de registre se développe dans d'autres régions (Puy de Dôme, Bretagne, Midi-Pyrénées...)

L'incidence de la maladie de Crohn varie, selon les pays, de 1 à 10 nouveaux cas par an pour 100 000 adultes. Sa prévalence est estimée à 10–100 cas pour 100 000 personnes. (58)

Des facteurs environnementaux ont été identifiés. Le tabagisme semble avoir l'effet le plus marqué. Des études épidémiologiques ont clairement montré une incidence plus élevée de MC chez les fumeurs et ex-fumeurs que chez les non fumeurs. Par ailleurs, le tabac est associé à une évolution plus défavorable de la MC. Ce rôle néfaste du tabac dans la MC est opposé à celui observé au cours de la RCH, où le risque de développer la maladie est plus faible chez les fumeurs ; de même, il est possible que le tabac ait un effet « bénéfique » sur l'évolution de la RCH.

Le tabac semble être un facteur aggravant dans la MC et protecteur dans la RCH. (66)

III. Clinique

III.1 Symptômes digestifs

III.1.1 Présentation

Les 3 signes cliniques principaux sont les **douleurs abdominales**, la **diarrhée** parfois glaireuse et les **rectorragies**.

Le tableau clinique peut s'installer progressivement, en quelques semaines ou mois, avec des périodes d'amélioration spontanée suivies de rechutes lors de poussées évolutives ; plus rarement, de façon brutale (« coup de tonnerre dans un ciel serein ») en cas de colite aiguë grave. Des manifestations extra-digestives peuvent précéder les signes digestifs.

- *Les douleurs abdominales* sont d'intensité et de topographie variables. En cas de sténose serrée, le plus souvent iléale au cours de la MC, un syndrome de Koenig peut apparaître se manifestant par des douleurs abdominales intenses d'apparition rapide, au niveau de la zone rétrécie, correspondant à l'accumulation du contenu intestinal en amont de la sténose, puis apaisement soudain avec débâcle diarrhéique, correspondant au franchissement de l'obstacle.

La palpation abdominale est en général simplement douloureuse en regard des zones atteintes. L'existence d'un météorisme doit faire évoquer une poussée grave.

Un examen proctologique complet, au besoin sous anesthésie générale, est indispensable.

- *La diarrhée* est un signe clinique habituel, notamment dans la RCH, mais son absence ne doit pas éliminer le diagnostic de MICI. Lors d'atteintes plus étendues du tube digestif, la diarrhée est la règle : on parle de diarrhée chronique lorsqu'elle excède 15 jours.

Une asthénie, une anorexie et un amaigrissement rapide sont souvent associés. La fièvre est inhabituelle dans les formes modérée, mais peut être au premier plan en cas de poussée grave.

- *Les rectorragies*, plus fréquentes en cas de RCH, s'associent souvent à une diarrhée d'intensité variable, avec des selles nocturnes.

La présence de manifestations ano-périnéales (fissure, fistule anale ou abcès) oriente vers la MC (figure 1).

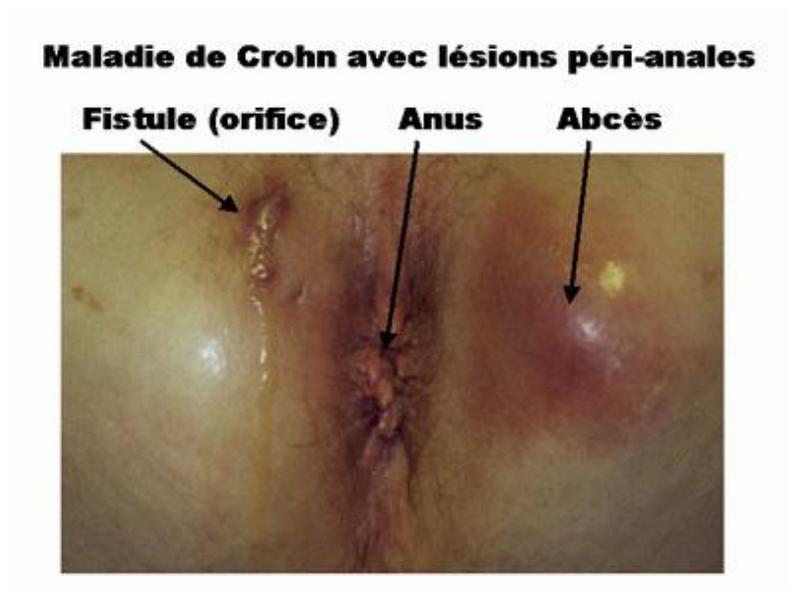


Figure 1 : d'après www.aihgel.free.fr/cours/diapos%20MICI.ppt

Il faut d'autre part rechercher l'existence de manifestations extra-digestives associées : fistules cutanées abdominales ou fistules entéro-vaginales.

Une aptose buccale peut être notée au cours de la MC. (13)

III.1.2 Evolution

- La sévérité d'une poussée de RCH est évaluée par le score clinico-biologique de Truelove et Witts. Ses critères, décrits en 1955 par l'équipe d'Oxford, sont toujours d'actualité pour identifier une forme grave de RCH. Ils sont recueillis à l'admission du patient et prennent en compte l'intensité des signes digestifs (nombre de selles par 24 heures et rectorragies) ainsi que le retentissement général (fièvre et tachycardie) et biologique (syndrome inflammatoire et anémie) de la poussée. Ces critères ont été adaptés en 1974 par la même équipe, en y ajoutant le taux d'albumine plasmatique. Les critères de Truelove et Witts modifiés définissent ainsi une poussée sévère de RCH par l'association d'un minimum de six selles par 24 heures et d'au moins un des éléments suivants : rectorragies importantes, température supérieure à 37°5, pulsations supérieures à 90 par minute, vitesse de sédimentation supérieure à 30mm

à la première heure, hémoglobine inférieure à 10g/dL et albuminémie inférieure à 35g/L (tableau 1). (4) (51)

critères	
Nombre de selles par 24h	> 5
Rectorragies	importantes
Température	≥ 37,8
Fréquence cardiaque	≥ 90/min
Taux d'hémoglobine	≤ 10,5 g/dL
Vitesse de sédimentation	≥ 30mm
Albuminémie	≤ 35 g/L

Tableau 1 : Critères de Truelove et Witts pour évaluer la sévérité d'une RCH.

La poussée sévère est définie par la présence du premier critère et d'au moins un des six autres.

- L'évolutivité d'une MC est évaluée par le score clinico-biologique de Best (tableau 2). Créé en 1971 par le National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) pour évaluer l'efficacité de la prednisone, de la sulfasalazine et de l'azathioprine dans le traitement de la MC, l'indice de Best est un score essentiellement clinique. Il est utilisé dans la majorité des grands essais cliniques. En pratique quotidienne, il pose le problème du recueil des données qui doit être fait sur 7 jours et nécessite une parfaite coopération du patient. (4) (27)

	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs Abdominales : • Absente = 0, Légères = 1, moyennes = 2, intenses = 3									2	
Bien-être général : • Bon = 0, Moyen = 2, Médiocre = 3, Mauvais = 4, Très mauvais = 5									2	
Autres manifestations :										
• Arthrites ou arthralgies									20	
• Iritis ou uvéite									20	
• Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
• Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
• Autre fistule intestinale									20	
• Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (Iopéramine ou opiacés) • Non = 0, Oui = 1									30	
Masse abdominale : • Absente = 0, Douteuse = 1, Certaine = 5									10	
Hématocrite* : • Homme : 47 - Hématocrite • Femme : 42 - Hématocrite									6	
Poids* : • $100 \times (1 - \text{Poids actuel} / \text{Poids théorique})$										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									total	

Tableau 2 : indice de Best pour évaluer l'évolutivité d'une Maladie de Crohn

Un indice de Best inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive, compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active, supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

III.2 Manifestations extra – digestives

III.2.1 Manifestations articulaires

Ce sont les manifestations extra–digestives des MICI les plus fréquentes, estimées entre 15 et 60% selon les séries. On distingue les atteintes périphériques et les atteintes axiales.

1) Le rhumatisme périphérique est le plus fréquent, survenant en moyenne chez 2 patients sur 10. Il survient en général quelques années après l'apparition des signes digestifs, au cours d'une poussée de la maladie, sous forme d'arthralgies voire d'oligoarthrite périphérique, concernant principalement les grosses articulations comme les genoux et les chevilles. La sévérité, l'étendue et l'évolution de l'atteinte périphérique sont le plus souvent corrélées à l'atteinte digestive, mais ce rhumatisme peut également évoluer pour son propre compte.

L'atteinte articulaire périphérique entraîne rarement une impotence fonctionnelle car elle est peu ou pas destructrice, mais les douleurs sont difficiles à soulager car peu sensibles aux antalgiques et moins sensibles aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que la plupart des autres rhumatismes inflammatoires. Les AINS doivent d'ailleurs être prescrits avec précaution dans la MC et la RCH car ils peuvent déclencher des poussées chez certains patients. En tout cas, ils ne doivent pas être prescrits chez des malades en poussée de MC ou de RCH.

2) Le rhumatisme axial peut se présenter sous la forme d'une sacro-illite isolée ou d'une spondylarthrite ankylosante (SPA).

La sacro-illite est une inflammation des articulations sacro-iliaques (situées entre le sacrum et les deux ailes iliaques du bassin). Elle peut être uni- ou bi-latérale et, est plus fréquente chez la femme. La sacro-illite entraîne l'apparition de douleurs dans les fesses qualifiées de douleurs à bascule car concernent tantôt le côté droit tantôt le côté gauche. L'atteinte de l'articulation sacro-iliaque est visible sur des clichés standards, sur la tomodensitométrie, ou par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à un stade précoce.

La SPA se manifeste par des douleurs inflammatoires du rachis et des vertèbres sacro-iliaques. Une atteinte des articulations thoraciques antérieures (sterno-claviculaires ou sterno-costales) est possible. Elle peut également être associée à une atteinte périphérique. L'évolution se fait sous forme de poussées avec enraidissement rachidien progressif et diminution de l'ampliation thoracique. De plus, l'évolution de la SPA est indépendante de l'évolution de la maladie digestive, évoluant ainsi pour son propre compte, parfois même malgré la guérison de la MICI.

A noter que, le rhumatisme axial, à l'inverse du rhumatisme périphérique, surviendrait avec prédilection chez les porteurs de l'antigène HLA B27. En effet, des analyses sanguines des malades atteints de cette arthropathie révèlent la présence d'un antigène appelé antigène d'histocompatibilité HLA-B27 (90% des cas de SPA, toutes SPA confondues). La présence de cet antigène HLA B27 ne semble pas avoir d'influence sur la sévérité des MICI.

III.2.2 Manifestations osseuses

Il s'agit d'une ostéoporose dont la fréquence est d'environ 30%. Elle résulte essentiellement de l'action des cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la résorption osseuse et des traitements corticoïdes qui diminuent la formation osseuse. Cette ostéoporose expose à un risque de fracture et de tassements vertébraux.

III.2.3 Manifestations cutanées

L'érythème noueux est la manifestation cutanée la plus fréquente (5 à 10% des cas). Il s'agit d'une éruption accompagnée de nodosités (petites tuméfactions dures) de coloration rouge plus ou moins foncé, douloureuses à la palpation, installées dans le derme ou l'épiderme. Le volume de ces nodosités peut aller de la taille d'un pois à celle d'une noix. L'érythème noueux se localise essentiellement aux membres inférieurs. Son évolution est corrélée à celle de la MICI.

Le *pyoderma gangrenosum* est beaucoup plus rare (1%). Il s'agit d'une dermatose neutrophilique ulcéralive d'évolution rapide, d'étiologie inconnue, chronique, très invalidante, survenant le plus souvent en association avec une maladie systémique, en particulier au cours d'entéropathies inflammatoires comme la RCH. Elle est caractérisée par la présence d'ulcérations irrégulières, rouge violacé, dont les bords sont creusés en clapiers purulents.

III.2.4 Manifestations oculaires

Survenant dans 2 à 4% des cas, il peut s'agir d'épisclérite (inflammation du tissu enveloppant la sclérotique plus communément appelée blanc de l'œil ; celle-ci se traduit par une rougeur diffuse qui envahit le blanc de l'œil à l'origine d'une dilatation des vaisseaux sanguins) ou d'uvéite antérieure (inflammation de l'uvée, membrane intermédiaire située entre la sclérotique et la rétine).

Une conjonctivite est également possible.

III.2.5 Manifestations hépato-biliaires

La complication la plus grave est la cholangite sclérosante primitive (CSP). Celle-ci est caractérisée par une inflammation, une fibrose et une destruction progressive des voies biliaires intra et extra-hépatiques.

Le risque principal est l'apparition d'une cirrhose pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypertension portale et le carcinome hépatocellulaire. En cas de suspicion de CSP, une cholangiographie rétrograde ou une cholangio-IRM doit être réalisée et le diagnostic doit être confirmé par la biopsie hépatique. Cette affection est souvent associée à la maladie de Crohn.

Les autres manifestations hépato-biliaires éventuellement associées à la RCH sont plus rares : stéatose, hépatite auto-immune ou médicamenteuse.

III.2.6 Manifestations thrombo-emboliques

Le risque de thrombose veineuse est accru, surtout en cours de poussée, pouvant nécessiter un traitement préventif par anticoagulants. (7) (13)

IV. Complications

IV.1 Complications au cours de la Maladie de Crohn

IV.1.1 Tableaux subaigus et chroniques (hors cancer)

- Obstruction intestinale (syndrome de Koenig, douleurs et vomissements chroniques) liée à la sténose inflammatoire et/ou cicatricielle d'un ou plusieurs segments intestinaux.
- Fistules : entéroentérales, entérocutanées, entérovésicales...
- Abscesses intra-abdominaux (psoas par exemple).
- Manifestations ano-périnéales invalidantes : fissures souvent multiples, abscesses récidivants, fistules complexes...
- Dénutrition, malabsorption, anémies inflammatoires et/ou carencielles.
- Manifestations extradiigestives sévères : *pyoderma gangrenosum*, uvéites.
- Maladies associées évoluant pour leur propre compte : pelvispondylite rhumatoïdale, cholangite sclérosante.
- Complications vasculaires : thromboses veineuses, plus rarement artérielles.
- Chez l'enfant et l'adolescent, retard de croissance, retard pubertaire.

IV.1.2 Les cancers

Au cours de la MC colique étendue, existe un sur-risque de transformation néoplasique (dysplasie de bas puis de haut grade puis cancer) apparaissant 7 à 10 ans après le diagnostic, ou d'emblée en cas de cholangite associée. La détection de ces lésions par coloscopies (avec chromoendoscopie) doit être proposée au patient selon un rythme recommandé par le spécialiste.

Dans les atteintes très anciennes de l'intestin grêle, il a un risque important d'adénocarcinome qui peut se développer au sein des lésions inflammatoires (le diagnostic est difficile et donc souvent tardif). Les patients atteints de cholangite sclérosante ont un risque accru de cholangiocarcinome.

IV.1.3 Tableaux aigus (moins fréquents)

- Occlusion, le plus souvent liée à la sténose inflammatoire et/ou cicatricielle d'un segment intestinal.
- Péritonite localisée (abscesses, plastron) ou généralisée par perforation.
- Appendicite aiguë.
- Hémorragies digestives parfois sévères.
- Abscesses de la région ano-périnéale.

Ces complications sont des urgences thérapeutiques : le patient doit être adressé en service hospitalier, si possible spécialisé.

Le contexte d'urgence peut imposer des gestes chirurgicaux : drainage d'abscesses, traitement des occlusions, des péritonites...).

IV.2 Complications au cours de la Rectocolite Hémorragique

La RCH peut évoluer vers deux formes de complications principales :

IV.2.1 La colite aiguë grave

Elle se caractérise par un nombre élevé de selles sanglantes (supérieur à 6/jour), le plus souvent associé à :

- des signes généraux (amaigrissement, fièvre),
- une anémie et un syndrome inflammatoire.

La suspicion de colite aiguë grave est une urgence thérapeutique : le patient doit être adressé en service hospitalier, si possible spécialisé.

En effet, les risques à court terme sont la colectasie, la perforation colique, et plus rarement l'hémorragie grave, qui peuvent imposer des gestes chirurgicaux.

IV.2.2 Le cancer du côlon

L'augmentation du risque de cancérisation du côlon est reconnue, surtout en cas de forme étendue. Il s'agit d'un risque à long terme, l'augmentation du risque apparaissant 7 à 10 ans après le diagnostic de RCH, et d'emblée en cas de cholangite sclérosante associée. La dysplasie précancéreuse doit être détectée par des coloscopies selon un rythme recommandé par le spécialiste. (33)

V. Examens diagnostiques

V.1 Examens biologiques

Un certain nombre d'examens doivent être réalisés dès la prise en charge puis lors des poussées :

- Hémogramme,
- VS,
- électrophorèse des protéines sériques,
- CRP,
- le dosage de l'albuminémie évalue l'état nutritionnel,
- la présence d'auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles,
- une coproculture et un examen parasitologique des selles sont réalisés à la recherche d'une cause infectieuse (diagnostic différentiel).

V.2 Endoscopie

La coloscopie totale sous anesthésie générale permet un diagnostic topographique des lésions et la recherche des signes de gravité (ulcérations étendues creusantes, décollement muqueux avec mise à nu de la musculuse).

Des lésions continues à partir du rectum orientent vers une RCH.

Des lésions discontinues avec atteinte iléale sont en faveur d'une MC.

Des biopsies multiples en muqueuse pathologique et saine sont pratiquées pour confirmer le diagnostic de MICI et son type (MC ou RCH).

V.3 Radiologie

L'abdomen sans préparation (ASP) peut mettre en évidence une colectasie en cas de poussée grave.

Le transit baryté du grêle permet de rechercher une atteinte intestinale avec des images de sténose ou des fistules au cours de la MC.

La tomodensitométrie abdo-périnéale et l'IRM sont utiles en cas de suspicion de collection profonde. L'IRM pelvienne est également un très bon examen pour l'étude des fistules ano-périnéales dans la MC. (6)

VI. Diagnostic différentiel

VI.1 Colites infectieuses

Certaines colites infectieuses peuvent mimer une poussée de MICI. Parmi les agents infectieux responsables de ces colites les plus fréquents sont : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* et *Clostridium difficile*.

Plus rarement, les agents sexuellement transmissibles peuvent également être responsables : *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, VIH, cytomégalovirus.

En cas d'iléite terminale, une yersiniose doit être discutée.

Enfin, l'existence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire ne doit pas faire oublier la possibilité d'une localisation digestive de tuberculose. (39)

VI.2 Causes médicamenteuses

Les AINS, les antibiotiques et les sels d'or peuvent provoquer des lésions comparables à celles observées au cours des MICI.

La prise d'AINS peut « déclencher » une première poussée d'une authentique MICI latente, ou provoquer une récurrence en cas de maladie déjà connue, d'où la difficulté d'établir un traitement pour les atteintes articulaires associées.

VI.3 Autres causes

Bien que plus rares, on retiendra les colites ischémiques, la diverticulite sigmoïdienne, les complications de la radiothérapie et les localisations digestives de lymphome. (39)

VII. Anatomopathologie

L'examen macroscopique d'une pièce de résection permet de poser le diagnostic différentiel entre MC et RCH dans 90% des cas.

VII.1 Maladie de Crohn

VII.1.1 Macroscopie

Comme il a été dit précédemment, tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, peuvent être atteints lors de la maladie de Crohn.

Il existe cependant des localisations préférentielles : iléon et colon (40 à 50% des cas), atteinte ano-périnéale (20 à 100% des cas selon les études). Le rectum est bien souvent indemne (figure 2).

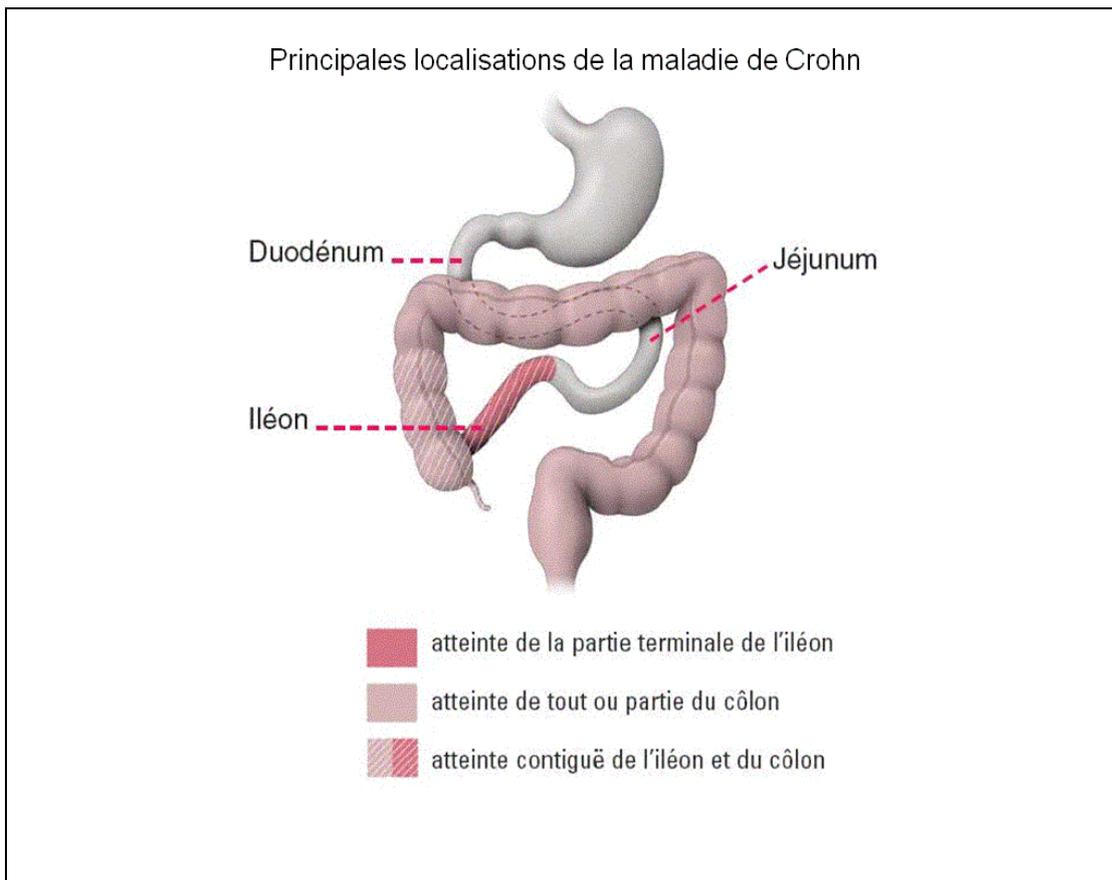


Figure 2 : d'après la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)

http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/08-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

La description des lésions est importante pour aider dans la distinction des différentes formes cliniques de MC.

Un épaissement pariétal pouvant toucher toute l'épaisseur de la paroi est présent dans les formes sténosantes.

Dans les formes perforantes, les fistules ou abcès sont plus fréquents et provoquent parfois des adhérences pariétales.

Dans les formes inflammatoires, les lésions muqueuses prédominent.

Les lésions macroscopiques sont présentes tant au niveau de la muqueuse qu'au niveau de la séreuse de la paroi intestinale.

L'élément le plus caractéristique qui permettra de faire le diagnostic différentiel par rapport à la RCH est la présence de zones saines entre des territoires de paroi malades. La longueur des segments atteints est variable. (26) (27)

VII.1.2 Microscopie

Sur biopsie, plusieurs éléments sont à observer :

1) le granulome tuberculoïde ou épithélioïde est un élément essentiel au diagnostic mais pas toujours présent (60% des cas avant traitement). Il est défini par l'association d'un amas d'au moins cinq cellules épithélioïdes, de lymphocytes avec ou sans cellules géantes. L'apparition d'un granulome épithélioïde traduit généralement l'induction d'un phénomène d'hypersensibilité retardée de type IV (Figure 3) ;

2) la présence d'intervalles sains est aussi un critère essentiel pour poser le diagnostic de MC ;

3) l'existence d'une inflammation pluri – focale. (26)

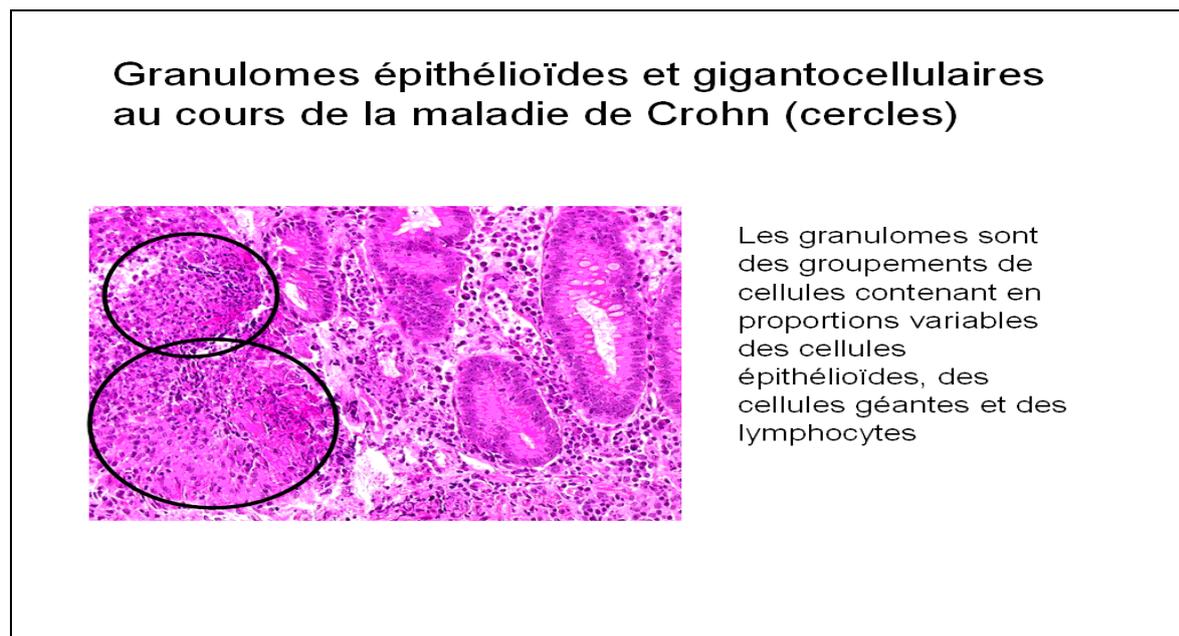


Figure 3 : d'après la SNFGE

http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/08-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

VII.2 La Rectocolite Hémorragique

VII.2.1 Macroscopie

La RCH atteint presque constamment le rectum, et remonte plus ou moins haut sur le colon, d'un seul tenant, sans intervalle de muqueuse saine.

La muqueuse a un aspect granité, fragile, « pleurant le sang », associée à des ulcérations plus ou moins creusantes et étendues, mettant parfois la musculature à nu dans les formes graves (figures 4 et 5). (26) (51)

Lésions endoscopiques au cours de la rectocolite hémorragique
Ulcérations profondes (flèche) mettant à nu la musculature

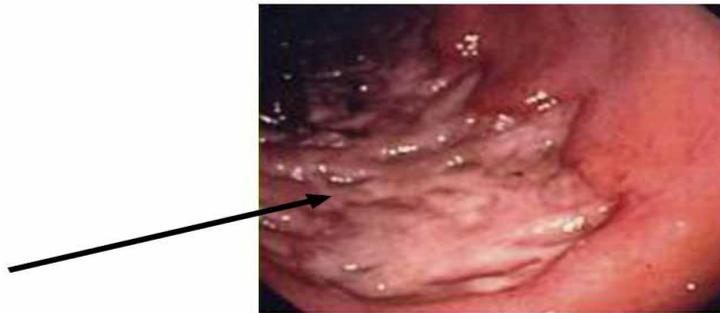


Figure 4 : d'après la SNFGE

http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

Aspect de la muqueuse rectocolique vue par coloscopie
chez un malade atteint de rectocolite
hémorragique en poussée



Figure 5 : d'après la SNFGE

http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

VII.2.2 Microscopie

On observe un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, mastocytes, polynucléaires, macrophages) prédominant au niveau de la muqueuse ; la sous muqueuse et la séreuse sont normales (figure 6). (26)

Anomalies histologiques au cours de la rectocolite hémorragique
Importantes déformations glandulaires (flèches noires)
et infiltrat cellulaire du chorion (flèche bleue)

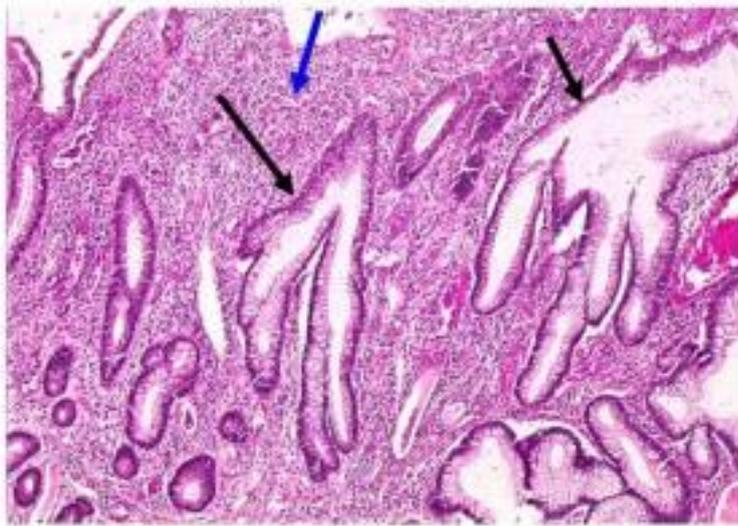


Figure 6 : d'après la SNFGE

http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/abrege/PDF/CDU_8_item_118.pdf

VII.3 Tableau comparatif

	Maladie de Crohn	RCH
<i>Présence de lésions inflammatoires de l'oesophage à l'iléon terminal</i>	Des lésions inflammatoires nettes ¹ (surtout ulcérées et/ou comportant des granulomes), sont spécifiques de MC (sauf iléite terminale modérée sur quelques cm)	Iléite terminale modérée sur quelques cm, dite iléite de reflux, seule possible
<i>Lésions ano-périnéales</i>	Ulcérations canalaire anales, pseudomarisques ulcérées, fissures multiples, abcès/fistules complexes, quasi-spécifiques de MC	Fissures postérieures et abcès/fistules simples seules admises
<i>Topographie et distribution des lésions coliques</i>	Lésions typiquement : – segmentaires et multifocales – discontinues, c'est-à-dire ménageant des plages muqueuses macroscopiques ou microscopiques saines	- Lésions typiquement homogènes et continues depuis le haut du canal anal jusqu'à la limite d'amont des lésions, souvent abrupte - Possible foyer lésionnel péri-appendiculaire en cas de RCH gauche
<i>Type des lésions Macroscopiques</i>	- Ulcérations aphtoïdes plutôt observées au cours de la MC - Rails longitudinaux évocateurs de MC	- Aspect inflammatoire continu de la muqueuse, parsemé d'ulcérations de profondeur variée en cas d'atteinte plus sévère
<i>Type des lésions Microscopiques</i>	- Mucosécrétion en général conservée, au moins en certains endroits des territoires lésés - Fissures en zigzag évocatrices de maladie de Crohn - Granulomes épithélioïdes complets ² (sauf granulomes à corps étrangers) spécifiques de maladie de Crohn	- Forte déplétion en mucus - Diminution de la densité des cryptes - Surface muqueuse villeuse

¹ Sauf lésions attribuables à une autre cause (exemple : gastrites et ulcérations gastro-duodénales compliquant une infection à *Helicobacter pylori*).

² En un point quelconque du tube digestif (y compris en territoire macroscopiquement sain et dans la région ano-périnéale).

Tableau 3 : Principaux éléments permettant de différencier une RCH d'une atteinte colique de MC à partir des lésions intestinales (d'après la SNFGE)

CHAPITRE 2 : Prise en charge thérapeutique des MICI

Objectifs

La prise en charge thérapeutique des MICI consiste à :

- traiter les poussées et prévenir les rechutes,
- prévenir, détecter et traiter précocement les complications de la maladie et des traitements,
- assurer la prise en charge psychologique,
- éduquer le patient et/ou les proches,
- améliorer la qualité de vie.

I. Traitement médical

Il n'existe pas de traitement médical curatif de la MC et de la RCH, mais les traitements actuels obtiennent de plus en plus souvent, de façon suspensive, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

I.1 Les dérivés salicylés

Les dérivés de l'acide aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de très nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales, MC et RCH. Leurs noms commerciaux et dosages sont indiqués sur le tableau 4.

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
<i>Sulfasalazine</i> (5-ASA + Sulfapyridine)	Salazopyrine®	500mg comprimé
<i>Mésalazine</i> (5-ASA)	Pentasa®	250mg et 500mg comprimé 1g granulé 1g suppositoire Solution pour lavement à 1 g
	Rowasa®	250mg et 500mg comprimé 500mg suppositoire
	Fivasa®	400mg et 800mg comprimé 500mg suppositoire
<i>Olsalazine</i> (2x 5-ASA)	Dipentum®	250mg et 500mg gélule

Tableau 4 : Les dérivés salicylés utilisés dans le traitement des MICI

1.1.1 Modes d'action

Les aminosalicylés exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques. Ils n'ont aucun lien avec les corticoïdes, ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés pour les douleurs et les rhumatismes. Ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique.

Le 5-ASA possède une action inhibitrice sur la 5-lipoxygénase, donc sur la production de leucotriènes, des propriétés antioxydantes, ainsi qu'une inhibition du facteur nucléaire transcriptionnel NF- κ B. L'activation du PPAR- γ pourrait être déterminante pour son action anti-inflammatoire et de prévention de la carcinogenèse colique.

1.1.2 Indications

➤ RCH - Traitement des poussées

Les aminosalicylés sont actifs dans les poussées d'intensité faible à modérée de rectocolite hémorragique, par voie orale à la dose de 2 à 4 g par jour pendant 1 à 2 mois.

Sous forme de suppositoires (1 à 3 suppositoires par jour), ils sont actifs en cas d'atteintes limitées au rectum.

Sous forme de lavement (1 à 2 lavements par jour), ils sont actifs en cas d'atteintes du rectum ou de la partie gauche du côlon (côlon sigmoïde et côlon gauche) ne dépassant pas l'angle colique gauche.

Il est souvent utile d'associer des traitements par voie orale et par voie rectale.

Les aminosalicylés ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie.

➤ RCH - Prévention des rechutes

Par voie orale, par suppositoires ou lavements, les aminosalicylés sont efficaces pour diminuer le risque de rechute de la RCH. Le traitement doit être pris de façon régulière et à dose adéquate (variable d'un patient à l'autre).

Il est aussi probable que ce traitement diminue le risque de cancer du côlon au cours de la RCH.

➤ Maladie de Crohn - Traitement des poussées

Les dérivés de l'acide amino-salicylique sont modérément actifs dans les poussées d'intensité faible à modérée de la maladie de Crohn, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et sur le côlon.

Ils sont prescrits par voie orale à la dose de 4 g par jour pendant 1 à 2 mois.

Les dérivés de l'acide amino-salicylique ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité.

➤ Maladie de Crohn - Prévention des rechutes

Les aminosalicylés diminuent légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale pour la maladie de Crohn. La durée du traitement peut être prolongée sur de nombreuses années.

Malgré un effet modeste dans la MC, les aminosalicylés restent largement prescrits dans cette situation en raison de la crainte justifiée d'entreprendre une corticothérapie à forte dose.

1.1.3 Effets secondaires potentiels

Les aminosalicylés sont le plus souvent très bien tolérés. Cependant, comme tous médicaments, ils sont susceptibles de provoquer des effets secondaires : maux de tête, nausées, vomissements (généralement en début de traitement et disparaissant par la suite), perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude et diarrhée. Cette dernière est plus fréquemment observée avec le Dipentum® et peut être diminuée en prenant ce médicament au cours du repas.

Exceptionnellement des allergies sont possibles avec par exemple : fièvre, pancréatite aiguë, hépatite, myocardite, pneumopathies.

De rares cas d'insuffisances rénales ont été rapportés (risque inférieur à 1/500); aussi une surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (au moins deux fois par an) et une recherche de protéines dans les urines sont recommandées.

Par voie rectale on peut aussi parfois observer des réactions d'intolérance locales : difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, démangeaisons, douleurs anales.

Cas particuliers de la Salazopyrine® :

La Salazopyrine® a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulfapyridine) en plus du 5-ASA.

Certains sont liés à la dose, d'autres (allergiques) ne le sont pas :

1. Liés à la posologie: perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration brune ou orangée des urines.

2. Non liés à la posologie (allergiques) : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, leucopénie et thrombopénie.

On peut aussi observer une diminution du nombre des spermatozoïdes, responsable d'une baisse de la fertilité chez l'homme, régressive à l'arrêt du traitement.

La Salazopyrine® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et de déficit en une enzyme, la Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PD).

1.2 Les corticoïdes

Les corticoïdes restent le traitement principal et le plus efficace pour induire une rémission dans les MICI, aussi bien dans la MC que dans la RCH. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée.

Ils ont cependant des inconvénients : ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou mois, en raison de leurs effets indésirables, de plus, quand on diminue les doses certains patients rechutent (on dit qu'ils

sont corticodépendants). Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement.

Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (voie intramusculaire ou intraveineuse), par exemple le Solumédrol® ou le Célestène®.

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®), de lavements (Betnesol® ou lavements reconstitués de Solupred®) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred®).

1.2.1 Posologie

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de quelques semaines avec 40 à 60 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose, en faisant des "paliers" de 10 ou 5 mg, chaque semaine.

Il ne faut pas interrompre un traitement corticoïde brutalement pour deux raisons :

- 1) cela favorise les rechutes de la maladie ;
- 2) il existe un risque dû au sevrage des corticoïdes.

1.2.2 Effets secondaires

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents et ce d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps, à des posologies élevées.

Certains effets secondaires, comme les modifications du visage ou de la silhouette sont plus gênants que graves (gonflement du visage et augmentation du duvet ou de la pilosité) ; d'autres, comme les atteintes osseuses, la cataracte ou le retard de croissance chez l'enfant peuvent être plus sévères et justifient une surveillance particulière et une modification du traitement en cas d'apparition.

Le tableau 5 ci-après dresse la liste de principaux effets secondaires.

Effets secondaires	Commentaires
Diabète	Principalement chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète.
Hypertension artérielle, rétention hydrosodée et perte potassique.	Surtout chez les patients prédisposés.
Modifications morphologiques et cutanées - Prise de poids, oedème du visage et “nuque de bison” - Acné -Vergetures, fragilité de la peau, mauvaise cicatrisation des plaies	Secondaires à la stimulation de l’appétit, à une redistribution et à une accumulation de la graisse du corps, ils sont complètement réversibles en quelques semaines ou mois à l’arrêt du traitement et ne sont pratiquement pas influencés par le régime sans sel.
Effets osseux - Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou tassements vertébraux - Ostéonécrose : destruction d’une articulation - Retard de croissance ou de maturation de l’os chez l’enfant	Egalement favorisée par la maladie, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Son dépistage se fait en mesurant la densité de l’os par une densitométrie osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible (supplémentation en vitamine D et calcium).
Effets oculaires - Cataracte, glaucome	Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.
Troubles psychiques - Nervosité, insomnie, euphorie, boulimie - Très rarement : délire, hallucinations	- Fréquents, souvent gênants, mais réversibles à l’arrêt du traitement (conseiller la prise le matin) - Imposent la diminution rapide des doses et sont parfois le fait d’une maladie psychiatrique préexistante.
Fréquence accrue des infections notamment candidoses, zona, herpes	Bien que rares, elles sont dues à une immunodépression induite par les corticoïdes
Insuffisance de la glande surrénale à l’arrêt du traitement	Marquée par une fatigue, des douleurs abdominales ou musculaires. Cette complication survient à l’arrêt du traitement, surtout s’il est brutal. La prise de corticoïdes met la glande surrénale au repos ; aussi faut-il vérifier que cette dernière reprend son fonctionnement normal à l’arrêt du traitement. Ceci peut être contrôlé par la réalisation du “test au synacthène®”.

Tableau 5 : Les effets indésirables des corticoïdes

1.2.3 Cas particulier du budésonide (Entocort®, Budenofalk®)

Il s’agit d’un médicament de la famille des corticoïdes qui a une action intestinale essentiellement locale. En effet, il ne diffuse que faiblement dans la circulation sanguine et a donc moins d’effets secondaires que les autres corticoïdes.

Il se présente sous forme de gélules à 3 mg. Chaque gélule contient des granules qui résistent à la digestion par l’estomac (granules gastrorésistants). Les gélules sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la terminaison de l’intestin grêle (iléon) et de la partie initiale du gros intestin (côlon ascendant ou côlon droit).

La posologie employée le plus souvent est de 3 gélules (soit 9 mg) en une prise le matin. Les gélules doivent être avalées avec un peu d’eau et ne doivent pas être ouvertes ou mâchées. Le budésonide est souvent efficace dans les poussées de la maladie de Crohn d’intensité légère ou modérée, affectant la fin de l’intestin grêle et/ou la partie initiale du gros intestin.

Le traitement ne doit pas être arrêté brusquement mais au contraire progressivement diminué.

Les effets indésirables observés avec le budésonide sont identiques à ceux observés avec les autres corticoïdes. Cependant, même avec des traitements prolongés, ils sont deux fois moins fréquents et moins prononcés du fait du faible passage du produit dans le sang, ce qui en fait un corticoïde bien toléré.

1.3 Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont prescrits pour des formes résistantes de MC et de RCH.

1.3.1 Azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinethol®)

1.3.1.1 Mode d'action – indications

L'azathioprine (AZA) et son métabolite, le 6-mercaptopurine (6MP) (l'azathioprine est métabolisé en 6MP dans l'organisme) agissent en inhibant la synthèse des acides nucléiques au cours de la prolifération des cellules de l'inflammation.

Ils sont actifs dans la MC et la RCH et sont habituellement réservés aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères...).

1.3.1.2 Posologie

La posologie est adaptée au poids de la personne et est habituellement de 2 à 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et de 1 à 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité ou la tolérance hématologique et hépatique.

Le délai d'action de ces médicaments est souvent lent, en moyenne 3 mois, parfois davantage ; ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 50 à 70 % des cas.

1.3.1.3 Suivi médical et effets indésirables

Ces molécules imposent une surveillance :

- hématologique : ils entraînent une baisse des globules blancs (c'est ainsi qu'ils agissent) et plus rarement des plaquettes et des globules rouges, d'où une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) toutes les semaines pendant le premier mois puis tous les mois jusqu'à ce que la posologie qui convient ait été trouvée et que des taux stables de globules blancs aient été obtenus. Par la suite, une leucopénie reste toujours possible, même après plusieurs années de traitement, ce qui justifie le maintien de la surveillance de NFS tous les 3 mois

- hépatique : dosage des enzymes hépatiques (transaminases, gamma-GT) avant le traitement, tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois. En effet, une toxicité pour le foie est possible (1-3% des cas) et ne donne le plus souvent aucun symptôme. (43) (69)

1.3.2 Méthotrexate (MTX) Méthotrexate[®], Ledertrexate[®], Novatrex[®]

1.3.2.1 Modes d'action

A forte dose, le MTX est utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses pour ses effets anti-prolifératifs (il agit notamment par inhibition de la dihydrofolate réductase, enzyme indispensable au métabolisme de l'acide folique). A faible dose (5 à 25 mg/semaine), il est utilisé pour ses effets anti-inflammatoires, liés à une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8) et une stimulation de la libération d'adénosine qui intervient comme un inhibiteur de l'inflammation.

1.3.2.1 Indications – efficacité

Le MTX est indiqué en cas d'échec ou d'intolérance de l'AZA ou du 6MP. Son efficacité dans la MC est bien démontrée mais pas dans la RCH où elle est moins bien établie.

La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré. Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas.

1.3.2.2 Mode d'administration – posologie

Le MTX se présente sous une forme injectable administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La dose prescrite est en général d'une injection de 25 mg une fois par semaine; elle peut par la suite être diminuée à 20 ou 15 mg/semaine.

La voie orale semble moins efficace, peut être du fait d'une mauvaise absorption et est moins souvent utilisée. Les posologies sont les mêmes avec une prise par semaine.

On conseille d'associer un traitement oral par l'acide folique sauf le jour de l'injection de MTX, afin d'essayer d'améliorer la tolérance et compenser l'action anti-folique du MTX.

1.3.2.3 Effets indésirables – suivi médical

Le MTX peut entraîner des malformations fœtales ; aussi la grossesse est formellement contre indiquée et une contraception sans faille est indispensable. A l'arrêt du MTX, une grossesse peut être envisagée sans risque après 3 mois. Pour l'homme il est aussi recommandé de s'abstenir de procréer pendant la prise du médicament (et pendant 4 mois après son arrêt).

Le MTX peut entraîner une leucopénie, une thrombopénie et plus rarement une diminution des hématies. On surveille donc la NFS pendant toute la durée du traitement.

Enfin, il peut également entraîner des anomalies du foie, ainsi des mesures régulières des transaminases et gamma-GT sont réalisées au même rythme que les NFS.

Comme tout médicament le MTX peut ne pas être toléré par certains sujets du fait d'une allergie. Cette dernière peut se manifester par une éruption cutanée ou de la fièvre.

Certains patients ressentent des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements ; le médecin doit alors faire la part entre une intolérance au médicament (ce qui peut nécessiter d'adapter sa dose) et les signes de la maladie inflammatoire de l'intestin ou d'une autre affection intercurrente comme une gastroentérite passagère.

Une sensibilité inhabituelle au soleil est possible et, si c'est le cas, une protection est nécessaire.

L'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit être signalée au médecin car elle peut témoigner d'une dose trop forte.

1.3.3. Ciclosporine Sandimum® Néoral®

1.3.3.1 Indication – efficacité

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement utilisé chez les patients ayant une transplantation d'organe. Il est aussi employé dans des poussées sévères de RCH, plus rarement de MC en cas de résistance ou de contre indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence. Le traitement nécessite une prise régulière et une surveillance très précise. L'efficacité de la ciclosporine, bien établie dans la RCH, est voisine de 70 à 80 %. Elle est moins bien démontrée dans la MC, au cours de laquelle elle n'est utilisée que dans des cas rares ou les autres traitements ont échoué.

1.3.3.2 Modalité d'utilisation

Le traitement est le plus souvent administré pendant quelques jours par perfusion intraveineuse continue, en hospitalisation. Par la suite, il est prescrit par voie orale (Néoral®).

La ciclosporine doit être prise à heure fixe, le matin et le soir. La durée du traitement est de quelques mois, la ciclosporine n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère. On utilise souvent ensuite un autre immunosuppresseur dont l'action est plus lente (par exemple l'Imurel®), pour maintenir le résultat.

1.3.3.3 Effets indésirables – suivi médical

Des effets secondaires sont assez fréquents et nécessitent un suivi avec consultations et dosages sanguins réguliers tout au long du traitement. Les risques les plus fréquents sont l'hypertension artérielle, des sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements, une augmentation du duvet ou de la pilosité (cet effet est complètement réversible), un épaissement des gencives. Des crises d'épilepsie peuvent survenir en cas de surdosage.

Le risque d'insuffisance rénale justifie une surveillance régulière du dosage de la créatinine sanguine et une adaptation des doses si l'anomalie est discrète. Ce risque justifie de ne pas prolonger le traitement.

Le risque d'infection est aussi accru, surtout si le médicament est associé à la corticothérapie ou à l'Imurel® (ce qui est souvent nécessaire).

Il peut être nécessaire d'associer un traitement préventif de certaines infections, notamment pulmonaires (Bactrim® ou aérosols).

Le dosage de la ciclosporine dans le sang aide à équilibrer le traitement, afin de donner suffisamment de médicament mais aussi de ne pas dépasser la dose nécessaire.

1.3.4 Anticorps anti-TNF- α : Infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®)

1.3.4.1 Mode d'action – indication

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti- TNF- α d'origine murine partiellement humanisé. L'Infliximab® neutralise l'effet cytotoxique et pro-inflammatoire du TNF- α en se liant à lui avec une forte affinité.

Au cours de la maladie de Crohn, ce traitement a démontré son efficacité et a obtenu une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) en France dès 2000, dans 2 situations :

- les poussées sévères et non contrôlées, malgré l'utilisation des corticoïdes et d'un immunosuppresseur (ou en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).
- les fistules compliquant cette maladie lorsque les traitements habituels (antibiotiques, chirurgie, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants.

A la suite de nouvelles études, un traitement d'entretien par des perfusions régulières a également été autorisé lorsque les traitements habituels (il s'agit dans ce cas surtout des immunosuppresseurs) sont insuffisants pour stabiliser la maladie.

1.3.4.2 Mode d'administration – posologie

Le traitement par Rémicade® doit être administré à l'hôpital. Il s'agit d'une perfusion intraveineuse de 2 heures; la durée de perfusion est parfois allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent. Une surveillance est nécessaire à l'hôpital pendant 2 heures après la fin de la perfusion.

Immédiatement avant la perfusion, pour en améliorer la tolérance, il peut être nécessaire d'injecter des produits diminuant les phénomènes allergiques (corticoïdes, anti-histaminiques).

Il existe en pratique 4 modalités d'utilisation du produit, selon les circonstances :

- Perfusion unique, en cas de poussée sévère,
- Trois perfusions, espacées de 2 puis de 4 semaines (perfusions aux semaines 0, 2 et 6) en cas de poussée sévère ou en cas de fistule,
- Perfusions administrées de façon épisodique, lorsque surviennent des rechutes,

- Perfusions régulières, toutes les 8 semaines ou même plus souvent, si des rechutes surviennent avant ce délai.

La posologie recommandée est ajustée au poids corporel (5 mg/kg). En cas de diminution d'efficacité, elle peut être augmentée (10 mg/kg généralement).

1.3.4.3 Précautions d'emploi

Avant de débiter le traitement par l'infliximab, le médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans un cas qui contre-indique son emploi ou qui nécessite des précautions particulières:

- Complication infectieuse, surtout pour la maladie de Crohn (abcès) ;
- Infection latente, en particulier une tuberculose passée inaperçue (interrogation sur l'existence de cas dans l'entourage, vérification de la vaccination par le BCG, réalisation du test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) et d'une radiographie pulmonaire ; d'autres examens seront parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute. On vérifie également systématiquement les tests sanguins à la recherche d'une infection par le virus de l'hépatite B et du SIDA ;
- Insuffisance cardiaque sévère ;
- Antécédents de cancer ou de maladie neurologique (névrite optique, sclérose en plaque).

1.3.4.4 Effets indésirables – suivi médical

Allergie au médicament : Les manifestations d'allergie (moins de 5% des cas au cours des études) surviennent le plus souvent en cours de perfusion du produit, ce qui justifie l'hospitalisation ainsi que la surveillance qui suit la perfusion. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'un malaise, d'une fièvre, d'une éruption sur la peau, d'un gonflement du visage ou d'une baisse de la pression artérielle. Si la réaction allergique n'est pas trop forte, on peut simplement ralentir la perfusion ; sinon il faut l'interrompre et administrer un traitement anti-allergique. Dans certain cas, on pourra tenter de reprendre le traitement en prenant des précautions renforcées. Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée (habituellement quelques jours après la perfusion) : fièvre, douleurs articulaires et/ou musculaires.

Infection : l'infliximab agit en diminuant l'action du TNF qui favorise l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes. On a cependant remarqué une augmentation du risque de réactivation de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de tuberculose sévère, parfois mortelle ont été rapportés. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique, ce risque a diminué, les personnes menacées par cette infection étant mieux identifiées et préalablement traitées. D'autres infections ont été observées, comme des pneumonies ou des infections dues à des agents infectieux rares mais les cas sont très peu

nombreux et le rôle du médicament n'est peut être pas exclusif (la maladie elle-même et les autres traitements associés peuvent aussi intervenir). Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés.

Autres effets secondaires : Des cas de syndrome lupique, sans atteinte d'organes importants, ont été observés. D'autres effets secondaires ont été signalés, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité du médicament dans leur survenue reste encore incertaine. On a ainsi observé des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, de très rares cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins ou de maladies neurologiques démyélinisantes.

Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par l'infliximab mais le nombre de cas n'était pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes) ne peut être écarté, mais s'il existe il est alors très faible.

L'infliximab ne semble pas avoir d'effet sur la fertilité et sur la grossesse; les données actuelles restent cependant encore limitées. (69)

1.4 Les antibiotiques

Il n'y a pas d'indication à un traitement antibiotique dans les MC et RCH non compliqués.

L'antibiothérapie fait partie du traitement des abcès dans la maladie de Crohn. Les lésions suppuratives chroniques ano-périnéales peuvent nécessiter l'utilisation parfois prolongée d'une antibiothérapie (*métronidazole, quinolone*).

1.5 Traitement chirurgical

Au cours de la RCH, le traitement chirurgical est indiqué en cas de formes sévères après échec du traitement médical, de formes chroniques invalidantes, de complications graves. L'intervention habituelle consiste en une coloprotectomie totale avec rétablissement de la continuité par anastomose iléo-anale ou iléo-rectale, permettant ainsi la guérison de la maladie. Une colectomie totale avec conservation du rectum est possible, mais une surveillance du rectum restant est indispensable.

Dans la MC, le recours à un traitement chirurgical doit être mûrement réfléchi du fait des complications engendrées par un grêle trop court (notamment troubles de l'absorption). Comme pour la RCH, le traitement chirurgical est réservé le plus souvent aux malades résistants au traitement médical. Il s'agit alors le plus souvent 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 (une stomie digestive est la mise de l'intestin à la peau de manière temporaire ou définitive pour l'évacuation des gaz et des selles, qui se fera dans une poche de recueil). Les suites opératoires sont souvent délicates du fait de la maladie par

elle-même, de l'état nutritionnel et des traitements utilisés (corticothérapie, immunosuppresseurs...)

Le contexte d'urgence peut imposer des gestes chirurgicaux : drainage d'abcès, traitement des occlusions, des péritonites...

Contrairement à la RCH, le risque de récurrence de la maladie Crohn après intervention est conséquent. De nombreuses études ont cherché à apprécier les facteurs responsables de récurrences mais l'accord est loin d'être fait :

Les récurrences dépendent du siège de l'atteinte initiale, elles sont plus fréquentes pour les atteintes iléo-coliques, elles diminuent pour les atteintes iléales puis coliques, si la lésion est étendue sur plus de 30 cm, les chances de récurrence sont plus grandes, plus le sujet est jeune, plus il a de chance de récurrencer.

Important : l'apparition d'une récurrence ne signifie pas forcément la nécessité de ré-intervenir. La récurrence, comme la maladie de Crohn initiale, relève d'un traitement médical et seule l'apparition de complications impose l'appel au chirurgien. (33)

I.6 Traitements nutritionnels

I.6.1 La nutrition artificielle

Les traitements nutritionnels ont une place importante dans la prise en charge des MICI. Chez l'adulte, on utilise la nutrition artificielle essentiellement pour les malades dénutris, ou ayant un syndrome du grêle court, ou encore réfractaires aux traitements incluant l'infliximab ; chez l'enfant, la nutrition artificielle, en particulier entérale, représente une alternative de première intention lors d'une première poussée ou lors d'une rechute si l'on souhaite éviter les effets adverses de la corticothérapie sur la croissance et le développement pubertaire.

La nutrition artificielle trouve une place spécifique dans la prise en charge de la MC, mais pas dans celle de la RCH.

➤ Rôle thérapeutique de la nutrition artificielle :

1. *Efficacité dans les poussées aiguës de MC* : En traitement de première intention, la nutrition parentérale permet d'obtenir la rémission clinique dans 40 à 94 % des cas selon les études. Les résultats sont globalement superposables pour la nutrition entérale (Elson *et al*).

2. *Efficacité dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes de MC* : La nutrition parentérale permet d'obtenir une rémission dans 60 à 95 % des cas (Geerling *et al*).

➤ Mécanismes d'action de la nutrition artificielle :

1. *Repos digestif* : L'état des patients atteints de MC est amélioré par une dérivation chirurgicale des flux intestinaux. Le concept de « mise au repos » du tube digestif liée à la suppression de l'alimentation orale repose sur le même principe.

2. *Modification de l'immunité intestinale* : La nutrition artificielle entérale ou parentérale pourrait améliorer la perméabilité intestinale, en diminuant la stimulation du système immunitaire intestinal par les allergènes alimentaires.

3. *Effet nutritionnel* : L'un des objectifs de la nutrition artificielle est de maintenir ou de restaurer un état nutritionnel satisfaisant. (68)

1.6.2 L'alimentation

En dehors des périodes de poussées, il n'est pas nécessaire d'imposer un régime particulier, la seule règle est que l'alimentation doit rester équilibrée.

En cas de sevrage tabagique (fortement conseillé pour la MC), un régime hypocalorique est parfois nécessaire pour limiter la prise de poids.

De façon générale on limitera les interdits, l'objectif primordial est d'assurer à long terme un apport protéino-énergétique suffisant pour prévenir la dénutrition.

Enfin, l'apport sodé ne doit être réduit qu'en cas de corticothérapie à dose élevée et prolongée, et seulement dans ce cas.

Lors des poussées marquées, un régime d'épargne intestinale (apports restreints en fruits, légumes et lait) peut être prescrit transitoirement afin de réduire la diarrhée, les douleurs et les risques d'occlusion.

Le régime sans résidu comporte la suppression des aliments riches en fibres, certains légumes et fruits, qu'ils soient crus ou cuits, ou parce qu'ils contiennent des pépins ou des peaux indigestes (raisins, ananas, tomates, légumes secs comme les lentilles les pois chiches et autres, mais également les poireaux céleris, etc).

Il est important de faire comprendre aux patients que ces aliments ne sont à éviter que pendant les périodes de poussées, ils ne sont pas responsables de la maladie, ils sont simplement peu digérés et de ce fait ils se retrouvent en grande quantité dans l'intestin avec un effet d'accélération du transit et une augmentation de la production de gaz par les bactéries intestinales. Ces phénomènes, bien tolérés en temps normal, peuvent, en cas de poussées de MICI, majorer la diarrhée préexistante.

Le lait doit être évité car il est souvent responsable d'une aggravation de la diarrhée par intolérance au lactose. Par contre pour les produits laitiers dérivés, sauf intolérance caractérisée, il est usuel de conseiller un apport normal, ainsi les yaourts et fromages pourront être absorbés comme en temps normal.

L'intervention d'un diététicien pourra être sollicitée pour s'assurer de la bonne couverture des besoins nutritionnels. (10) (56)

II Éducation thérapeutique et mode de vie

L'information sur la maladie et l'éducation thérapeutique sont réalisées dès que possible et renforcées à chaque visite en favorisant l'autonomisation du patient et en insistant sur l'observance.

Un soin particulier doit être apporté à informer les patients que, sauf exceptions, leur maladie est compatible avec une existence normale (alimentation, scolarité, activité physique, vie sexuelle et familiale, choix du métier, loisirs).

Maladie de Crohn et mode de vie

La consommation régulière de tabac, même minime, avec une MC, 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 ou non d'un état anxio-dépressif, une aide au sevrage tabagique sera proposée :

- en première intention chez les patients dépendants : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) ;
- en deuxième intention : aide médicamenteuse au sevrage tabagique (bupropion LP, varénicline).

Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de co-addictions multiples ou présentant un terrain anxio-dépressif.

Il existe des associations de patients ayant une MICI ou présentant des handicaps apparentés. Il serait souhaitable que le médecin traitant et le pharmacien informent les patients de leur existence et leur propose de les contacter. (33)

Exemple : Association François Aupetit (www.afa.asso.fr), MICI infos 0811 091 623

III Contraception, grossesse, allaitement

Tous les moyens de contraception sont utilisables au cours des MICI. La fertilité des femmes est globalement normale en dehors de rares situations post-chirurgicales (anastomose iléo-anale).

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 (gastro-entérologue et obstétricien).

En cas de lésions périnéales sévères chroniques (MC), les modalités de l'accouchement (césarienne plutôt qu'accouchement par voie basse) doivent être discutées entre l'obstétricien, le chirurgien digestif et le gastroentérologue. (33)

PARTIE 2 : Physiopathologie des MICI

CHAPITRE 1 : La flore intestinale du sujet sain

Introduction

L'organisme humain et avant lui les animaux ont co-évolué à travers les millénaires avec les micro-organismes environnants, aboutissant à la construction d'une relation d'adaptation mutuelle. Les micro-organismes qui colonisent naturellement les muqueuses (buccale, intestinale, vaginale...) et la peau sont ainsi importants pour la mise en place et le maintien de nombreuses fonctions essentielles de l'organisme. Bien que l'on ne connaisse ni les mécanismes, ni la dynamique dans le temps, l'hôte développe une tolérance vis-à-vis des bactéries non pathogènes qui le colonisent et en retour celles-ci conditionnent la mise en place de nombreuses fonction vitales.

Le microbiote intestinal contribue à la métabolisation de composés alimentaires non assimilés dans les parties hautes du tube digestif. La colonisation par les micro-organismes que l'on dit commensaux est un élément clé du développement de l'immunité innée et adaptative. Le microbiote joue par ailleurs un rôle direct de prévention de la colonisation par des micro-organismes pathogènes dont il régule les populations à des niveaux ne leur permettant pas d'exprimer de facteurs de virulence.

L'analyse bactériologique de la flore intestinale totale correspond à un travail énorme et difficile par les techniques classiques de culture. On estime que 50% des espèces de la flore ne sont pas cultivables. Actuellement des méthodes moléculaires fondées sur l'étude des ARN ribosomiaux (ARNr) et des gènes correspondants (ADNr) montrent l'existence de nombreuses espèces jamais cultivées à ce jour.

On ne peut pas séparer l'étude de la microflore intestinale de son contexte environnemental, c'est-à-dire l'hôte et les aliments. L'ensemble constitue l'écosystème microbien digestif qui assure l'homéostasie et la santé de l'hôte. Toute modification de l'un ou de l'autre de ses constituants est susceptible de perturber l'équilibre et le fonctionnement de l'ensemble.

I. Mise en place de la microflore intestinale

In utero, dans des conditions normales, le tractus digestif est stérile. La colonisation microbienne commence durant le processus de la naissance où le nouveau-né se trouve brutalement plongé dans un univers bactérien riche et varié et va se coloniser rapidement avec une flore simple à partir des flores maternelles vaginales, intestinales et cutanées et des flores de l'environnement.

En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, et avant la mise en place d'un complexe microbien adapté et compétitif, le tube digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif.

La colonisation suit alors un schéma relativement organisé sous la dépendance de facteurs exogènes et endogènes.

1.1 Les facteurs exogènes

Les facteurs exogènes incluent l'exposition aux micro-organismes d'origine maternelle et environnementale, mais aussi l'alimentation, l'hygiène et parfois l'antibiothérapie, qui peut avoir des effets perturbateurs majeurs. Ces facteurs sont déterminants dans la structuration qualitative de l'écosystème : ils conditionnent la diversité des espèces dominantes. Au plan quantitatif, les niveaux de population atteignent ceux de l'adulte en seulement une dizaine de jours.

➤ Influence du mode d'accouchement :

Les enfants nés par voie basse sont contaminés majoritairement par la flore vaginale de la mère, alors que les enfants nés par césarienne vont se contaminer avec les bactéries de l'air et du personnel soignant. Pour ces derniers, la cinétique d'implantation de la flore est modifiée : les bactéries anaérobies facultatives (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques) sont toujours les premières à s'implanter, en revanche les bactéries anaérobies strictes s'implantent beaucoup plus tardivement notamment les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* (bactéries d'origine entérique). Ce retard d'implantation peut persister plusieurs mois.

➤ Influence de l'alimentation :

Le mode d'alimentation du nouveau-né est le facteur le plus étudié. La microflore du nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel, l'allaitement favorisant l'implantation en flore dominante du genre *Bifidobacterium* ; parallèlement l'implantation des entérobactéries, de *Clostridium* et de *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé. Dès qu'une alimentation mixte est introduite, la flore prend rapidement un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel.

Au moment du sevrage, un changement de profil est observé dans les deux groupes qui hébergent, vers l'âge de 2 ans, une flore proche de la flore adulte.

➤ Influence de l'antibiothérapie :

Les effets de l'antibiothérapie vont être, soit une sélection de germes résistants aux antibiotiques, soit une modification de la flore de barrière, diminuant ainsi la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes.

➤ Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène :

L'hygiène qui entoure la naissance et les premiers moments de la vie conditionne fortement la dynamique de colonisation. Ainsi, la flore intestinale des enfants nés dans les pays en

développement diffère de celle des enfants nés dans des pays développés ; comme la flore intestinale des enfants nés en milieu rural et celle des enfants nés en milieu urbain, et entre celle des enfants nés à domicile et celle des enfants nés à l'hôpital etc.

Il apparaît aujourd'hui clairement que la colonisation par des espèces commensales habituelles comme *Escherichia coli* est retardée dans les milieux où la naissance se passe dans des conditions d'hygiène plus strictes (de quelques jours à 6 mois). (14) (22)

I.2 Les facteurs endogènes

Les facteurs endogènes incluent un ensemble de sécrétions du tube digestif mais aussi de produits du métabolisme des premiers micro-organismes colonisateurs qui globalement conditionnent la physico-chimie du biotope. Les bactéries anaérobies strictes qui dominent la microflore intestinale de l'adulte font partie des premiers micro-organismes rencontrés lors d'une naissance par voie basse. Elles ne se développeront en dominance dans l'intestin que lorsque les anaérobies facultatifs auront consommé l'oxygène présent. Ce premier relais d'espèces s'opère durant les heures qui suivent la naissance.

Des relations antagonistes gouvernent ensuite progressivement le relai d'espèces en dominance conduisant vers l'âge de 2 ans à une microflore stable au plan fonctionnel.

En situation normale, les bactéries anaérobies strictes dominent les bactéries anaérobies facultatives dans le côlon distal et les selles par un facteur de 1000 environ. (14)

II. Composition de la flore intestinale de l'homme adulte

La flore intestinale comprend environ 10^{14} micro-organismes en symbiose avec l'hôte. Son étude, grâce à la maîtrise de l'anaérobiose, a longtemps reposé sur la culture de fèces. Elle a conduit à la description des flores dominante, sous-dominante et de passage. Malgré des améliorations techniques récentes, une large part de la flore dominante anaérobie, soit 90% de la flore fécale, échappe actuellement à la culture, mais peut être analysée par des méthodes moléculaires. Le clonage et le séquençage de l'ADN codant pour l'ARN ribosomique 16S a révélé que la majeure partie des bactéries fécales appartenait à trois lignées phylogéniques majeures et que plus de 80% des espèces moléculaires observées n'étaient actuellement pas cultivées. On peut estimer à cent en moyenne le nombre d'espèces dominantes de la flore fécale chez un homme sain. Chaque individu héberge une diversité d'espèces qui lui est propre (en fonction de son historique de colonisation, de ses habitudes alimentaires, de son environnement et de facteurs endogènes). A l'âge adulte, cette flore est relativement stable dans le temps. Les flores d'individus différents n'ont en commun que très peu d'espèces. Le développement de sondes spécifiques de domaines, groupes, sous-groupes et espèces bactériens ciblant les ARN ribosomiques 16S permet l'analyse qualitative et quantitative en série des selles ou de prélèvements intracoliques.

II.1 Composition de la flore intestinale – données de l'analyse bactériologique par les méthodes de culture

La composition de la flore varie selon le segment du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal. Une flore différente est retrouvée à chaque niveau de l'intestin correspondant à des habitats différents ou niches spécifiques.

Dans l'estomac, seuls les micro-organismes à Gram positif aérobies ou anaérobies facultatifs acidotolérants sont capables d'y survivre. Cependant, des bactéries anaérobies strictes ou microaérophiles résistantes à l'acidité gastrique peuvent s'y implanter, c'est notamment le cas d' *Helicobacter pylori* capable de se loger dans la sous-couche du mucus. La principale flore résidente de l'estomac est composée de streptocoques et de lactobacilles.

Au niveau de l'intestin grêle, après le passage de l'estomac à pH acide, le pH redevient neutre, l'oxygène se raréfie et la flore bactérienne va augmenter progressivement du duodénum à l'iléon.

La flore du duodénum-jéjunum n'excède pas 10^4 à 10^6 UFC/g de contenu intestinal et est composée d'espèces aérobie-anaérobies facultatives appartenant à la flore de passage (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*).

La flore iléale est plus importante, atteignant 10^5 à 10^7 UFC/g de contenu intestinal avec une flore anaérobie stricte prédominante appartenant notamment au genre *Bacteroides* associée à une flore anaérobie facultative.

L'intestin grêle n'est pas un organe où les bactéries peuvent se multiplier chez un sujet sain, et constitue une région de transit. Lorsque les bactéries y prolifèrent, en particulier parce qu'elles possèdent des facteurs leur permettant d'adhérer à la muqueuse, il s'agit toujours d'un phénomène pathologique. En effet, la croissance bactérienne dans l'intestin grêle est limitée par le transit rapide et les sécrétions biliaires et pancréatiques.

Le côlon est le segment le plus riche en bactéries. Les taux atteignent 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu et on estime qu'il est composé de centaines d'espèces bactériennes différentes par individu.

Dans le côlon, le transit, très fortement ralenti, est à l'origine de l'augmentation importante de la population bactérienne anaérobie.

La compétition pour l'espace et les nutriments contribuent à maintenir l'intégralité de la microflore, de ce fait, le côlon est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente.

La flore fécale contient 10^9 à 10^{11} UFC/g de fèces (soit 40% du poids des selles qui correspond à des micro-organismes). La microflore fécale est constituée de l'ensemble des micro-organismes qui provient des différents biotopes du tube digestif. Elle reflète surtout l'équilibre microbien existant dans les régions caeco-coliques. Les fèces constituent ainsi un écosystème bactérien.

Du fait de la facilité de prélèvement, l'écosystème fécal est le plus étudié chez l'homme. Il a été constaté que les populations anaérobies strictes et facultatives sont co-dominantes dans le côlon proximal alors que seuls les anaérobies stricts sont dominants dans le côlon distal et les matières fécales. Par conséquent, les études de l'écosystème bactérien fécal renseignent particulièrement sur la microflore présente dans la partie terminale du côlon.

Quelques études basées sur la culture des bactéries font la distinction entre la flore résidente ou autochtone, comprenant la flore dominante et la flore sous-dominante, et la flore de passage ou allochtone.

- La flore dominante, présente à des taux de 10^9 à 10^{11} UFC/g, est essentiellement composée :
 - de bactéries anaérobies strictes parmi lesquelles des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides* en nombre important,
 - des bacilles à Gram positif des genres *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*,
 - ainsi que des cocci à Gram positif comme des *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus*.

On considère que les bactéries dominantes sont celles qui représentent 1% ou plus des bactéries totales. Ainsi, pour une microflore fécale totale atteignant 10^{10} à 10^{11} bactéries par gramme, la flore dominante représentera les bactéries présentes à des niveaux de population de 10^8 et plus. Ce sont ces bactéries qui contribuent le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème intestinal.
- La flore sous-dominante, présente à des taux de 10^6 à 10^8 UFC/g, se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives. Ces bactéries appartiennent à différentes espèces de la famille des Enterobacteriaceae (surtout *Escherichia coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc. Une multiplication exagérée et non contrôlée des bactéries de cette flore, appelée pullulation bactérienne, peut être à l'origine d'effets pathogènes.
- La flore de passage est variable et ne s'implante pas au sein du tube digestif, sauf lors de circonstances pathologiques. Cette flore se trouve à des taux inférieurs à 10^6 UFC/g. Très polymorphe, elle est représentée par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter* mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*.

II.2 Apport des méthodes moléculaires dans l'évaluation qualitative et quantitative de la microflore fécale humaine

II.2.1 Evaluation qualitative

Les travaux pionniers de Wilson *et al* (1996) et de Suau *et al* (1999) ont permis les premières descriptions exhaustives des espèces microbiennes dominantes de la microflore fécale humaine sur une base purement moléculaire. L'approche développée dans ces travaux était une détermination de la composition de la flore par analyse de séquences. Le marqueur moléculaire choisi était la séquence de l'ADN codant pour l'ARN ribosomique 16s cloné. Ces travaux soulignent la complexité de la flore (plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes par microflore fécale humaine) et l'importance de la composante non cultivée, 80% des espèces identifiées n'ayant pas de représentants dans les collections de micro-organismes actuelles.

Utilisant une méthode rapide de comparaison de la diversité d'espèces dominantes, Zoetendal *et al.* (1998) et Sutren *et al.* (2000) avaient observé que la diversité d'espèces du cortège microbien intestinal dominant est spécifique de l'individu. L'extension récente des connaissances basées sur la composition de la flore par analyse de séquences va tout à fait

dans ce sens, indiquant que le nombre d'espèces communes à plusieurs individus est très restreint voire nul : Mangin *et al.* (2004) comparant la flore de 4 sujets sains, identifient une seule espèce commune ; Saunier étudiant la flore fécale de 10 personnes âgées identifie une espèce commune.

Par ailleurs, la diversité d'espèces de la microflore fécale dominante apparaît très stable au cours du temps pour un individu donné.

Par contre, la microflore sous-dominante est beaucoup moins stable au plan qualitatif et est sujette à un relais constant d'espèces.

Enfin l'analyse de flores de personnes âgées a montré une augmentation de la complexité et conduit à la mise en évidence de groupes phylogénétiques dominants jamais observés chez l'adulte jeune. (14)

Conclusion :

- Chaque individu sain possède une microflore fécale spécifique dont la composition est stable au cours du temps (à noter une relative instabilité de la flore sous-dominante).
- La diversité de la flore augmente avec l'âge.

II.2.2 Evaluation quantitative

Le développement d'outils moléculaires a permis la quantification des grands groupes bactériens composant la microflore fécale dominante.

Il a été montré que cette dernière est composée de trois grands phyla :

- Le phylum des *Firmicutes* (bactéries à Gram positif) regroupent :
 - les « *Eubacterium rectale – Clostridium coccoïdes* » (14 à 31% des bactéries totales en moyenne suivant les études) comprennent notamment les espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio* ;
 - et phylogénétiquement proche, le groupe « *Clostridium leptum* » (16 à 22%) comprenant notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*.
- Les *Bacteroidetes* (bactéries à Gram négatif) : (genre *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*) sont toujours présents et partagent la dominance avec les groupes précédents (9 à 42% des bactéries totales suivant les études).
- Les *Actinobacteria* : moins systématiquement détectées en dominance mais représentant en moyenne quelques pourcents des bactéries totales, on trouve les bifidobactéries (0.7 à 10%) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0.3 à 3.7%).

Les entérobactéries sont plus rarement observées dans la microflore fécale dominante (0.4 à 1%), de même que les lactobacilles et streptocoques (environ 2%). On y trouve également mais exceptionnellement des espèces apparentées à *Clostridium ramosum*, *Eubacterium*

cylindroides, *Phascolarctobacterium*, *Verrucomicrobium* ou *Sporomusa-Selenomonas-Veillonella*. (20)

Comme il a été dit précédemment, la composition de la flore se modifie chez les sujets âgés. Mitsuoka (1992) a mis en évidence une diminution des bifidobactéries qui deviennent sous-dominantes, une augmentation des entérobactéries et des bactéries lactiques qui deviennent dominantes et une augmentation des clostridies.

Conclusion

Il n'est pas possible de définir à ce jour un ensemble d'espèces microbiennes marqueur de la flore normale même si l'analyse de la composition de la flore fécale conduit à retrouver en dominance les groupes « *Eubacterium rectale – Clostridium coccoides* », « *Clostridium leptum* » et « *Bacteroides* et apparentés » dans des proportions très variables d'un individu à l'autre.

Plus qu'une composition « idéale », exempte de « mauvaises » bactéries ou au contraire riche en « bonnes » bactéries, il semble que la microflore normale soit davantage à concevoir comme un consortium adapté à l'hôte et non seulement naturellement stable mais aussi résistant à la modification. Tout facteur favorisant le maintien de cet équilibre ou sa résistance à la modification chez le sujet sain pourrait dès lors être considéré comme bénéfique. (14)

III. Principales fonctions de la microflore intestinale

La microflore intestinale exerce des effets physiologiques bénéfiques pour l'hôte de par sa densité et sa diversité. Ses rôles majeurs concernent :

- la fermentation et la bioconversion des substrats apportés par l'alimentation (substrats exogènes) et des substrats synthétisés par l'hôte (substrats endogènes : mucopolysaccharides, débris cellulaires, enzymes...),
- les interactions avec les cellules épithéliales,
- le développement et l'activation du système immunitaire intestinal,
- l'action de barrière à la colonisation par des micro-organismes exogènes (notamment pathogènes).

Ils sont essentiels au maintien de la santé de l'hôte.

III.1 Fonctions métaboliques de la flore intestinale

Les principales sources de carbone et d'énergie de la flore intestinale sont représentées par des substrats exogènes que sont les glucides (principalement l'amidon résistant à l'action des amylases pancréatiques et les polysaccharides végétaux – cellulose et pectines) et les protéines non digérées dans la partie supérieure du tractus digestif. Les mucines sécrétées par les cellules caliciformes, les cellules épithéliales desquamées, les enzymes pancréatiques et les différents stérols (cholestérol, acides biliaires) contenus dans les sécrétions biliaires représentent également une partie des sources disponibles.

Les polymères complexes sont dégradés par une grande variété d'hydrolases (polysaccharidases, glycosidases, protéases, peptidases) en oligomères ou monomères (oses,

acides aminés) assimilables par les bactéries, le métabolisme des glucides étant quantitativement plus important que le métabolisme des autres substrats.

III.1.1 Métabolisme des glucides

La dégradation anaérobie des polysides dans le côlon est un processus complexe qui implique la contribution de plusieurs groupes bactériens possédant des activités métaboliques variées et complémentaires.

La première étape du métabolisme consiste en l'hydrolyse des polysides par les bactéries hydrolytiques, aboutissant à la libération de fragments osidiques plus petits. Les principales espèces bactériennes présentant une activité hydrolytique à l'égard des polymères glucidiques appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus-Blautia*, ainsi que quelques espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium*.

Ces bactéries sont capables de synthétiser différentes polysaccharidases et/ou glucosidases, enzymes non produites par l'hôte, qui leur permettent d'hydrolyser les polysides et d'utiliser les fragments osidiques libérés comme source de carbone et d'énergie.

Les produits principaux de la fermentation des glucides dans le côlon sont des acides gras à chaîne courte (principalement acétate, propionate et butyrate) et des gaz (H₂, CO₂ et du CH₄).

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), particulièrement le butyrate, sont rapidement absorbés par le côlon et sont utilisés comme source d'énergie par les colonocytes. Le butyrate stimule également la prolifération des cellules épithéliales et favorise l'absorption du Ca²⁺, Mg²⁺ et Fe²⁺.

Les gaz sont, soit excrétés (voies pulmonaire et anale), soit réutilisés *in situ* (H₂, CO₂) par la flore.

III.1.2 Métabolisme des protéines

Les protéines et les peptides étant la principale source azotée dans le colon, les bactéries doivent hydrolyser ces polymères pour disposer des atomes de carbone et d'azote qui les composent. Un grand nombre d'espèces bactériennes coliques possèdent une activité protéolytique. Les bactéries protéolytiques prédominantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

La dégradation des protéines dans le colon génère des métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte : des composés phénoliques et indoliques, de l'ammoniaque, des amines...

III.1.3 Métabolisme des stérols (cholestérol, acides biliaires et hormones stéroïdiennes)

La flore intestinale métabolise les stérols parvenant au côlon en divers composés. Ces derniers sont principalement absorbés puis, soit ré-excrétés dans l'intestin, soit excrétés dans les urines. Ils peuvent également être éliminés dans les selles. Les voies de biotransformation des stérols empruntées restent encore mal connues.

➤ Métabolisme microbien du cholestérol :

Bien que le cholestérol soit majoritairement absorbé dans l'intestin grêle, une fraction (environ 1 g par jour) parvient au côlon, en provenance de l'alimentation, de la bile ou des muqueuses digestives.

Plusieurs espèces bactériennes capables de métaboliser le cholestérol ont été isolées à partir de fèces humaines et animales. La plupart de ces espèces appartiennent au genre *Eubacterium*.

➤ Métabolisme microbien des acides biliaires :

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie, à partir du cholestérol, et conjugués à la glycine ou à la taurine. Les acides biliaires sont activement absorbés au niveau de l'iléon terminal et transportés par la veine porte au foie où ils sont à nouveau excrétés dans la bile (cycle entéro-hépatique). Environ 5 % des sels biliaires échappent à ce cycle et parviennent au côlon où ils sont déconjugués et métabolisés par la flore. La majorité des produits issus de ces transformations est excrétée dans les selles. Le reste est absorbé, transporté au foie par la veine porte, reconjugué et ré-excrété dans la bile, constituant les sels biliaires secondaires.

➤ Métabolisme microbien des hormones stéroïdiennes :

Les hormones stéroïdiennes présentes dans les sécrétions biliaires sont sous formes conjuguées (glucuronide ou sulfate). Une partie de ces hormones seraient, après déconjugaison, métabolisée par la flore intestinale. Les métabolites ainsi formés sont principalement réabsorbés et transportés au foie où ils sont de nouveau conjugués et excrétés dans la bile. (5)

III.1.4 Mise en évidence de l'effet de la flore intestinale sur la captation de l'énergie alimentaire.

En 1983, Wostmann *et al* avaient observé que des rongeurs axéniques (sans germes) exigeaient 30% de calories en plus que des animaux conventionnels (normalement colonisés) pour maintenir leur masse corporelle. Les mécanismes en cause sont restés hypothétiques jusqu'à des études plus récentes qui suggèrent un rôle de la microflore intestinale dans la captation de l'énergie alimentaire et dans la régulation des mécanismes de stockage de graisses. Des souris axéniques âgées de 8 semaines mangent davantage, sont moins actives et néanmoins ont un volume de tissus gras inférieur à des animaux conventionnels. En 2 semaines, des souris initialement axéniques et colonisées avec une flore voient leur masse grasse augmenter de 20% et développent une insulino-résistance malgré une baisse de 30% de leur prise alimentaire.

La comparaison de souris sans germes après association avec la microflore de souris génétiquement obèses ou sauvages (maigres) a montré que le transfert de la microflore "obèse" induit une captation plus efficace de l'énergie alimentaire par la microflore, faisant de la sensibilité à l'obésité un caractère transférable avec la microflore intestinale. Ceci était associé avec un déséquilibre de la flore fécale des souris obèses caractérisé par des proportions plus élevées des *Firmicutes* et moins élevées des *Bacteroidetes*. (20)

Ces résultats d'études sur animaux ont été complétés par quelques études chez l'Homme :

- la comparaison de la composition de la microflore intestinale entre individus maigres ou obèses indique une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* chez les obèses ;
- l'évolution de la composition de la microflore intestinale d'un sujet obèse durant une perte de poids sous restriction calorique tend à se rétablir vers une composition de microflore intestinale d'un sujet maigre. (5)

III.2 Flore intestinale et épithélium colique

L'épithélium colique est une structure dynamique dont le renouvellement est l'un des plus élevé de l'organisme. La présence d'une flore bactérienne complexe dans le gros intestin est une composante déterminante de son environnement. En effet, l'une des fonctions principales de la flore est la dégradation des aliments qui échappent à la digestion et des substrats endogènes : ces fermentations par les bactéries engendrent de nombreux métabolites parmi lesquels le butyrate (AGCC) représente le substrat énergétique majeur de l'épithélium colique. Par sa diversité, liée en grande partie à celle de ces substrats, la flore colique est une source riche en signaux qui influencent la physiologie de l'hôte : en découle ainsi une relation de symbiose dont l'altération pourrait constituer un facteur favorisant l'installation de situations pathologiques.

III.2.1 Rappel : la structure de l'épithélium colique

➤ Structure pariétale

L'ensemble du tube digestif présente une organisation caractéristique avec, de l'extérieur vers l'intérieur, quatre tuniques successives : la séreuse, la musculuse, la sous-muqueuse et la muqueuse (Figure 7).

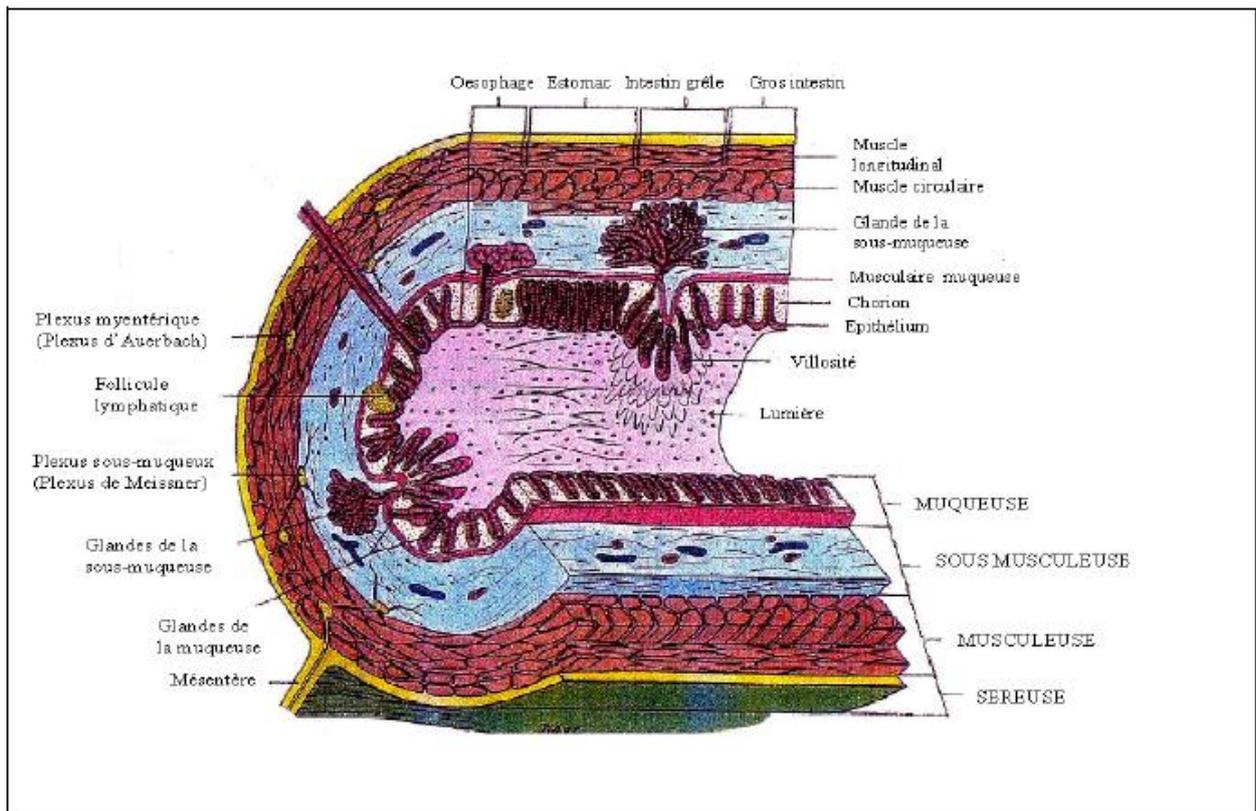


Figure 7 : Coupe transversale de la paroi du tube digestif

(D'après : http://ethesis.inptoulouse.fr/archive/00000470/01/ait_belgnaoui.pdf)

➤ L'épithélium

L'épithélium monostratifié est un mince revêtement qui s'étale sans interruption, aussi bien sur les villosités, que dans les glandes de la muqueuse.

L'épithélium colique présente trois types cellulaires :

- les cellules absorbantes ou colonocytes, en majorité (environ 80% des cellules), elles sont principalement responsables du transport des électrolytes et des AGCC issus des fermentations coliques. Ce sont des cellules polarisées, elles présentent en effet une organisation cellulaire asymétrique avec des domaines membranaires, apical et basolatéral, distincts. Les deux pôles diffèrent en particulier par leur contenu en protéines spécifiques, comme les transporteurs ioniques ;
- les cellules à mucus : elles synthétisent et sécrètent le mucus qui tapisse la paroi du côlon et protège l'épithélium d'agressions physiques et chimiques ;
- les cellules entéro-endocrines (moins de 3% des cellules de l'épithélium) spécialisées dans la sécrétion de peptides gastro-intestinaux (somatostatine, entéroglucagon, peptide YY, etc.).

L'épithélium peut être subdivisé en deux compartiments morphologiquement et fonctionnellement distincts :

- les cryptes, invaginations de l'épithélium, contenant les cellules souches, les cellules en prolifération et les cellules de Paneth.
- les villosités, évaginations de l'épithélium, constituées de cellules différenciées.

En effet, les cellules des cryptes qui étaient en prolifération (à l'exception des cellules de Paneth qui sont différenciées et restent au niveau des cryptes) cessent de se diviser et se différencient au niveau de la jonction crypto-villositaire. Les cellules migrent au sommet des villosités pour être exfoliées.

Cet épithélium possède une capacité de prolifération et de différenciation cellulaire importante. En effet, son renouvellement s'effectue en 2-3 jours chez le rat et en 4-5 jours chez l'homme. Le renouvellement de l'épithélium se fait à partir de cellules souches. La division cellulaire est suivie d'une migration et d'une différenciation des cellules le long de l'axe crypto-villositaire. Les travaux de Cheng et Leblond (1974) ont montré que les cellules souches sont à l'origine des trois types cellulaires présents dans l'épithélium digestif. (46)

III.2.2 Effet de la flore sur l'épithélium colique

L'étude du mutualisme entre la flore bactérienne intestinale et l'hôte a une longue histoire. En effet, ce concept de mutualisme n'est pas nouveau et date de l'ère pasteurienne. La relation symbiotique entre l'hôte et les bactéries du microbiote se situe à plusieurs niveaux.

- Adaptation de l'épithélium colique en absence de flore et implication des acides gras à chaîne courte

L'effet d'une modulation de la flore microbienne sur le métabolisme et le renouvellement de l'épithélium colique a été étudié à partir de la comparaison de modèles d'animaux à flore contrôlée, axéniques (dépourvus de flore), gnotoxéniques (inoculation d'une ou plusieurs souches bactériennes), et de modèles conventionnels. Cette stratégie a permis de mieux comprendre les interactions entre la flore bactérienne et l'épithélium intestinal de l'hôte, ainsi que certains mécanismes mis en jeu.

En l'absence de flore, on constate une hypoplasie marquée de la muqueuse colique avec une diminution d'environ 20% du nombre de cellules par crypte chez l'animal axénique par rapport aux animaux conventionnels. Le renouvellement de l'épithélium apparaît également ralenti.

L'administration d'AGCC (notamment butyrate) à l'animal axénique stimule la prolifération des cellules des cryptes coliques, reflétant ainsi l'effet d'un apport énergétique adapté et essentiel pour le renouvellement de l'épithélium colique.

D'autres données plus spécifiques renforcent le rôle du butyrate dont la présence pourrait expliquer certains effets induits par l'inoculation de la flore microbienne.

En effet, des animaux axéniques ont été inoculés par *Clostridium paraputrificum*, une souche bactérienne produisant spécifiquement du butyrate. Chez les animaux colonisés, l'expression de l'HMG-CoA synthase mitochondriale (enzyme intervenant dans le métabolisme du butyrate dans les colonocytes) s'établit à une valeur identique à celle observée chez l'animal conventionnel.

En revanche, lorsque les animaux sont inoculés par *Bifidobacterium breve*, une souche non productrice de butyrate, l'expression de l'HMG-CoA synthase mitochondriale reste identique à celle observée chez l'animal axénique.

Le butyrate pourrait ainsi moduler l'expression d'une enzyme impliquée dans son propre métabolisme. Cet effet souligne ainsi l'importance du métabolisme bactérien dans le fonctionnement de l'épithélium colique.

➤ Modulation de l'expression génique

Un travail récent étudiant les profils d'expression génique de l'intestin grêle distal de souris axénique et conventionnelle à l'aide de puce à ADN, a approfondi la compréhension du rôle de la flore colique dans le fonctionnement de l'épithélium intestinal. Ce travail met en évidence que l'absence de flore s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de l'expression d'environ une centaine de gènes. Ceux-ci codent pour des protéines impliquées :

- Dans le transport de nutriments (lipides, glucides, fer) et le métabolisme des enzymes impliquées dans la production d'énergie cellulaire ;
- Dans la fonction de barrière de l'épithélium ;
- Dans la réponse aux hormones ;
- Dans la composition de la matrice extracellulaire ;
- Dans les voies de transduction du signal.

Les effets des différentes souches bactériennes vis-à-vis de l'expression des gènes cibles ont été testés, il en résulte des profils d'expression génique différents selon les souches bactériennes inoculées.

Ainsi, il existe des réponses spécifiques de l'intestin à un type de bactérie donné, soulignant la difficulté d'analyser le rôle d'une flore complexe dans le fonctionnement et le renouvellement de l'épithélium.

➤ Interactions flore-épithélium

La production de glycoconjugués fucosylés dans les entérocytes est un marqueur de maturation intestinale au cours du développement. Ces glycoconjugués sont également utilisés par les bactéries intestinales comme source de nutriments ou comme récepteurs pour les adhésines microbiennes

L'analyse des mécanismes d'action de la bactérie vis-à-vis de la production de glycoconjugués a mis en évidence l'existence d'une protéine, appelée FucR, dont le rôle

serait de coordonner à la fois les enzymes du métabolisme du fucose dans la bactérie et la molécule « signal » envoyée à l'hôte pour la production de glycoconjugués. L'activité de FucR est elle-même régulée par le fucose. Ainsi, en fonction de la disponibilité en fucose, initialement dérivé de l'hôte, FucR pourrait orchestrer le métabolisme bactérien tout autant que la production entérocytaire de glycoconjugués.

Conclusion

L'ensemble de ces données met en évidence des interactions entre les bactéries de la flore et les cellules épithéliales intestinales. Ces interactions impliqueraient, sous l'action de facteurs environnementaux, la sécrétion de molécules « signal » par les bactéries, pouvant moduler l'expression de gènes cibles au niveau de l'épithélium intestinal. La nature des molécules « signal », l'existence de récepteurs spécifiques au niveau de l'épithélium, les voies de transduction du signal, restent largement à explorer.

Ainsi, la manipulation de la flore colique conduit à modifier le métabolisme de l'épithélium colique. L'application de ces résultats dans une perspective de prévention de pathologies coliques a été abordée depuis quelques années. (12)

III.3 Influence de la flore intestinale sur l'immunité de l'hôte et principalement sur le système immunitaire intestinal de l'hôte

Le tube digestif n'est pas seulement un organe assurant les fonctions de digestion et d'assimilation des aliments, c'est aussi un organe lymphoïde très important puisque l'on dénombre plus de cellules immunes dans l'intestin grêle et le côlon que dans tout le reste de l'organisme. Par ailleurs, l'intestin héberge une microflore bactérienne commensale très abondante (10^{14} germes) située principalement dans les parties terminales de l'intestin. Du fait de la présence continue de protéines étrangères à l'organisme que sont les aliments et les protéines bactériennes, les fonctions de ce système immunitaire intestinal (SII) sont très particulières. Il va en effet devoir assurer sa protection contre les germes entéropathogènes et permettre le maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal, tout en empêchant, l'induction de réponses immunes envers les composants des aliments et les bactéries commensales présents dans le tube digestif : c'est la tolérance orale. (53)

Inversement, la présence de cette flore intestinale a de profondes influences sur le SII, et la connaissance de ces interactions « SII-flore-aliment » constitue une aire de recherche dans le domaine de la nutrition et de la vaccinologie par voie orale.

III.3.1 Rappels sur l'immunité

➤ L'immunité innée

La première ligne de défense de l'hôte est assurée par les cellules de l'immunité innée : monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules *natural killer* (NK) et polynucléaires neutrophiles (PNN). Ce sont les sentinelles de l'organisme, ainsi, grâce à l'activité phagocytaire des cellules dendritiques et surtout des macrophages, les micro-organismes étrangers à l'hôte sont phagocytés et détruits.

Certains composés exo ou endocellulaires des micro-organismes (pathogènes ou non) sont impliqués dans les effets immunomodulateurs et permettent à l'hôte de discriminer le soi du

non-soi. Ces composés sont appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns). Les PAMPs regroupent des composants de la paroi cellulaire bactérienne tels que les lipopolysaccharides (LPS), les peptidoglycanes (PG), les acides lipotéichoïques (LTA) des parois bactériennes, mais aussi les nucléotides bactériens tels que les motifs CpG non méthylés de l'ADN bactérien, l'ARN double brin de certains virus, ou encore les mannanes spécifiques des parois bactériennes.

De manière générale, l'hôte distingue les signaux émis par les micro-organismes grâce à certains récepteurs exprimés à la surface des cellules dont le CD14 et une dizaine d'autres récepteurs appelés *Toll-Like receptor* (TLR) présents sur les cellules épithéliales intestinales et les cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques...). (Figure 8)

La liaison de ces récepteurs avec les composants bactériens conduit à l'activation du facteur nucléaire κB (NF κ B) permettant la transcription des gènes codant pour les chimiokines dont l'IL-8 et des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1 ou l'IL-6. Cette synthèse a pour conséquence d'attirer sur le site inflammatoire des polynucléaires neutrophiles, puis des cellules B et T, permettant alors la mise en place d'une réponse immunitaire "acquise", et aussi de provoquer la synthèse d'autres cytokines comme l'IL-12 avec, pour effets, une stimulation de la phagocytose, une production de NO et une influence sur les réponses immunitaires acquises par une orientation Th0 vers Th1.

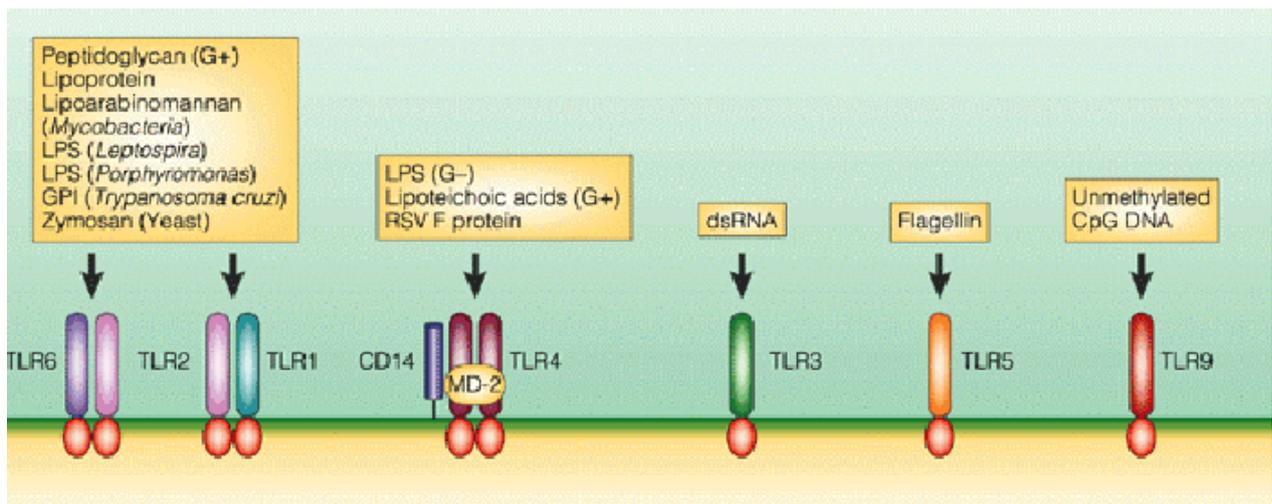


Figure 8 : Les différents ligands des récepteurs Toll-like (Medzhitov, 2001)

Parmi tous les TLR, certains sont maintenant bien connus :

- le TLR4 est le premier récepteur TLR à avoir été décrit par Medzhitov en 1997. Il joue un rôle essentiel dans la reconnaissance du LPS, composant majeur de la paroi des bactéries Gram négatives.

La reconnaissance du LPS par le récepteur TLR4 est complexe et nécessite d'une part un co-récepteur, le CD14, et d'autre part un transporteur du LPS, la LBP (LPS Binding Protein). La molécule CD14 est également essentielle pour la reconnaissance du LPS puisque les souris invalidées pour CD14 ne répondent pas ou peu à la stimulation par le LPS.

- le TLR2 est certainement le récepteur qui reconnaît le plus grand nombre de ligands tels que le peptidoglycane, les lipoprotéines bactériennes, le LPS de *Porphyromonas gingivitis*

et de *Leptospira interrogans*, le lipide glycosylphosphatidylinositol de *Trypanosoma cruzi* et le zymozan, un composé des parois des levures.

- le TLR5 reconnaît spécialement la flagelline, un composant des flagelles bactériens.

- le TLR9 reconnaît les motifs CpG non méthylés des ADN bactériens. Ces oligonucléotides sont connus pour stimuler la prolifération des cellules B et pour activer les macrophages et les cellules dendritiques. Contrairement aux autres TLR qui sont membranaires, le TLR9 est exprimé au niveau du réticulum endoplasmique.

Les TLR semblent contrôler la balance entre les différentes communautés bactériennes et expliquent sans doute la capacité du système immunitaire inné à établir une différence entre les bactéries pathogènes, les bactéries commensales ou encore les probiotiques. Par exemple, les TLR2 et TLR4 sont faiblement exprimés au niveau des cellules épithéliales minimisant ainsi la reconnaissance des PAMPs par ces cellules. Un contact permanent entre les composés bactériens et les cellules épithéliales se traduit chez ces derniers par un état de « non-réponse » à l'égard de bactérie. Cette non-réponse ne dépend pas d'un défaut d'expression des TLR mais plutôt d'une diminution du nombre de ces récepteurs à la surface des cellules épithéliales.

➤ L'immunité acquise

L'immunité innée, non spécifique et non douée de mémoire, est la première à intervenir suite à une agression antigénique. Elle a également un rôle important dans la participation à l'immunité acquise par la présentation de l'antigène (Ag) aux cellules T et par la synthèse de certaines cytokines.

Les réponses immunitaires acquises (ou adaptatives) concernent les réponses immunes humorales et cellulaires spécifiques de l'antigène (Ag). Lors d'un premier contact avec l'Ag, elles sont longues à se mettre en place (7 à 10 jours) mais sont douées de mémoire, permettant une réponse très rapide lors d'un deuxième contact. Ces réponses exigent une coopération entre les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), macrophages et cellules dendritiques, et la cellule T (cT), via plusieurs interactions au cours desquelles des complexes moléculaires "ligand-récepteur" sont exprimés à la fois par les CPA et les cT. La totalité de ces liaisons conduit alors à l'activation de la cT, de phénotype CD8+ pour les réponses de type cellulaire, et CD4+ pour les réactions de type cellulaire et humoral. Ces interactions moléculaires et cellulaires sont très importantes et participent à la modulation des réponses immunes. Ainsi, les CPA jouent un rôle clé dans la réponse immune acquise par leur capacité à présenter l'Ag et à synthétiser diverses cytokines qui sont capables de moduler et orienter les réponses immunes.

➤ Réponse humorale et balance Th1/Th2

Après activation par les CPA, les cT CD4+ ou Ct *helper* (Th) agissent sur la synthèse d'anticorps par les cellules B, via la production de cytokines. (Figure 9)

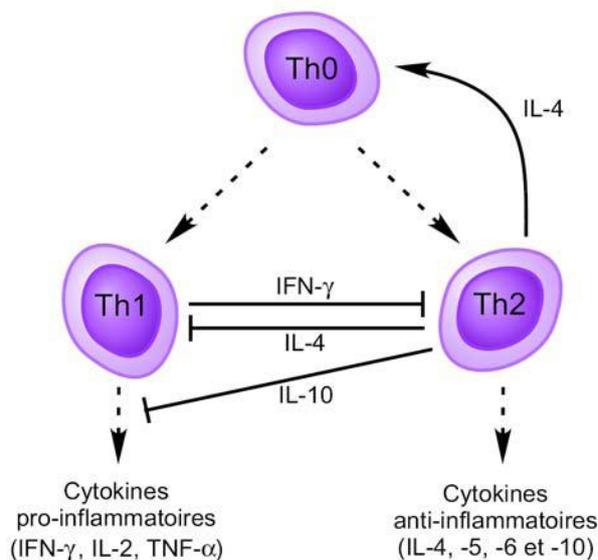


Figure 9 : représentation schématique de la balance Th1/Th2

Plusieurs populations de cellules Th diffèrent par le profil de cytokines émises. Les cellules T *helper* de type 1 (Th1) sécrètent essentiellement de l'IFN γ , cytokine « pro-inflammatoire », et provoquent une faible synthèse d'anticorps par les cellules B. Elles seront davantage sollicitées dans le cas de réponses cellulaires.

Au contraire, l'activation des cellules T *helper* de type 2 (Th2), conduit à la synthèse de cytokines « anti-inflammatoires », IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et à une production importante d'anticorps par les cellules B (IgG1, IgA, ou IgE).

L'activation d'une population inhibe celle de l'autre. Le passage de la cellule précurseur Th0 à Th1 ou Th2 dépend des facteurs environnementaux vis-à-vis desquels les cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques et NK) jouent un rôle considérable par la synthèse de cytokines (notamment IL-12 et IFN γ) qui agissent sur l'orientation préférentielle vers un profil Th1.

Cette balance Th1/Th2 permet une réponse immune adaptée à chaque type d'Ag :

- réponse Th1 inflammatoire et cellulaire pour des infections intracellulaires,
- réponse Th2 non inflammatoire avec une synthèse importante d'anticorps dans les autres cas. (9)

III.3.2 Rôles du système immunitaire intestinal (SII)

Le SII peut développer deux grands types de réponses immunes : les réponses de type « suppressor » dont la « tolérance induite par voie orale », et les réponses de type « inducteur » dont la synthèse d'anticorps appartenant à la classe d'IgA, et les réponses cellulaires.

➤ La tolérance orale

La tolérance orale a pour but de réprimer les réponses immunes envers les Ag alimentaires et joue un grand rôle dans l'homéostasie intestinale, en évitant les réactions inflammatoires qui mettraient en péril l'intégrité de la muqueuse intestinale et son bon fonctionnement.

On peut également penser que cette tolérance orale s'applique aussi aux bactéries résidentes de la flore comme aux propres tissus de l'individu. Cependant, l'absence de réactivité inflammatoire envers les bactéries intestinales pourrait aussi être due à d'autres mécanismes suppressifs ; il a ainsi été montré récemment que les CPA du SII, contrairement aux populations périphériques, n'exprimaient pas les récepteurs des composants bactériens, CD14 et TLR, ce qui pourrait expliquer leur non-réponse aux bactéries de la flore intestinale. (52) (53)

➤ Rôle de la flore intestinale sur l'immunité innée

La flore intestinale est soumise à un système de reconnaissance spécifique constitué par des récepteurs présents à la surface (TLR) et dans les cellules épithéliales (NOD). Chaque TLR ou NOD reconnaît spécifiquement un motif moléculaire porté par les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) tel que le LPS, le muramyl dipeptide, le peptidoglycane, les flagellines, l'ADN CpG (déméthylés).

Ce dialogue entre les bactéries et les cellules intestinales (épithéliales, dendritiques...) est encore mal connu. Cependant, il est un élément essentiel de l'homéostasie tissulaire du tube digestif. En effet, Rakoff-Nahoum *et al* ont rapporté dans *Cell* en 2004, des résultats importants sur le rôle protecteur lié à la reconnaissance de la microflore par l'immunité innée du tube digestif. L'expérience consistait à induire une colite chimique avec du dextran sodium sulfate (DSS) chez des souris sauvages et des souris invalidées pour certains TLR ou pour MyD88, protéine du complexe adaptateur lié à plusieurs TLR. La colite induite chez les souris invalidées pour TLR2, TLR4 était plus grave et responsable d'une mortalité qui ne s'observait pas chez les souris sauvages. Plus encore, chez les souris invalidées pour MyD88, la colite au DSS était encore plus grave et plus rapidement mortelle. Cet effet était annulé si les souris étaient décontaminées par des antibiotiques à large spectre avant l'induction de la colite. Cet effet protecteur semble passer par la production de facteurs tels que l'IL-6, le TNF α et les HSP (protéines du choc thermique). Dans ce modèle, la régulation de la prolifération et de la différenciation épithéliale était médiée par une voie NF- κ B TLR-dépendante.

Cette série d'expériences témoigne du rôle majeur de la reconnaissance des bactéries par les récepteurs épithéliaux de l'immunité innée pour le maintien et l'intégrité de l'homéostasie tissulaire. (52)

➤ Rôle activateur de la flore sur le développement du SII

La comparaison de la souris axénique (AX) et de la souris conventionnelle (CV) montre que la présence de la flore intestinale joue un rôle crucial sur le développement et l'activation du SII. Chez la souris AX, comme chez le bébé, le SII est peu développé : hypoplasie des plaques de Peyer, nombre réduit de lymphocytes intra-épithéliaux, faible concentration

d'immunoglobulines sériques et production limitée de cytokines. La « conventionnalisation » des souris AX répare l'ensemble de ces anomalies en quelques semaines.

Exemple des plasmocytes à IgA :

A la naissance, le souriceau CV a, comme la souris AX adulte, un nombre très faible de plasmocytes à IgA qui augmente progressivement pour atteindre, vers l'âge de six semaines, soit trois semaines après le sevrage, un nombre équivalent à celui de la souris CV adulte. Cette situation est retrouvée chez l'enfant, chez lequel un nombre de plasmocytes à IgA intestinaux égal à celui trouvé chez l'adulte n'est atteint qu'entre la première et la deuxième année de vie, parallèlement à l'installation progressive de la flore intestinale.

Quelques causes responsables de ce long délai dans l'activation du SII ont été suggérées : l'immaturation éventuelle de celui-ci, l'effet inhibiteur des anticorps du lait maternel ou encore l'établissement séquentiel de la flore intestinale de la naissance jusqu'au sevrage. Grâce aux modèles de souris AX adultes colonisées avec de la flore intestinale de souriceaux CV âgés de un à vingt-cinq jours, il a été montré que c'est uniquement la colonisation séquentielle du tube digestif par les bactéries intestinales qui est responsable du complet développement du nombre de plasmocytes à IgA intestinaux. (Tableau 6).

Flore intestinale hébergée par les souris gnotoxénique	Nombre de plasmocytes à IgA / villosité intestinale
Flore de souris conventionnelle adulte	41 ± 1
Souris axénique	4 ± 0.5
Flores de souriceaux âgés de 1 à 4 jours	15 ± 2
Flores de souriceaux âgés de 7 à 23 jours	23 ± 1
Flores de souriceaux âgés de 25 jours	43 ± 1

Tableau 6 : rôle de l'établissement de la flore intestinale du souriceau entre la naissance et après le sevrage sur l'activation du système immunitaire intestinal : exemple du développement du système intestinal plasmocytaire à IgA. (d'après Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M, *et al.* Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol* 2001 ; 167 : 2651-6)

➤ La réponse de type inducteur

Elle est caractérisée par une réponse humorale et cellulaire permettant de protéger l'épithélium quand il y a un danger : présence de virus, bactéries ou parasites entéropathogènes.

La réponse humorale permet la synthèse d'anticorps, les IgA, spécifiques des muqueuses, qui sont excrétés dans la lumière intestinale associés à une protéine (la pièce sécrétoire) leur conférant une résistance aux enzymes et une action ciblée. Les anticorps IgA sécrétoires (IgAs) forment des immuns-complexes avec l'antigène, bloquant ainsi l'adhésion et la translocation (passage dans le compartiment systémique) des bactéries pathogènes, ou la multiplication virale...

La réponse cellulaire ferait essentiellement appel aux lymphocytes intra-épithéliaux dont la fonction première serait de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal en détruisant les entérocytes infectés ou anormaux. (52) (53)

- Rôle modulateur de la flore sur les fonctions du SII : exemple de la réponse spécifique IgA anti-Rotavirus

Dans cette étude, deux groupes de souris gnotoxéniques ont été étudiées : un groupe dont le tube digestif était colonisé par la flore fécale dominante d'un enfant nourri au sein, soit avec *Streptococcus*, *Bifidobacterium* et *Escherichia coli*, et un groupe par la flore fécale dominante d'un enfant nourri avec une formule infantile, soit avec *E. coli* et *Bacteroides*. La présence de *Bifidobacterium* n'existait donc que dans la flore de l'enfant nourri au sein. Toutes ces bactéries se sont bien implantées dans le tube digestif des souris. Afin de se placer dans les conditions les plus proches de l'enfant, les lots de souris gnotoxéniques ont reçu comme boisson soit du lait soit de l'eau.

Trois semaines après la colonisation bactérienne, les souris sont inoculées avec une dose connue de *Rotavirus*. La réponse IgAs anti-*Rotavirus* est ensuite mesurée dans les fèces, et évaluée, lors du sacrifice, par le nombre de plasmocytes producteur d'IgAs anti-*Rotavirus* présents dans la muqueuse de l'intestin.

La détection des anticorps IgAs dans les fèces commence environ sept jours après l'inoculation du *Rotavirus*, et cela dans tous les lots. Une différence apparaît à partir du 15^e jour puisque l'on mesure un effet adjuvant de la flore de l'enfant nourri au sein sur la quantité d'anticorps IgAs anti-*Rotavirus* qui est significativement plus élevée que celle trouvée chez la souris hébergeant la flore de l'enfant nourri avec la formule infantile. Le même effet était présenté sur le nombre de cellules sécrétrices d'IgAs anti-*Rotavirus* présentes dans la muqueuse intestinale.

Afin d'analyser le rôle exact joué par la souche de *Bifidobacterium* présente dans la flore du bébé nourri au sein, d'autres modèles de souris gnotoxéniques hébergeant cette fois une seule bactérie, *Bifidobacterium* ou *E. coli*, ont été créés. Le protocole expérimental est le même que ci-dessus.

Les résultats montrent que la présence de *Bifidobacterium* augmente de 6 à 8 fois la quantité d'IgAs fécales au plateau, soit 25 jours après l'inoculation du *Rotavirus*, par rapport à ce qui est trouvé chez les souris hébergeant *E. coli*. Ce résultat confirme donc bien le rôle adjuvant joué par *Bifidobacterium* sur la réponse intestinale. (52)

CHAPITRE 2 : Physiopathologie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

INTRODUCTION

Les MICI sont caractérisées par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre les éléments de la flore intestinale, survenant le plus souvent chez des patients présentant une prédisposition génétique plus ou moins établie. L'interaction entre la flore intestinale et le système immunitaire intestinal joue donc un rôle important dans la physiopathologie de ces maladies. Des facteurs environnementaux semblent être également impliqués. L'importance de chacun de ces facteurs, et la chronologie des événements aboutissant au développement d'une MICI sont encore loin d'être totalement décryptés (Figure 10).

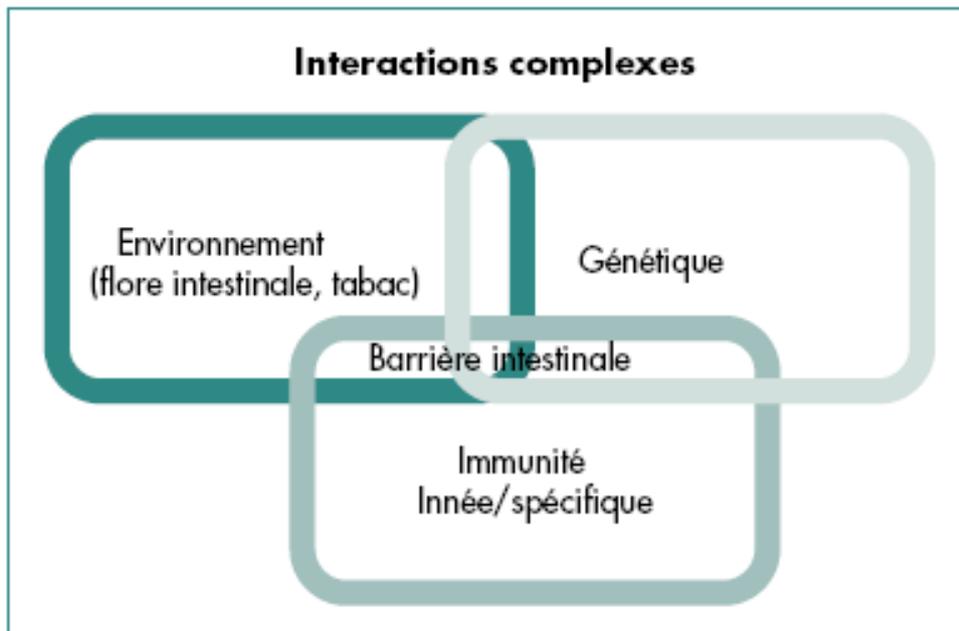


Figure 10 : Les différents acteurs connus pour être impliqués dans la pathogénie des MICI

I. Implication de l'environnement

I.1 Le tabac

Le tabac protège de la rectocolite hémorragique et en atténue l'évolutivité mais favorise la survenue d'une maladie de Crohn et en aggrave l'évolution.

Le risque de survenue d'une RCH chez les fumeurs est réduit de 40 % par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé.

L'effet protecteur du tabac est corrélé positivement à la quantité de cigarettes consommée et semble plus important chez les hommes. Seuls les effets protecteurs du tabagisme passif restent controversés.

La RCH est moins sévère chez les fumeurs : diminution de la fréquence des poussées (surtout chez ceux qui ont commencé à fumer après le diagnostic), régression de l'étendue des lésions inflammatoires, utilisation moindre des corticoïdes et plus tardivement de la colectomie.

L'arrêt de la consommation de tabac aggrave la maladie et sa reprise l'améliore.

A l'inverse, la MC survient deux fois plus souvent chez les fumeurs ; 50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic. Chez les jumeaux monozygotes, le risque de MC ne s'explique pas par le tabac qui ne détermine donc pas l'expression d'une MC chez un sujet génétiquement prédisposé. Cependant, lorsque deux frères ont l'un une MC et l'autre une RCH, la MC survient presque toujours chez des fumeurs et la RCH chez des non-fumeurs, le tabac orientant dans ce cas l'expression phénotypique.

Le tabagisme passif dans l'enfance pourrait également augmenter le risque de MC (mais pas à l'âge adulte).

Le sevrage réduit le risque de rechutes de MC de moitié dès la première année (effet comparable à celui d'un traitement immunosuppresseur), même si un risque intermédiaire subsiste (de l'ordre de 1,7) disparaissant après trois ou quatre ans de sevrage.

La MC est plus sévère chez les fumeurs : les poussées sont 50 % plus fréquentes, ainsi que les complications (abcès, fistules) et le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Aucune hypothèse pour expliquer cet effet ambivalent du tabac n'a été validée à ce jour.

Au cours de la RCH, la production de mucus est diminuée et la perméabilité colique augmentée, le tabac pourrait alors avoir un effet protecteur en augmentant l'épaisseur du mucus et en réduisant la perméabilité colique. L'efficacité thérapeutique de la nicotine au cours des poussées de RCH suggère qu'elle joue un rôle dans l'effet bénéfique du tabac. Celui-ci (ou ses composants) ont des propriétés immunomodulatrices : diminution de la production d'éicosanoïdes et de prostaglandines, réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires par blocage de la prolifération des cellules T, orientant ainsi la réponse cytokinique (les « patchs » cutanés de nicotine sont parfois utilisés dans le traitement des RCH).

Le tabac augmente, au niveau de la muqueuse intestinale, la production de radicaux libres potentiellement responsables de lésions inflammatoires. Par son action pro-coagulante (inhibition des prostacyclines vasculaires, augmentation du fibrinogène, diminution du plasminogène) et en réduisant le débit sanguin, le tabac pourrait favoriser la survenue de micro-thromboses, aggravant les lésions de MC. (15)

1.2 L'appendicectomie

Andersson *et al.* (2001) ont mené une étude montrant que l'appendicectomie pouvait réduire de 70 % le risque de RCH en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans pour appendicite aiguë. Comme dans le cas du tabac, et de manière indépendante, l'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la RCH, la maladie survenant plus tard dans la vie, avec moins de poussées et un risque réduit de colectomie.

Pour la MC, c'est l'inverse, avec augmentation du risque de survenue de la maladie, mais cet effet est discuté en partie parce qu'un tableau d'appendicite aiguë est une forme d'entrée classique dans la maladie.

Le mécanisme de l'effet protecteur de l'appendicectomie est inconnu. L'ablation ou l'inflammation de l'appendice pourrait protéger de la RCH en modifiant la réponse immunitaire de la muqueuse intestinale. (15)

1.3 Le mode de vie et l'alimentation

Les habitudes alimentaires pourraient expliquer les différences de risque de développer une MICI, les antigènes alimentaires constituant avec les bactéries, la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale.

De plus, l'alimentation, qui a profondément changé ces 50 dernières années, est probablement le facteur qui influence le plus la composition et l'activité métabolique de la microflore intestinale, agissant indirectement sur les interactions hôte/agent(s) bactérien(s)/réponse immunitaire.

Une étude menée dans la région de Stockholm suggère qu'une alimentation « fast – food », riche en graisses animales et sucreries, augmente le risque de MICI alors qu'un régime riche en fibres diminue le risque de MICI.

D'ailleurs l'évolution de l'incidence de la maladie semble corrélée à l'évolution de ces « fast – food ». (10)

Un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associé à un risque supérieur de MICI. À l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire. (15)

Le rôle délétère de l'antibiothérapie a été mis en évidence dans un modèle de colite inflammatoire induite chez la souris invalidée pour le gène *Myd88* (protéine activée par la reconnaissance de TLR4 et son ligand) : les souris traitées par des antibiotiques présentaient des lésions coliques plus sévères que les souris non traitées (expérience de Rakoff-Nahoum *et al.*, 2004). Dans ce modèle, le maintien de l'intégrité intestinale est aboli par l'antibiothérapie.

Dans les pays développés, on constate une évolution des quantités d'oxyde de titane et de silicate d'aluminium dans l'alimentation. Ces microparticules se comporteraient comme des transporteurs d'antigène de la lumière vers la muqueuse intestinale et entraîneraient ainsi une importante stimulation des lymphocytes T et macrophages.

Un essai portant sur 18 malades corticodépendants tirés au sort pour recevoir un régime normal ou appauvri en oxyde de titane ou silicate d'aluminium a conclu à l'efficacité du régime pauvre en microparticules (expérience de Lomer *et al.*, 2011).

Le stress pourrait également être un facteur du fait de son impact possible dans la survenue des MICI ou de leurs poussées. En effet il jouerait un rôle important dans certains modèles animaux de colites inflammatoires (Qiu *et al.* 1999) et il est souvent évoqué par les patients dans le déclenchement de leurs poussées. (38)

Tableau 7 : éléments du mode de vie moderne susceptibles d’agir sur la flore microbienne muqueuse intestinale.

- Amélioration de l’état sanitaire
- Diminution des maladies parasitaires endémiques
- Sols durs des habitations (moins de contact avec les bactéries de la terre)
- Diminution de l’infection à *H. pylori*
- Augmentation de l’utilisation des antibiotiques
- Vaccinations
- Diminution de la taille des familles
- Moins de promiscuité dans les conditions de vie
- Chaîne du froid
- Exposition retardée dans la vie aux infections
- Vie sédentaire et obésité
- Moins de consommation de nourritures fermentées
- Plus de consommation de sucres raffinés, graisses saturées et conservateurs alimentaires
- Pollution industrielle : métaux lourds, aluminium, microparticules

II. Facteurs génétiques et MICI

II.1 Identification des gènes de susceptibilité aux MICI

Des facteurs génétiques ont été suspectés suite à l’observation de cas familiaux de MICI au cours d’études épidémiologiques, notamment chez des jumeaux homozygotes (Bonen et Cho, 2003), et le risque relatif de développer une MICI est 10 à 14 fois plus élevé pour un apparenté au premier degré d’un individu malade que celui de la population générale (Orholm et al, 1991).

Des études de criblage du génome ont identifié plusieurs régions chromosomiques de susceptibilité, notamment dans les chromosomes 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1 et 3 (ces régions étant encore appelées IBD1 à 9). Dans quelques cas, le ou les gènes situés dans ces régions ont pu être identifiés, parmi lesquels *OCTN1* et 2 sur le chromosome 5 et *IBD3* sur le chromosome 6.

Mais c’est en 2001 que des équipes européennes et américaines ont mis en évidence, sur le chromosome 16, le gène *NOD2* (renommé depuis *CARD15* par une commission de nomenclature internationale), le premier gène de susceptibilité pour la MC. (19)

NOD2/CARD15 code pour un récepteur intra cytoplasmique de l’immunité innée, encore appelé PRR (Pattern recognition receptor), exprimé par les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales intestinales et les cellules de Paneth. L’activation de ce récepteur aboutit à une réponse inflammatoire via la voie NFκB ou la voie des MAPKinases, et à la mort cellulaire par apoptose.

Il contient deux domaines de recrutement et d’activation des caspases situés en N-terminal (*CARD*, *Caspase-recruitment domain*), liés à un domaine de liaison aux nucléotides (*NBD*, *Nucleotide-binding domain*) et un domaine C-terminal composé de motifs répétés riches en leucines (*LRR*, *Leucine-rich repeats*). Le rôle fonctionnel des LRR n’est pas totalement élucidé,

mais l'hypothèse avancée est que le domaine LRR de *CARD15* interviendrait dans la reconnaissance par les macrophages des peptidoglycanes des bactéries à Gram positif et négatif et plus précisément du muramyl dipeptide (MDP). Cette reconnaissance déclencherait une cascade d'événements dans le cytoplasme de la cellule et notamment le recrutement d'un facteur de transcription appelée RICK qui, grâce à une interaction CARD-CARD, entraîne des phosphorylations et l'activation de NFκB. (Figure 11). (54)

Membrane

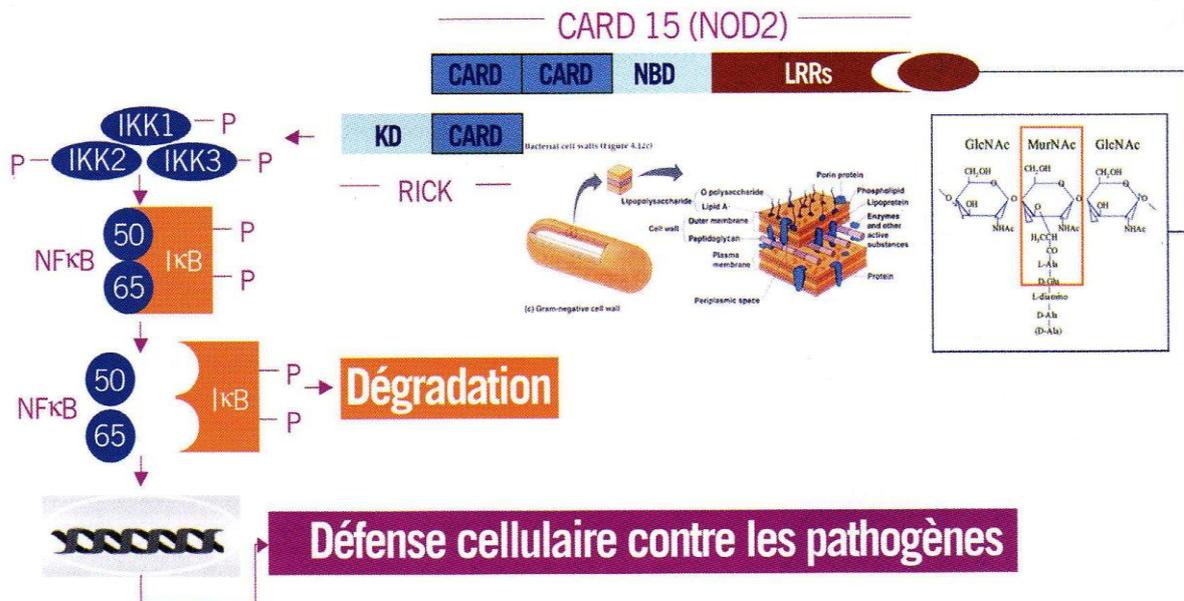


Figure 11 : Fonction supposée de *Nod2/CARD15* dans l'activation de la voie NF-κB.

CARD15 présent dans le cytoplasme des cellules peut fixer via sa région riche en leucines (LRR) des lipopolysaccharides ou des peptidoglycanes bactériens. Cette liaison permet le recrutement du facteur nucléaire RICK qui, après fixation sur *CARD15* via une interaction CARD-CARD, va phosphoryler par son domaine kinase (DK) d'autres facteurs à l'origine d'une activation de NFκB. NFκB sera alors capable de passer dans le noyau de la cellule et de réguler des gènes impliqués dans la défense cellulaire contre les pathogènes.

<http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/403miciGe.htm>

II.2 *CARD15* et maladie de Crohn

Plus de 30 mutations de *CARD15* ont été répertoriées, permettant de parler de polymorphisme génétique, mais trois mutations ponctuelles de ce gène apparaissent plus fréquentes chez des patients atteints de MC. Il s'agit de substitutions nucléotidiques en position 2023 (R702W) et 2641 (G908R) et d'une insertion nucléotidique en position 2936 (1007fs), cette dernière étant à l'origine d'un décalage du cadre de lecture et de la synthèse d'une protéine tronquée.

Ces trois mutations concernent le domaine C-terminal riche en leucines de la protéine (domaine LRR), impliqué dans la reconnaissance des motifs bactériens.

Elles sont responsables d'un défaut de reconnaissance des motifs MDP par les macrophages.

Les mécanismes exacts suivant lesquels ces mutations sont responsables d'une susceptibilité accrue à la MC restent encore non élucidés, mais il semble qu'elles pourraient modifier le « dialogue » entre les cellules immunitaires et la flore intestinale. Des études chez la souris

transgénique porteuse d'un gène *NOD2* muté ont montré que l'absence d'expression de *NOD2* entraîne une altération de la voie de signalisation induite par les TLR, une production accrue de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages stimulés par le MDP, et une diminution de synthèse de peptides antimicrobiens (α défensines) par les cellules épithéliales intestinales. Cette diminution de synthèse des α défensines est également retrouvée chez l'homme, au niveau de l'iléon et du côlon, chez des patients atteints de maladie de Crohn. On peut penser que cette diminution de synthèse de peptides antimicrobiens favorise la prolifération bactérienne dans la lumière intestinale. (35)

Environ 50 % des patients atteints de MC ont une de ces mutations sur un chromosome (sujets hétérozygotes), 15 % ont la même mutation (sujets homozygotes) ou deux mutations différentes (hétérozygotes composites) sur leurs deux chromosomes, tandis que 20% des sujets contrôles sont porteurs d'une des mutations de *CARD1*.

À partir de ces chiffres, on peut estimer que le risque d'avoir une MC est 1,5 à 3 fois plus important chez les hétérozygotes simples que chez les sujets n'ayant pas de mutation et environ 40 fois plus important chez les homozygotes ou hétérozygotes composites, ce qui représente le plus important facteur de risque de MC connu à ce jour.

Les premières études phénotypiques réalisées à partir des trois principales mutations permettent de définir un sous-groupe de patients qui développent une maladie plus précoce, localisée plus fréquemment dans l'iléon et d'évolution plus volontiers sténosante.

A noter, seuls 17% des patients atteints de maladie de Crohn sont porteurs d'une mutation homozygote, et certains individus porteurs de cette mutation ne sont pas malades (témoins). Ainsi, être porteur d'une mutation ne signifie pas être malade. Ce résultat était attendu dans le cadre d'une maladie génétique complexe telle que la maladie de Crohn puisque d'autres mutations sur d'autres gènes et l'exposition à des facteurs d'environnement sont aussi certainement nécessaires pour que la maladie apparaisse. (19)

II.3 Mutations du gène *IL23R* (chromosome 1)

Un gène pouvant influencer le développement des MICI (gène modificateur) a été mis en évidence par Duerr *et al.* Il s'agit du gène codant pour une sous-unité du récepteur à l'IL23, cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules dendritiques activées et les macrophages. Ces auteurs montrent dans leur étude qu'un variant génétique situé au sein de ce gène (rs11209026) protègerait du risque de développer une MC. (19)

III. Facteurs d'immunité et barrière épithéliale

A côté de ces facteurs génétiques et environnementaux de prédisposition (tabac...), plusieurs arguments expérimentaux *in vitro* ou chez l'animal, et chez l'homme, amènent à penser que l'inflammation intestinale dans les MICI résulte d'une réponse immunitaire, innée et adaptative, inappropriée envers la flore intestinale.

III.1 Immunité et MICI

Au cours des MICI, la dysrégulation du système immunitaire muqueux est caractérisée par une cascade de mécanismes.

Le premier est la stimulation anormale des cellules résidentes de la muqueuse intestinale, à l'origine des voies de transduction (NFκB). Cette activation permettra la production de médiateurs inflammatoires (cytokines et chimiokines) qui seront également impliqués dans le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires sanguines dans la paroi intestinale *via* la surexpression de molécules d'adhésion. Ces deux mécanismes vont aboutir à la formation d'un infiltrat de cellules pro-inflammatoires activées dans la paroi intestinale.

Un dernier mécanisme pathologique, caractérisé par une inhibition des mécanismes d'apoptose, entraînera une augmentation de la survie de ces cellules pro-inflammatoires et donc la chronicité de l'inflammation.

III.1.1 Activation des voies de transduction

Rappel: les deux principales voies de transduction du signal impliquées dans les phénomènes inflammatoires sont les voies NFκB/IκB (protéine inhibitrice kappa B).

Au cours des MICI, une augmentation de l'activation des voies NFκB/IκB a été mise en évidence. Après activation de la cellule, une cascade de phosphorylation entraîne, d'une part, la dégradation de la protéine inhibitrice IκB et, d'autre part, la translocation de NFκB du cytoplasme vers le noyau de la cellule.

Dans le noyau, NFκB est impliqué dans la réponse inflammatoire médiée par les cytokines inflammatoires TNFα et IL-1.

III.1.2 Production de cytokines et de chimiokines

Les lésions inflammatoires intestinales des patients atteints de MICI sont associées à une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires (notamment TNFα, IL-8, IL-6 et IL-1). Cette anomalie de la balance des cytokines pro-inflammatoires/anti-inflammatoires est secondaire à l'inflammation et n'existe pas dans la muqueuse saine.

Par exemple, le TNFα est présent dans les lésions de la muqueuse, de la sous-muqueuse et de la séreuse des patients atteints de MC. Il est synthétisé essentiellement par les macrophages et les adipocytes du mésentère ce qui explique en partie la localisation préférentielle des lésions intestinales de la MC le long du bord mésentérique.

L'IL-8, synthétisé essentiellement par les macrophages et les PNN, a été mis en évidence dans la muqueuse colique inflammatoire des patients atteints de MC ou de RCH.

III.1.3 Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion

Au cours de la MC et de la RCH, les lésions intestinales sont caractérisées par une infiltration de la muqueuse par des leucocytes périphériques, essentiellement des PNN et des lymphocytes. Ceux-ci vont adhérer aux cellules endothéliales intestinales *via* différents récepteurs de surface appelés molécules d'adhésion. (9)

On distingue deux grandes familles de molécules d'adhésion : ICAM (Intercellular adhesion molecule) et VCAM (Vascular cell adhesion molecule).

L'expression de ces molécules d'adhésion est régulée en partie par les cytokines.

III.1.4 Inhibition des mécanismes d'apoptose

Au cours de la MC, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T, probablement due, entre autres, par l'action de l'IL-6 produite par les macrophages et les LT.

III.2 Mécanismes de l'inflammation induite par la flore intestinale au cours des MICI

Il existe une interaction entre la flore et le système immunitaire intestinal. La microflore peut induire une inflammation intestinale par de multiples mécanismes. Inversement, il est également possible qu'une réponse immunitaire non adaptée contre sa propre flore rende le tube digestif susceptible vis-à-vis des bactéries non pathogènes.

III.2.1 Action de la microflore sur le SII

➤ Rôle pro-inflammatoire des composants bactériens

L'activation des monocytes/macrophages par le LPS est dépendante en partie de la présence des récepteurs CD14 et TLR4. Dans un état physiologique « normal », les macrophages de la *lamina propria* expriment faiblement le CD14, d'où un faible effet activateur du LPS bactérien. Au cours des MICI, une augmentation de l'expression de CD14 et de TLR4 sur les macrophages de la *lamina propria* et les cellules épithéliales intestinales pourrait expliquer l'initiation et la chronicité de l'inflammation induite par les bactéries.

Enfin, une anomalie de la balance entre les expressions de TLR4 et du récepteur activé pour les peroxyosomes (PPAR γ) a été mise en évidence au cours de la RCH. PPAR γ est un récepteur nucléaire à fonction anti-inflammatoire naturellement exprimé par les cellules épithéliales du côlon et dont l'expression est régulée, en partie, par le TLR4. Au cours de la RCH, la surexpression de TLR4 activé par le LPS et le déficit d'expression de PPAR γ au niveau de la cellule épithéliale provoquerait une absence de régulation de la voie NF κ B à l'origine de la chronicité de la réaction inflammatoire. (21)

➤ Flore et perméabilité intestinale

Certaines bactéries comme les *Klebsiella* et les streptococques augmentent la perméabilité intestinale ce qui pourrait être à l'origine d'un passage accru des antigènes bactériens ou alimentaires dans la paroi et d'une stimulation anormale du SII.

III.2.2 Réponse immunitaire anormale de l'hôte vis-à-vis de la microflore

➤ Rupture de la tolérance

Chez l'homme sain, les cellules mononucléées extraites de la muqueuse intestinale sont normalement tolérantes à la flore homologue, mais prolifèrent et s'activent au contact d'une flore hétérologue.

Dans la MC, les cellules mononucléées extraites de zones de côlon lésées s'activent également en présence de la flore homologue. Cette activation pourrait traduire une rupture de la tolérance vis-à-vis de flore du sujet, secondaire à l'apparition des lésions. (18)

IV. Implication de la flore intestinale dans les MICI

Le rôle initiateur de la flore bactérienne intestinale dans la MC a été fortement suspecté à partir des observations faites dans les modèles de colite expérimentale : dans ces modèles, la présence de la flore est indispensable pour le développement de l'inflammation. Certains composants de la flore intestinale pourraient jouer un rôle pro-inflammatoire (*Bacteroides*, *Escherichia coli*) et d'autres un rôle anti-inflammatoire (Lactobacilles, Bifidobactéries).

La participation d'agents microbiens à la physiopathologie des MICI peut s'envisager selon trois aspects :

- 1) participation de toute ou partie de la flore endogène saprophyte du tube digestif ;
- 2) rôle transitoire d'un agent infectieux non spécifique initiant l'inflammation intestinale ensuite entretenue par d'autres mécanismes ;
- 3) implication d'un agent infectieux spécifique persistant à l'origine de la maladie dont les plus fréquemment mis en cause sont *Mycobacterium paratuberculosis*, le virus de la rougeole, *Listeria monocytogenes* et *Saccharomyces cerevisiae*.

IV.1 Arguments en faveur du rôle de la flore intestinale dans les MICI

IV.1.1 Arguments expérimentaux

La majorité des modèles animaux développant des colites inflammatoires spontanées ou induites par des agents chimiques est influencée par la présence d'une flore bactérienne dans la lumière intestinale. Seul le modèle de souris invalidé pour la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) développe des lésions hémorragiques jéjunales en l'absence de flore. Dans les autres modèles, l'inflammation intestinale est absente ou très atténuée chez des animaux axéniques. Par ailleurs, un modèle de colite chronique granulomateuse a été obtenu par l'administration intrapariétale de paroi bactérienne de streptocoque dans le côlon distal des rats, mimant une MC. Ainsi, dans les modèles animaux, la flore intestinale est un élément crucial intervenant dans la chronicité et dans l'induction des lésions intestinales.

VI.1.2 Arguments cliniques

La muqueuse intestinale de patients avec MICI est colonisée par une flore abondante notamment dans les ulcérations et les fistules. Cartun *et al.* ont montré la présence d'antigènes d'*E. coli* et de Streptocoque dans 69 % et 63 % des tissus intestinaux réséqués de MC. Plusieurs travaux ont révélé des taux élevés d'anticorps dirigés contre de nombreuses bactéries de la flore saprophyte, notamment *Bacteroides*, *S. faecalis* et *E. coli* dans le sérum de patients atteints de MC.

Le rôle initiateur de la microflore dans la MC a surtout été illustré par les travaux portant sur le modèle de récurrence endoscopique après chirurgie. Après résection chirurgicale de l'iléon

terminal suivie d'une anastomose iléocolique, une récurrence endoscopique survenait dans 73 % des cas à un an. Si l'anastomose était protégée du flux fécal par une stomie d'amont, elle restait indemne de lésions. La récurrence apparaissait en revanche peu après le rétablissement de la continuité digestive, permettant aux flux fécaux de baigner à nouveau la région anastomotique. Dans cette situation, le néoiléon, siège de la récurrence, était colonisé par une flore de type colique dont le rôle dans la réactivation de la maladie est possible. (16) (62)

IV.2 Dysbiose et MICI

Une dysbiose se définit par un déséquilibre au sein de la microflore intestinale entre des bactéries « protectrices » (participant à l'effet protecteur dit de barrière) et des bactéries « agressives » ou « pro-inflammatoires ».

Il existe en effet au sein de la microflore normale du sujet sain des bactéries ayant des propriétés protectrices et des bactéries ayant un effet « pro-inflammatoire ». La description de la microflore intestinale au cours des MICI a fait naître ce concept de dysbiose. En effet, si cet équilibre venait à manquer, une telle dysbiose pourrait participer à l'initiation et/ou à l'entretien des lésions intestinales au cours des MICI.

Deux éléments concernant la description de la microflore au cours des MICI sont désormais acquis :

- tous les micro-organismes n'ont pas le même potentiel pro-inflammatoire,
- des différences significatives existent entre la microflore intestinale de sujets sains et celle de sujets atteints de MICI (définissant ainsi le terme de dysbiose).

1) Les travaux de l'équipe de Sartor ont bien montré que pour un modèle murin de colite bien défini, comme celui des souris invalidées pour l'IL-10 élevées en condition mono-associée (microflore intestinale constituée d'un seul type de bactéries bien identifié) avec des bactéries différentes, on observe que le phénotype de l'atteinte inflammatoire pouvait varier en fonction du type de bactérie. La présence d'un *Escherichia coli* entraînait une colite caecale, alors que la présence d'*Enterococcus faecalis* déclenchait une colite distale. Dans un autre modèle de colite obtenue par transfection de HLAB27 chez le rat, *Bacteroides vulgatus* était indispensable au déclenchement des lésions alors qu'une microflore constituée de cinq bactéries commensales sans *Bacteroides vulgatus* n'entraînait pas de colite.

Certaines bactéries possèdent une capacité à déclencher des lésions inflammatoires dans un modèle animal bien défini et pourraient être responsables du phénotype de la colite. (61) (63)

2) Chez l'homme, dans la MC, plusieurs travaux ont rapporté des modifications de la composition de la microflore :

- une proportion de la microflore est composée de bactéries différentes de celles habituellement rencontrées chez l'homme. Cette proportion atteint 20 à 30 % de la microflore totale ;
- une diminution de la biodiversité a également été rapportée;
- enfin, des modifications spécifiques de la représentation des grands groupes bactériens ont été observées avec notamment une diminution des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, et une augmentation des bactéries pathogènes telles que *Bacteroides* et *Escherichia coli*. (63)

IV.2.1 Etude de la microflore fécale

➤ Au cours de la maladie de Crohn

Dans le microbiote fécal des patients atteints de MC, on observe une réduction quantitative et qualitative (biodiversité) du phylum Firmicutes, et particulièrement du groupe *C. leptum*. Ce groupe phylogénétique comporte plusieurs bactéries productrices de butyrate, notamment *Faecalibacterium prausnitzii*.

Il a également été montré que d'autres bactéries considérées comme « bénéfiques » pour l'hôte étaient quantitativement diminuées dans le microbiote fécal des patients atteints de MC : *Lactobacillus* et *Bifidobacteria* ; alors que la concentration des enterobacteries était augmentée.

Le phylum *Bacteroidetes* paraît conservé malgré la diminution de la biodiversité relative du sous groupe *Bacteroides fragilis*.

➤ Au cours de la rectocolite hémorragique

Les études sur le microbiote intestinal des patients atteints de RCH sont encore assez peu nombreuses. Elles suggèrent fortement une restriction de biodiversité et une proportion augmentée de bactéries inhabituelles comme au cours de la MC.

IV.2.2 Etude de la microflore associée à la muqueuse intestinale

La microflore associée à la muqueuse intestinale est le plus souvent étudiée sur des biopsies réalisées au cours d'une coloscopie, mais certaines études utilisent également des pièces opératoires.

➤ Au cours de la maladie de Crohn

La microflore associée à la muqueuse des patients atteints de MC comporte une concentration bactérienne plus importante comparée aux sujets sains. Ceci concerne aussi bien les anaérobies que les aérobies facultatives et pourrait être lié à une déficience de la barrière intestinale. Une hypothèse serait qu'un déficit relatif en défensines pourrait permettre aux bactéries intestinales d'envahir la muqueuse ou encore de coloniser les cryptes intestinales.

De manière similaire aux résultats provenant des études du microbiote fécal, une diminution significative des bactéries du phylum Firmicutes a été mise en évidence. *F.prausnitzii* est l'une des espèces les plus sous-représentées dans la microflore de patients atteints de MICI (comparativement aux sujets sains). Concernant les *Enterobacteries*, plusieurs travaux ont montré que leur concentration est également augmentée.

➤ Au cours de la rectocolite hémorragique

Comme au cours de la MC, la microflore associée à la muqueuse intestinale des patients atteints de RCH comporte une concentration bactérienne globale anormalement élevée, et particulièrement en anaérobies. Une restriction de la biodiversité de la microflore associée à

la muqueuse est comparable à celle observée chez les patients atteints de MC avec diminution des Firmicutes et une sur-représentation des entérobactéries. (62)

IV.3 Rôle spécifique d'*Escherichia coli* dans la MC

E. coli fait partie des bactéries qui ont été trouvées de façon reproductible comme étant augmentées dans la flore luminale et adhérente. Les taux d'anticorps anti- *E. coli* sont plus élevés chez les patients avec maladie de Crohn que chez les sujets normaux. Des antigènes spécifiques d'*E.coli* ont été identifiés dans la muqueuse de MC au niveau des macrophages, des cellules géantes à la base des ulcérations, des granulomes et de la *lamina propria*.

Plusieurs travaux ont montré que des souches d'*E.coli* isolées de selles de patients avec MICI avaient des propriétés adhésives *in vitro* similaires à celles de souches entéropathogènes. L'étude de biopsies iléales de patients atteints de MC a montré que les lésions iléales aiguës et chroniques de MC étaient anormalement colonisées par des souches d'*E.coli*. Ces souches sont dépourvues des gènes de virulence classiquement retrouvés chez les différents pathovars d'*E.coli* responsables d'infections intestinales. La caractérisation d'un phénotype d'adhésion-invasion d'une souche type isolée d'un patient avec MC a conduit à définir l'existence d'un nouveau pathovar d'*E.coli* pouvant être associé à la MC, désigné AIEC pour « *adhérent-invasive E. coli* ».

Les souches AIEC possèdent de plus des déterminants génétiques leur permettant de résister à l'action bactéricide des macrophages. Elles pourraient ainsi jouer un rôle dans la formation des granulomes caractéristiques de la MC. (60)

IV.4 Agents infectieux exogènes

Il existe des agents infectieux non spécifiques qui pourraient être mis en cause dans l'apparition des MICI.

De nombreuses études épidémiologiques ont prouvé que l'apparition de la maladie ou des poussées faisait suite à une infection intestinale ou respiratoire d'origine virale ou bactérienne. Ce qui peut conduire à dire que les séquences peptidiques bactériennes doivent avoir des homologies de structure avec des antigènes du tube digestif. Ainsi, le sujet développe une « auto-immunité » par la production d'anticorps dirigés contre les antigènes microbiens mais également contre les antigènes du soi ressemblant aux antigènes microbiens. (37) (64)

➤ Les bactéries :

Le rôle de *Mycobacterium paratuberculosis* a été évoqué depuis la mise en évidence de fragment d'ADN de *M. paratuberculosis* au sein de la muqueuse de patients atteints de MC mais également de patients atteints de RCH.

Toutefois, le problème réside dans un manque de spécificité de cette bactérie ; de plus, lors de l'instauration de traitements antituberculeux chez ces patients, aucun bénéfice clinique n'a pu être apprécié.

La bactérie *Listeria monocytogenes* a été mise en évidence par immunohistochimie dans les tissus de 75% des patients atteints de MC et non chez les personnes souffrant de RCH.

➤ Les virus :

Le virus de la rougeole a aussi été incriminé dans la formation des lésions de vascularite granulomateuse dans les vaisseaux mésentériques de petit calibre au cours de la MC.

Une étude menée par Andy Wakefield (1993) avait suggéré que le vaccin contre la rougeole pourrait être un facteur de risque, mais ces théories ne sont pas encore réellement prouvées. (37)

➤ Les levures :

Des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiæ* (ASCA) ont été mis en évidence dans le sérum de patients atteints de la MC et sont ainsi reconnus comme étant un puissant marqueur de la maladie.

Les ASCA sont dirigés contre un épitope de structure type mannane.

Standaert-Vitse *et al.* ont montré que *Candida albicans* représentait un immunogène pour l'apparition de ces Ac et ont suggéré que chez les sujets génétiquement susceptibles à la MC, *C.albicans* pourrait être l'un des micro-organismes vis-à-vis desquels se manifeste une rupture de tolérance du système immunitaire, la persistance des ASCA en étant le témoin.

C. albicans colonise significativement davantage le tube digestif des sujets atteints de MC (44%) et de leurs apparentés sains (38%) comparé aux sujets contrôles (22%).

Il n'y a pas d'influence des mutations du gène *CARD15* sur la colonisation par *C. albicans*.

Chez les apparentés sains du 1er degré, il existe une relation entre la colonisation digestive par *C. albicans* et les ASCA (compatible avec un caractère immunogène). A l'inverse, chez les sujets atteints de MC (pour lesquels les ASCA sont des marqueurs stables), cette corrélation entre ASCA et la colonisation par *C. albicans* n'est plus retrouvée. Ainsi, une fois la MC installée, le niveau d'ASCA devient indépendant de la quantité de levures présentes dans le tube digestif. (65)

PARTIE 3 : Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

CHAPITRE 1 : Probiotiques – Généralités

I. Le concept

I.1 Les probiotiques

I.1.1 Histoire et définition

Le terme “probiotique” est un mot relativement nouveau qui signifie “en faveur de la vie” et qui est actuellement utilisé pour désigner des bactéries associées à des effets bénéfiques chez l’homme et les animaux.

L’observation du rôle positif joué par quelques bactéries sélectionnées est attribuée à Eli Metchnikoff, microbiologiste d’origine russe, lauréat du Prix Nobel de médecine, qui travaillait à l’Institut Pasteur au début du 20^e siècle.

D’après Metchnikoff, la longévité des populations de l’Europe de l’Est était associée à une importante consommation de lait fermenté, et plus précisément au remplacement des bactéries intestinales qu’il qualifiait de « putréfiantes » par les bactéries « acidifiantes » des laits fermentés (Metchnikoff, 1907). Les bactéries intestinales produisaient en effet des substances toxiques responsables du vieillissement. Dès lors, pour prévenir l’auto-intoxication générée par les bactéries « putréfiantes » de l’intestin, et donc augmenter l’espérance de vie, Metchnikoff proposa d’ingérer des bactéries lactiques vivantes.

A cette même époque, Henry Tissier, pédiatre français, a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhée contenaient un petit nombre de bactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y. Ces bactéries “bifides” étaient au contraire abondantes chez les enfants sains (Tissier, 1906). A son avis, ces bactéries pourraient être administrées aux patients souffrant de diarrhée pour aider à rétablir une flore intestinale saine.

Ce sont Metchnikoff et Tissier qui ont été les premiers à avancer dans leurs travaux des propositions scientifiques au sujet de l’utilisation probiotique des bactéries, même si le terme “probiotique” n’a été introduit qu’en 1965 par Lilly et Stillwell pour décrire des substances produites par des microorganismes qui favorisaient la croissance d’autres microorganismes.

Depuis, la définition des probiotiques a évolué au gré de l’état des connaissances de leurs mécanismes d’action sur la santé. En 1974, Parker élargit la notion de probiotiques aux microorganismes qui contribuent au maintien de l’équilibre de la flore intestinale, englobant ainsi les micro-organismes et les métabolites microbiens produits. Quinze ans plus tard, Fuller (1989) redéfinit les probiotiques comme étant : « des préparations microbiennes

vivantes utilisées comme additif alimentaire qui ont une action bénéfique sur l'animal hôte en améliorant sa balance microbienne intestinale ». Plus récemment, un groupe d'experts européens a proposé d'élargir la définition pour y inclure les micro-organismes ayant des mécanismes d'action indépendants d'une modification de la microflore intestinale (Salminen et al., 1998) ; proposition qui a été adoptée par le groupe de travail mandaté, conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation et par l'Organisation Mondiale pour la Santé, pour faire le point sur la question. Ce groupe d'experts internationaux définit en effet les probiotiques comme étant « des micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte ». (23) (25)

Remarque :

Le point commun de toutes ces définitions est « microorganismes vivants ». Or il a été montré que des microorganismes tués ou des produits de leur métabolisme pouvaient avoir des effets probiotiques. L'exemple le mieux connu de produit actif contenant des germes tués efficaces est l'anti-diarrhéique LACTEOL®. Il s'agit en réalité d'un lactosérum fermenté par la souche *Lactobacillus acidophilus LB* qui est ensuite inactivé thermiquement et lyophilisé. Plusieurs études ont montré que ce produit qui ne contient aucun germe vivant possède une certaine efficacité dans le traitement de diarrhées infectieuses. Un peu plus tard, une étude en double aveugle montrait que *L. acidophilus LB* tué est plus efficace dans le traitement de diarrhées chroniques qu'une autre souche de lactobacille administrée vivante.

1.1.2 Les micro-organismes probiotiques

Les bactéries lactiques demeurent les microorganismes aux propriétés probiotiques par excellence et les produits laitiers fermentés les vecteurs de choix. Les principales espèces de bactéries lactiques utilisées dans les préparations probiotiques sont présentées dans le Tableau 8. Les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont de loin les plus utilisés à l'échelle internationale car en plus de leurs effets bénéfiques établis, ils font partie de la flore banale de l'intestin de l'homme. Ils ont rarement été associés à des problèmes sanitaires et bénéficient, de ce fait, du statut GRAS « *Generally Recognised As Safe* ». En revanche, malgré le potentiel confirmé des deux espèces du genre *Enterococcus* (i.e. *E. faecalis* et *faecium*) en tant que probiotiques, leur application se trouve confrontée à des problèmes réglementaires en raison de leur résistance aux antibiotiques et de leur nature opportuniste.

La levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques souches de *E. coli* et de *Bacillus* peuvent également être utilisées comme probiotiques (Tableau 8).

Lactobacillus	Bifidobacterium	Autres bactéries lactiques	Autres micro-organismes
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus</i> spp.
<i>L. amylovirus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> strain Nissle
<i>L. brevis</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. cellobius</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	
<i>L. curvatus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. thermophilum</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>	
<i>L. farciminis</i>		<i>Streptococcus intermedius</i>	
<i>L. fermentum</i>			
<i>L. gallinarum</i>			
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

Tableau 8 : Micro-organismes considérés comme probiotiques (d'après Hozalpfel *et al.*, 1998).

Pour être considéré comme probiotique, un microorganisme doit remplir certaines conditions dont :

- être non pathogène
- pouvoir survivre au transit intestinal (i.e. résister aux sécrétions gastriques et aux sels biliaires)
- se retrouver en nombre élevé dans l'intestin
- posséder une survie élevée dans le tractus gastro-intestinal et exercer un effet métabolique pendant le transit
- être capable d'adhérer aux cellules épithéliales de l'intestin et de coloniser la lumière du tractus
- posséder une compétitivité spécifique élevée vis-à-vis des bactéries pathogènes,
- exercer un effet bénéfique sur l'hôte au-delà de l'apport nutritionnel. (1)

1.2 Les prébiotiques

1.2.1 Histoire et définition

Initialement, les prébiotiques étaient définis comme des "ingrédients alimentaires qui exercent un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le colon, et ainsi améliorent la santé de l'hôte" (Gibson et Roberfroid, 1995).

Cette définition ne met pas l'accent sur une population bactérienne en particulier.

En 2002, Cummings et MacFarlane proposaient une définition centrée sur les bifidobactéries et des lactobacilles sur la base de l'innocuité de ces genres bactériens et des effets bénéfiques observés lorsque des bactéries de ces deux genres étaient utilisées comme probiotiques. Dans certains cas, cette définition était même limitée aux seules

bifidobactéries introduisant ainsi le terme « bifidogène » comme synonyme de prébiotique. (23)

On admet de façon courante qu'un prébiotique augmente le nombre des bifidobactéries et des bactéries productrices d'acide lactique, car ces groupes bactériens pourraient être bénéfiques pour l'hôte. Néanmoins, il existe d'autres groupes bactériens de la flore intestinale ayant également une implication positive pour la santé, comme certaines bactéries productrices de butyrate, un métabolite important dans l'homéostasie de la muqueuse colique. (49)

La définition des prébiotiques reste finalement proche de la définition initiale : « ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte ». (1)

1.2.2 Les prébiotiques identifiés à ce jour

La définition des prébiotiques portant sur une capacité à exercer une fonction n'impose aucune caractéristique biochimique spécifique et tout composé non digestible et potentiellement dégradable par la microflore intestinale peut prétendre à ce statut.

Les prébiotiques ont pour caractéristique commune avec les fibres alimentaires de ne pas être digestibles, mais leurs fonctions physiologiques sont souvent différentes. Les prébiotiques ont ainsi des effets très sélectifs de stimulation de la croissance et de l'activité d'une ou plusieurs bactéries du côlon capables par ailleurs d'améliorer la santé de l'hôte ; dans le même temps, ils inhibent de nombreuses bactéries pathogènes présentes dans la microflore car elles ne peuvent utiliser pour leur croissance le composant prébiotique que dans une certaine mesure voire pas du tout.

A ce jour, tous les prébiotiques commercialisés sont des glucides ayant, pour la plupart, un faible degré de polymérisation. (Tableau 9)

Constituants	Composition	Degré de polymérisation	Modèle d'étude	Degré d'évidence
Fructanes : - Inuline - Oligofructosides (FOS)	Glucose, Fructose, liaison β -2,1	10 à 60 2 à 9	Chez l'homme Chez l'animal <i>In vitro</i>	Elevé (nombreuses études)
Oligogalactosides (TOS ou GOS)	Glucose, Galactose, Liaison β -1,6	2 à 5	Chez l'homme Chez l'animal <i>In vitro</i>	Elevé (études principalement chez les nouveaux-nés)
Lactulose *	Galactose, Fructose, Liaison β -1,4	2	Chez l'homme Chez l'animal <i>In vitro</i>	Moyen (plusieurs études)
Oligoxylosides (XOS)	Xylose, Liaison β -1,4	2 à 9	Chez l'homme Chez l'animal <i>In vitro</i>	Inconnu (peu d'études et résultats contadictaires)
Oligosides de soja (Raffinose et Stachyose)	Galactose, Glucose, Fructose, Liaisons α -1,6 et 1,2	3 à 4	Chez l'homme <i>In vitro</i>	Inconnu (peu d'études)
Amidon résistant	Glucose Liaisons α -1,4 et 1,6	>1000	Chez l'animal	Inconnu (plusieurs études mais résultats discordants)

Tableau 9 : caractéristiques chimiques des différents glucides identifiés comme prébiotiques et degré d'évidence de leur capacité bifidogène (d'après Catherine MICHEL, « Quel avenir pour le concept de prébiotique », bulletin de la société française de microbiologie, vol.23, n°2, 2008)

* couramment inclus dans les prébiotiques bien que non alimentaire et de ce fait ne répondant pas à la définition *sensu stricto*.

Les prébiotiques sont aujourd'hui utilisés dans de nombreux produits alimentaires en Europe, par exemple, dans les produits laitiers, les laits artificiels et les produits de boulangerie, mais de multiples applications sont possibles : boissons, pâtes alimentaires, pâtes à tartiner, sauces, produits carnés, céréales du petit déjeuner, soupes, confiserie, barres à croquer et desserts. (49)

1.3 Les synbiotiques

Un synbiotique résulte de la combinaison d'un probiotique et d'un prébiotique. L'objectif de cette combinaison est de favoriser la survie et l'implantation du probiotique dans le côlon. Il est par conséquent nécessaire d'adapter le prébiotique au probiotique utilisé afin de lui fournir les conditions les plus favorables possibles. (23)

Remarque : En anglais, ce mot s'écrit « synbiotic ». Un synbiotique n'est pas une symbiose entre deux organismes, il s'agit d'une synergie entre un prébiotique et un probiotique. C'est pourquoi nous avons choisi d'écrire en français « synbiotique » plutôt que « symbiotique ».

II. Survie des probiotiques dans le tube digestif. Notion de spécificité genre, espèce, souche

L'effet des probiotiques est influencé par leur survie dans le tractus digestif, ainsi, par définition même, cela devrait être le tout premier critère de sélection d'un probiotique.

De nombreuses études de survie dans l'intestin grêle et le côlon ont été menées sur un assez grand nombre d'espèces bactériennes notamment les bifidobactéries et les lactobacilles.

Les résultats de ces études peuvent se résumer en plusieurs points :

- ✓ La quantité de probiotiques transitant vivants dans l'intestin dépend de la souche, de la dose ingérée, de facteurs propres à l'hôte et de l'aliment vecteur.
- ✓ La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie en milieu digestif varie fortement en fonction de la souche. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Les souches de *L. lactis* résistent mal au transit et peu de bactéries sont récupérées (1% dans l'iléon et la même quantité dans les fèces) après ingestion. Les souches utilisées dans le yaourt meurent en grande partie dans la partie haute du tube digestif et seulement 1% de survie est observée au niveau iléal.
- ✓ La grande majorité des bactéries ingérées persistent pendant la période de consommation mais sont rapidement éliminées sans colonisation en quelques jours lorsque celle-ci s'arrête.
- ✓ L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. Le pouvoir tampon de l'aliment associé ou la micro-encapsulation peuvent être des éléments de protection.
- ✓ La dose ingérée de probiotiques est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments du tube digestif ; par exemple les détections de *L. rhamnosus* GG dans les fèces n'est possible qu'avec une quantité ingérée de 10^{10} UFC. (23)

NB : De nombreux auteurs avancent souvent les chiffres de 10^6 UFC.mL⁻¹ dans l'intestin grêle et de 10^8 UFC.mL⁻¹ dans le côlon pour obtenir des effets détectables. Cependant, comme il a été dit ci-dessus, les effets des probiotiques dépendent en général de la souche, aussi leur extrapolation d'une souche à l'autre (entre deux lactobacilles acidophiles par exemple) ou d'un produit à l'autre ne doit pas être faite. Les micro-organismes étudiés pour leurs propriétés probiotiques étant très différents les uns des autres et leurs principes actifs (eux aussi très vraisemblablement différents), il n'est pas possible de comparer les doses d'un produit à l'autre ni de définir des doses universellement nécessaires pour espérer un effet. (1) (24)

III. Propriétés et critères de sélection des probiotiques

Comme il a été mentionné ci-dessus, les probiotiques présentent des propriétés qui sont variables selon l'espèce et même la souche bactérienne. Le choix des probiotiques dépend de leurs propriétés et du type d'utilisation. Selon le rapport de la FAO/WHO (2002), pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit, basée sur plusieurs critères, doit être effectuée suivant les recommandations suivantes :

1) Désignation du genre, de l'espèce et de la souche : il est nécessaire de connaître le genre, l'espèce et la souche utilisés car les effets probiotiques sont spécifiques de ceux-ci ; des tests phénotypiques et génétiques doivent être réalisés pour l'identification. Le probiotique portera un nom reconnu scientifiquement selon le Code international de nomenclature.

2) Dépistage des probiotiques potentiels par des tests *in vitro* : les tests *in vitro* sont réalisés afin de déterminer les mécanismes par lesquels les microorganismes probiotiques exercent leurs effets bénéfiques. Les principaux tests *in vitro* réalisés pour étudier les probiotiques sont :

- tolérance à l'acidité gastrique et à la bile,
- adhérence au mucus et/ou cellules épithéliales humaines,
- activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes,
- capacité de réduire l'adhésion des pathogènes aux surfaces,
- activité de l'hydrolase sur les sels biliaires (dissociation des sels biliaires),
- résistance aux spermicides (application vaginale des probiotiques).

3) Études *in vivo* sur des animaux et humains : afin de confirmer ou valider les résultats des tests *in vitro*, il est nécessaire de réaliser des essais *in vivo* sur des animaux de laboratoire ou, de préférence, sur des sujets humains dans des conditions expérimentales appropriées. En général, une méthode standard d'évaluation clinique des probiotiques comprend les phases suivantes:

- Phase 1 : évaluation de l'innocuité de la souche probiotique.
- Phase 2 : étude de l'efficacité d'un probiotique par comparaison à un placebo.
- Phase 3 : comparaison du probiotique avec un traitement standard
- Phase 4 : surveillance de l'utilisation du probiotique (effets produits). (1) (2)

IV. Mécanismes d'action des probiotiques

Bien que l'on sache que certains probiotiques peuvent entraîner des effets bénéfiques, on sait peu de choses sur les mécanismes moléculaires de ces effets.

Les mécanismes d'action sont souvent complexes, multiples, et varient d'un probiotique à l'autre. Les effets des probiotiques sont classiquement attribués à une action directe ou indirecte sur la flore endogène et/ou sur le système immunitaire local. Ceci suggère l'existence d'un contact direct entre les probiotiques et les différents constituants de la barrière intestinale, tels que la microflore, le mucus intestinal, les cellules épithéliales, les cellules immunitaires.

IV.1 Interaction avec la microflore endogène

La consommation de probiotiques induit, en général, une modification transitoire de la microflore endogène. Outre l'augmentation du nombre de cellules viables de la souche probiotique, les populations totales de lactobacilles et de bifidobactéries sont parfois modifiées. Par exemple, une consommation de *L. casei* Shirota (10^{11} UFC/j/4 semaines) (Spanhaak *et al.*, 1998) ou de *L. plantarum* 299v (2×10^{10} UFC/j/21 jours) (Johansson *et al.*, 1998) entraîne une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries dans les selles.

De plus, l'adhésion et la colonisation des probiotiques semble être essentielle pour le contrôle de la croissance de pathogènes d'origine bactérienne, virale ou fongique. Ainsi, l'administration d'un mélange de 19 lactobacilles pendant 10 jours induit une augmentation de streptocoques et une diminution des clostridies au niveau des biopsies du jéjunum, ainsi qu'une réduction des bactéries anaérobies à Gram positif et des enterobactéries au niveau de biopsies rectales. Une autre étude confirme la diminution des clostridies dans les selles après consommation de *L. plantarum* 299v pendant 3 semaines.

Le principal mécanisme impliqué dans l'inhibition de bactéries pathogènes est expliqué par l'action de substances anti-microbiennes, ou bactériocines, produites par les bactéries probiotiques et en particulier les bactéries lactiques. En effet, cette activité antimicrobienne a été largement montrée *in vivo* dans des modèles de souris axéniques ou conventionnelles infectées par des souches de salmonelles ou d'*E. coli*.

Il a également été observé que certains probiotiques réduisent la prolifération des bactéries pathogènes en diminuant le pH intraluminal et en augmentant la production d'acide gras à chaîne courte.

IV.2 Interaction avec la paroi digestive :

IV.2.1 Sur la cellule épithéliale

Certains probiotiques modifient la glycosylation apicale des cellules épithéliales, ce qui peut être associé à l'inhibition de l'adhérence apicale intestinale de divers micro-organismes pathogènes.

Par exemple, il a été observé, *in vitro*, que *L. casei* DN-144 001 modifie la galactosylation à la surface de certaines cellules épithéliales ce qui inhibe fortement l'infection de ces cellules par le *Rotavirus* (Freitas *et al.*, 2003).

IV.2.2 Sur le mucus

D'autres probiotiques sont capables d'augmenter l'expression de mucines sur des lignées intestinales humaines, et de modifier ainsi la glycosylation apicale des cellules pouvant être reliée aussi à l'inhibition de l'adhérence intestinale de certains micro-organismes. Mack *et al.* (1999) ont montré que l'adhésion de *L. plantarum* aux cellules épithéliales des lignées HT-29 se traduit par l'augmentation de la sécrétion extracellulaire de mucines *MUC2* et *MUC3* (mucines prédominantes de l'iléon et du côlon) et une inhibition de l'adhésion d'*E. coli* entéroinvasive.

IV.2.3 Perméabilité intestinale et translocation bactérienne

Plusieurs souches probiotiques présentent *in vitro* et *in vivo* un effet favorable sur la fonction de barrière de l'intestin en augmentant la résistance transépithéliale et en diminuant la perméabilité intestinale.

➤ Perméabilité

Une diminution de la perméabilité intestinale chez le rat a été observée après un traitement par *L. reuteri* et *L. plantarum* dans un modèle de colite expérimentale (Fabia *et al.*, 1993), ou encore par le cocktail VSL#3* dans le modèle de colite spontanée chez la souris déficiente en IL-10 (Madsen, 2001). De la même façon, *L. brevis* (Garcia-Lafuente *et al.*, 2001) et *L. rhamnosus* GG (Isolauri *et al.*, 1993) réduisent l'augmentation de la perméabilité induite par des agents bactériens ou viraux.

* NB : Le probiotique VSL#3 est un mélange de 4 souches de lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), 3 souches de bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), et d'un *Streptococcus salivarius thermophilus*.

L'effet des probiotiques sur la résistance transépithéliale est généralement accompagné par un maintien de l'intégrité fonctionnelle du cytosquelette des cellules épithéliales intestinales, régulée par les jonctions serrées.

L. acidophilus et *S. salivarius* vivants préviennent des modifications de la perméabilité induites par les souches *Escherichia coli* enteroinvasifs (EIEC) en évitant la déphosphorylation des protéines de jonctions et du cytosquelette (Resta-Lenert & Barret, 2003).

La rupture du cytosquelette d'actine associée à l'adhésion de souches d'*E. coli* isolées de patients atteints de la maladie de Crohn est également prévenue par *L. rhamnosus* GG (Khaled *et al.*, 2003). De même, *L. plantarum* exerce un effet bénéfique contre une souche d'*E. coli* EPEC altérant les protéines des jonctions serrées (Wonodi & Panigrahi 2003).

➤ Translocation bactérienne

Les effets des probiotiques sur l'inhibition de la croissance des bactéries pathogènes à Gram négatif, et sur la stabilisation de la barrière épithéliale sont également associés à une diminution de la translocation bactérienne. Ainsi chez l'animal, le traitement par certains probiotiques tels que *B. longum* (Suzuki *et al.*, 1997) ou *S. bournardii* (Berg *et al.*, 1993) diminue la translocation bactérienne. (1)

IV.3 Interaction avec le système immunitaire

La plupart des probiotiques stimulent généralement le système immunitaire de l'hôte de façon non spécifique, en stimulant l'activité phagocytaire et la production d'immunoglobulines A sécrétoires (IgA), néanmoins quelques études suggèrent une diminution de la réponse immunitaire de l'hôte (Berg, 1998). En effet, les bactéries présentes dans la lumière intestinale sont capables d'adhérer aux cellules épithéliales, de

libérer des composés dans la lumière intestinale susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires (Eckmann *et al.*, 1995).

De nombreuses études *in vitro* ont montré que les probiotiques stimulent la sécrétion de cytokines, en activant la réponse de type Th1, par les cellules immunitaires avec des effets dépendants des souches. Ainsi, *S. thermophilus* stimule la sécrétion des cytokines TNF- α et IL-6, l'intensité de la réponse étant souche et dose-dépendantes (Marin *et al.*, 1998; Miettinen *et al.*, 1996).

De la même façon, chez l'animal et chez l'homme, certaines études ont confirmé également la capacité de différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries à entraîner une réponse immunitaire et une activation des mécanismes de défense non spécifiques. Par exemple, plusieurs lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. johnsonii* LA1) aussi bien que des bifidobactéries (*B. bifidum*, *B. lactis*) sont capables d'augmenter la phagocytose (Arunachalam *et al.*, 2000; Perdigon *et al.*, 1988) et par conséquent l'élimination des micro-organismes pathogènes. Une autre étude menée chez l'homme, a montré que l'ingestion pendant 3 semaines de lait fermenté par *L. johnsonii* LA1 et par des bifidobactéries entraîne une augmentation de la production d'IgA totales et spécifiques chez les sujets sains soumis à un stimulus infectieux avec *Salmonella thyphimurium* atténué (Link-Amster *et al.*, 1994). De même, un traitement par *B. lactis* ou *L. rhamnosus* suivi d'un challenge avec une souche d'*E. coli* entérohemorragique se traduit chez la souris par une augmentation d'IgA (Shu et Gill, 2001). (31) (34)

V. Effets secondaires des probiotiques

Quatre types d'effets secondaires potentiels peuvent être envisagés avec l'utilisation des probiotiques : des infections, des interactions avec l'activité métabolique, une immuno-modulation excessive et un transfert de gène.

V.1 Les infections

De rares cas d'infections locales ou systémiques ont été rapportés avec l'utilisation des lactobacilles, des bifidobactéries et d'autres bactéries lactiques.

Saccharomyces boulardii a été incriminé dans des cas de fongémie chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central.

La principale question sur le risque d'infection repose sur l'utilisation de probiotiques chez les personnes immunodéprimées.

Saccharomyces boulardii a démontré un effet protecteur contre des pathogènes intestinaux chez des souris immunodéprimées (Peret *et al.*, 1998). En revanche, Il est probable que *Lactobacillus rhamnosus* soit responsable d'infections résultant souvent d'une pullulation microbienne intestinale, d'une perméabilité muqueuse accrue et d'un déficit immunitaire (Rautio *et al.*, 1999).

Le risque d'infection est particulièrement bas, il faut rappeler que les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des pathogènes. Pratiquement toutes les infections ont été

observées chez des sujets ayant des conditions prédisposantes (présence de cathéters, d'anomalies cardiaques). Les données sont encore insuffisantes sur les risques ou bénéfiques des probiotiques en cas de déficit immunitaire.

V.2 Les effets indésirables métaboliques

Une étude a attiré l'attention sur le risque potentiel d'une déconjugaison excessive ou d'une deshydroxylation des acides biliaires dans l'intestin grêle par des probiotiques (Marteau *et al.*, 1995). En effet, elle montrait, chez des sujets porteurs d'une iléostomie qui ingéraient *Lactobacillus acidophilus* et un *Bifidobacterium*, que ces deux micro-organismes transformaient significativement les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires libres. Une dégradation excessive du mucus intestinal pourrait également être un effet indésirable de certains probiotiques.

V.3 Les effets immunologiques

L'administration orale de fortes doses de probiotiques n'induirait pas d'effets immunologiques chez la souris, mais un passage systémique accru de polymères de parois bactériennes a été observé chez le rat porteur de lésions coliques (Marteau *et al.*, 2003). Chez l'homme, il a été observé un cas d'hépatite auto-immune qui aurait été aggravée par l'ingestion de très fortes quantités de yaourts.

V.4 Les transferts de gènes

Certains gènes microbiens, tout particulièrement des gènes de résistance aux antibiotiques codés par des plasmides, peuvent être transférés entre micro-organismes. La probabilité de transfert de gènes dépend de la nature du matériel génétique à transférer (plasmide, transposons, etc), de la nature des souches donneuses et receveuses, de leurs concentrations respectives et de la pression de sélection dans le milieu (tout particulièrement la présence d'antibiotiques) favorisant la pousse des transconjugants. La résistance des probiotiques aux antibiotiques n'est pas en elle-même un risque, sauf si elle rend le probiotique intraitable en cas d'infection systémique par celui-ci ou si elle peut être transmise à des pathogènes. (48)

VI. Quelques utilisations des probiotiques en santé humaine

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé ont été associés à la consommation des probiotiques. La figure 13 illustre la diversité des effets bénéfiques sur la santé documentés et rapportés dans la littérature.

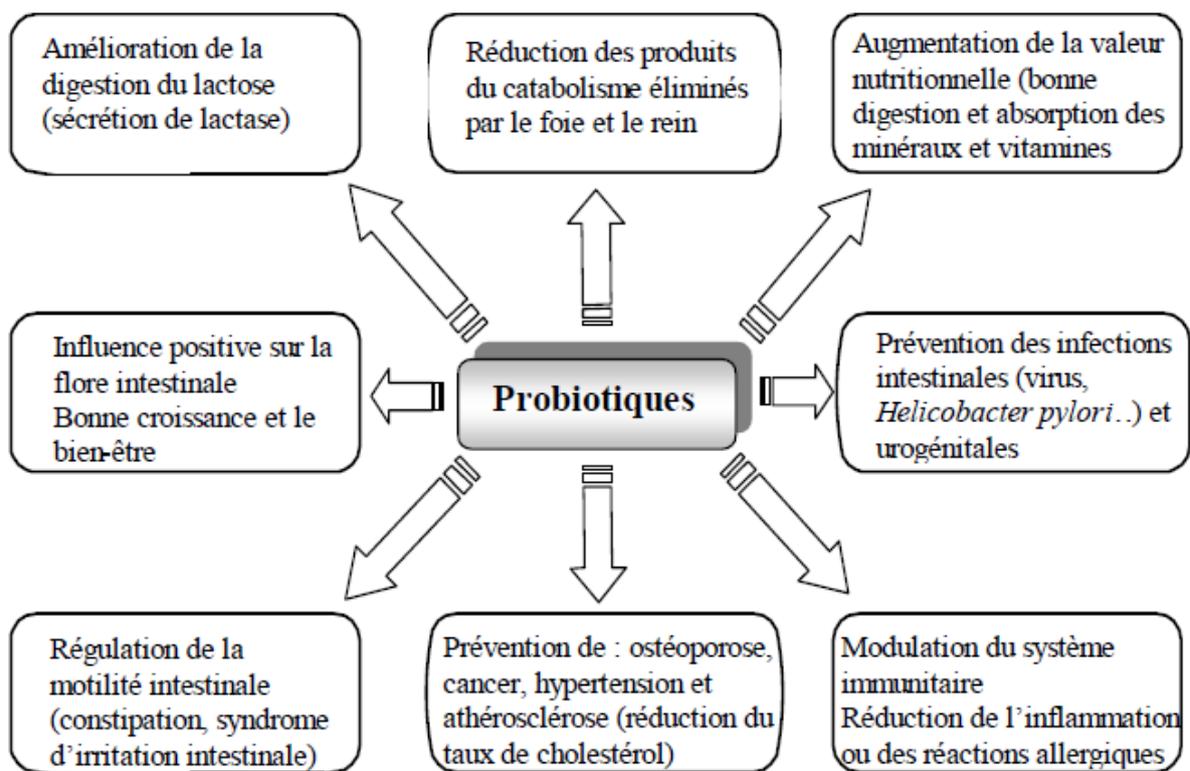


Figure 12 : Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques. Adapté de Mercenier et al. (2002).

Il est à noter que la validité scientifique de ces effets bénéfiques est très variable. Pour certains effets, des preuves scientifiques irréfutables appuyées par des études cliniques existent et permettent d'attribuer certaines allégations-santé aux produits probiotiques. Pour d'autres, les allégations demeurent encore à un stade hypothétique et des études plus approfondies demeurent nécessaires pour apporter des preuves scientifiques convaincantes à ces allégations.

VI.1 Gastroentérologie

*VI.1.1 Infection à *Helicobacter pylori**

Wang et al. (2004) ont rapporté que la consommation régulière de yaourts additionnés de *Lactobacillus acidophilus* LA5 ou de *Bifidobacterium lactis* BB12 induit une suppression effective de l'infection due à *H. pylori*, un agent pathogène à Gram négatif souvent en cause dans les gastrites, les ulcères gastriques ou duodénaux.

VI.1.2 Prévention et traitement des diarrhées

L'effet bénéfique de souches définies de probiotiques a parfaitement été démontré à l'aide de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB-12 pour la prévention (Saavedra et al., 1994; Szajewska et al., 2001) et le traitement de la diarrhée aiguë causée

principalement par des *rotavirus* chez les enfants . (Isolauri et al., 1991; Guarino et al., 1997; Majamaa et al., 1995; Shornikova et al., 1997; Perdone et al., 1999; Guandalini et al., 2000)

Il y a de bonnes preuves *in vitro* que certaines souches probiotiques peuvent inhiber la croissance et l'adhérence de certains entéropathogènes (Coconnier et al., 1993, 1997; Hudault et al., 1997; Gopal et al., 2001; Bernet Camard et al., 1997). De plus, il ressort de certaines études sur le traitement de la diarrhée du voyageur, où l'on suppose que les agents pathogènes le plus souvent responsables sont de nature bactérienne, que les effets bénéfiques peuvent augmenter avec l'administration de probiotiques (Hilton et al., 1997). (25)

Concernant la diarrhée associée aux antibiotiques, les probiotiques se sont révélés utiles comme traitement préventif, et potentiellement, ils peuvent être utilisés pour atténuer les signes et les symptômes une fois que la diarrhée due aux antibiotiques s'est produite (Arvola et al., 1999; Vanderhoof et al., 1999; Armuzzi et al., 2001).

Le bouleversement de la microflore par des antibiotiques est souvent associé à une augmentation anormale du nombre de *Clostridium difficile* dans le tractus digestif pouvant entraîner des diarrhées voire des complications plus graves comme des colites pseudo-membraneuses. L'administration de certaines souches probiotiques, telles que *L. rhamnosus* GG ont montré un effet thérapeutique contre *C. difficile* et permet de ramener la microflore à un état qui reflète le plus fidèlement la flore normale avant la thérapie antibiotique.

VI.1.3 Malabsorption du lactose

Il a été rapporté que la consommation de lait ou de yaourt enrichis en probiotiques améliore l'absorption de lactose chez les patients déficients en lactase et réduit les symptômes digestifs dus à l'intolérance au lactose. Jiang et al. (1996) ont démontré que la consommation de lait contenant des souches de *Bifidobacterium longum* réduit les symptômes de la malabsorption de lactose chez des sujets humains suite à une élévation de la sécrétion de β -galactosidase.

VI.2 Affections du tractus urogénital

Beaucoup de femmes sont touchées chaque année par des infections urinaires. *Escherichia coli* est, à 85% des cas, responsable de ces infections. La bactériurie asymptomatique est également commune chez la femme et est parfois suivie d'infections urinaires symptomatiques.

De nombreuses études randomisées et contrôlées ont démontré que l'utilisation hebdomadaire d'ovules de souches de *Lactobacillus* GR-1 et B-54 lyophilisées (Reid et al., 1995) ou l'ingestion quotidienne d'une capsule de souches de *Lactobacillus* GR-1 et RC-14 *per os* (Reid et al., 2001) peuvent restaurer la flore vaginale initiale où les lactobacilles sont les représentants majoritaires et peuvent aussi réduire le risque de réapparition des infections urinaires. En créant dans le vagin une « barrière » de lactobacilles, l'invasion de la vessie par des micro-organismes pathogènes sera limitée, bloquant ainsi le processus infectieux.

VI.3 Action hypocholestérolémiante

Des études ont révélé que la consommation de yaourt ou de lait fermenté contenant des probiotiques entraînent une diminution du taux de cholestérol dans le sang, et par conséquent une diminution des risques d'hypercholestérolémie responsable des maladies cardio-vasculaires. Par exemple, Bukowska et al. (1998) ont mis en évidence une diminution du taux de cholestérol sanguin chez des sujets soumis à un régime supplémenté avec *Lactobacillus plantarum* 299 v.

VI.4 Allergie

Les probiotiques possèderaient la capacité de moduler la réponse immunitaire et ainsi d'empêcher l'apparition d'allergies (Kalliomaki et al., 2001).

Dans des études cliniques sur des nourrissons allergiques au lait de vache, la dermatite atopique a été soulagée grâce à l'ingestion de souches probiotiques de *L. rhamnosus* GG et de *B. lactis* BB-12 (Majamaa et Isolauri, 1997 ; Isolauri et al., 2000). Les mécanismes précis n'ont pas été élucidés, mais l'on s'appuie sur la capacité des lactobacilles de neutraliser l'augmentation de la perméabilité intestinale, de renforcer les réponses des IgA spécifiques de l'intestin, d'encourager la fonction de barrière intestinale par le rétablissement de microflore normale, et de stimuler la production d'interleukine 10 ainsi que des cytokines qui favorisent la production d'anticorps anti-IgE (Kalliomaki et al., 2001; Isolauri, 2001).

VI.5 Cancers

La microflore peut influencer la carcinogénèse intestinale en produisant des enzymes (glycosidases, β -glucuronidases, azoréductases, nitroréductases) qui transforment des précarcinogènes en carcinogènes actifs. L'effet bénéfique de certains probiotiques pourrait reposer sur leur capacité à inhiber des bactéries responsables de la production d'enzymes procarcinogènes et à détruire des carcinogènes comme les nitrosamines.

Ling *et al.* (1994) ont montré que l'ingestion de *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* par des hommes volontaires sains entraînait une diminution significative de l'activité des glucuronidases, azoréductases et nitroréductases, mais, après l'arrêt des probiotiques, cette activité enzymatique était rétablie en quelques semaines.

Chez les patients atteints d'adénomes coliques, l'ingestion de *Bifidobacterium bifidus* et *Lactobacillus acidophilus* diminuait la prolifération cellulaire au niveau de la partie supérieure des cryptes coliques (Biasco et al., 1991). (55)

VII. Prébiotiques et fonctions intestinales

VII.1 Modification de la composition bactérienne

L'effet le plus connu et généralement utilisé pour démontrer les propriétés prébiotiques d'un ingrédient, est l'augmentation sélective de la concentration fécale des populations dominantes de bactéries produisant de l'acide lactique, c'est-à-dire les bifidobactéries et les lactobacilles. Cependant, la majorité des études chez l'homme ont montré que l'effet

bifidogène persistait pendant toute la durée de l'ingestion du prébiotique mais diminuait progressivement à son arrêt.

Dans d'autres études expérimentales sur animaux, les modifications métaboliques, telle que la production des acides gras à chaîne courte induites par les FOS dans la flore caecale étaient conservées pendant toute la durée de l'ingestion. Ces résultats suggèrent que les prébiotiques pourraient avoir un effet transitoire sur le profil bactérien, celui-ci retrouvant sa configuration initiale après 4 à 6 semaines, mais qu'ils modifieraient de façon persistante l'activité métabolique de la flore colique.

La modification du profil bactérien de la flore colique peut avoir plusieurs conséquences sur la santé. Une des plus immédiatement envisageables est une augmentation de la résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes. Parmi les mécanismes potentiels d'une telle action, les acides organiques produits par les bifidobactéries sont bactériostatiques et contribuent à abaisser le pH luminal à un niveau défavorable aux germes pathogènes. Par ailleurs, une compétition pour l'occupation des sites de colonisation peut s'exercer entre les bactéries stimulées par les prébiotiques et les pathogènes. Un autre mécanisme serait la stimulation des capacités de défense de la barrière intestinale.

Si les mécanismes d'action sont encore hypothétiques, la preuve que l'ingestion de prébiotiques peut diminuer la colonisation par des germes pathogènes a été apportée chez plusieurs espèces animales.

VII.2 Tolérance intestinale des prébiotiques

Des symptômes d'inconfort intestinal, principalement des flatulences, quelquefois accompagnées de ballonnements et de crampes abdominales, peuvent survenir chez certains sujets lors de la consommation de certains prébiotiques. L'origine de ces symptômes est probablement liée à la production de gaz lors de la fermentation des prébiotiques.

La susceptibilité à ressentir ces symptômes est très variable d'un sujet à l'autre, du fait d'une sensibilité viscérale différente et des différences du profil bactérien de la flore colique d'un individu à l'autre.

Néanmoins, même si ces résultats indiquent que certains sujets seraient moins tolérants à certains prébiotiques, la sévérité des symptômes rapportés est généralement modérée et n'entraîne aucun risque pour la santé. De plus, la connaissance de ces symptômes et le début de compréhension de leur origine a conduit à une nouvelle génération de prébiotiques composés de molécules de plus grande taille, dont la fermentation est plus progressive dans le côlon.

VII.3 Effets curatifs et/ou préventifs sur les maladies intestinales

VII.3.1 Constipation

Les prébiotiques agissent principalement en augmentant la masse bactérienne fécale, ainsi que la teneur des selles en eau libre et/ou liée aux bactéries. La plus grande teneur en eau des selles est associée à un changement de la consistance et plasticité de celles-ci, facilitant leur exonération et augmentant la fréquence d'émission.

L'effet dépend de la dose, et il est modéré aux doses attendues dans l'alimentation (< 20 g/j).

VII.3.2 Diarrhées infectieuses

Les effets des prébiotiques sur la microflore colique ainsi que leurs effets sur les facteurs de défense intestinale conduisent à l'hypothèse qu'ils devraient protéger contre le risque de diarrhées, en réduisant la durée de celle-ci et en améliorant la récupération de l'intégrité de l'épithélium, mais aussi en réduisant le risque d'infection.

Alors que ce type d'effets est maintenant prouvé pour certains probiotiques, il existe peu de données concernant les prébiotiques.

Une étude a permis de tester les effets des prébiotiques sur la prévention de la diarrhée du voyageur. Plus de 244 volontaires sains partant pour des destinations à risque moyen ou élevé de « tourista » ont reçu un complément alimentaire contenant soit 10 g/j d'oligofructose, soit un placebo. Ils ont commencé leur traitement 2 semaines avant leur départ et l'ont poursuivi pendant 2 semaines durant leur voyage. Les épisodes de diarrhée n'ont pas été significativement diminués par le prébiotique. En revanche, et sans que les raisons soient connues, les voyageurs ayant reçu le prébiotique ont ressenti un bien-être supérieur pendant leur voyage. L'oligofructose n'aurait pas d'effet préventif majeur sur l'incidence des diarrhées infectieuses, mais il pourrait réduire la sévérité des symptômes associés et améliorer le bien-être pendant les épisodes diarrhéiques.

VII.3.3 Maladies inflammatoires intestinales

Des études menées sur des modèles animaux puis sur des sujets atteints de RCH réfractaires aux traitements standards, ont montré que certains prébiotiques réduiraient les lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale. Ces études ont également montré que les mécanismes d'action des prébiotiques n'étaient pas uniquement dus à la production d'AGCC, en particulier de butyrate connu pour ses propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes, mais aussi à la modification de la composition bactérienne de la microflore colique.

Ces premiers éléments sont encourageants et permettent de penser que certains prébiotiques pourraient être utilisés comme adjuvants nutritionnels dans le traitement de certaines maladies inflammatoires intestinales.

VII.3.4 Cancer du côlon

Il existe un ensemble de données expérimentales suggérant que des prébiotiques (les fructanes notamment) ont des propriétés anticancéreuses, probablement liées à leurs effets sur la microflore intestinale et le système immunitaire intestinal.

Plusieurs mécanismes sont supposés agir de concert pour limiter la cancérogenèse. Ils incluent une détoxification de certains carcinogènes par des bifidobactéries et des bactéries lactiques dans la lumière intestinale, ainsi qu'une inactivation de substances toxiques grâce à la modification de certaines activités enzymatiques de la microflore intestinale au cours de la fermentation des prébiotiques. Les prébiotiques pourraient aussi influencer les mécanismes détoxifiants de la muqueuse colique. À côté de ces effets sur la disponibilité et la toxicité des carcinogènes, les prébiotiques pourraient moduler la prolifération, la différenciation et

l'apoptose de cellules épithéliales intestinales anarchiques et ainsi bloquer la formation d'adénomes pouvant représenter une première étape de la cancérogenèse. (11)

CHAPITRE 2 : Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les bactéries commensales de la flore intestinale sont essentielles au bon fonctionnement de notre système immunitaire assurant une régulation entre la stimulation et la tolérance. Cependant, cette même flore pourrait être l'une des causes potentielles du dérèglement de la réponse immunitaire responsable de certaines maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

En effet, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin semblent être associées à des réponses immunes anormales du tube digestif vis-à-vis de composants de la lumière intestinale, et en particulier de sa flore, chez des sujets génétiquement prédisposés. De plus, il a été observé chez les patients atteints de MICI une modification de la composition de la microflore dominante avec essentiellement une diminution des lactobacilles et bifidobactéries.

Le désir de rééquilibrer la microflore intestinale est une idée ancienne reposant sur des essais très empiriques d'administration *per os* de bactéries cultivables. En 1918, Nissle traitait une femme atteinte de RCH avec une souche d'*Escherichia coli* (dénomé *E. coli* Nissle 1917) extraite du microbiote d'un soldat. Ces travaux pionniers ouvriront la voie, beaucoup plus tard, à des essais contrôlés avec des probiotiques.

I. Mécanismes d'action potentiels des probiotiques sur les MICI

Ces dernières années, de nombreux essais ont été réalisés pour tenter d'expliquer les mécanismes d'action des probiotiques notamment afin de pouvoir sélectionner des souches ayant une bonne efficacité.

Le mécanisme d'action des probiotiques pour les MICI pourrait s'exercer à différents niveaux :

- au niveau de la lumière du tube digestif : modification du pH, compétition avec les germes pathogènes ;
- au niveau de la fonction « barrière » de l'épithélium ;
- au niveau du système immunitaire intestinal.

I.1 Effets luminaux

La survie des bactéries probiotiques, après ingestion et jusque dans les selles, va leur permettre de gagner la lumière digestive et d'exercer des effets luminaux durant toute la durée de leur consommation. Ces effets concernent la modification du pH, l'occupation de sites et des substrats bactériens ou l'augmentation des IgA sécrétoires conduisant à limiter l'implantation de micro-organismes pathogènes.

En effet, certains probiotiques pourraient entrer en compétition avec les micro-organismes pathogènes au niveau des récepteurs présents à la surface de l'épithélium et ainsi s'opposer à leur implantation.

D'autres probiotiques sont capables de libérer des substances à activité antimicrobienne tels que l'acide lactique ou acétique, du peroxyde d'hydrogène, et certaines bactériocines (peptides anti-microbiens). Ceci a été montré pour une souche de *Lactobacillus salivarius* UCC118. (Flynn et al., 2002)

L'utilisation d'un probiotique ayant la propriété de sécréter une ou des bactériocines apparaît dès lors très séduisante. L'effet de protection exercé par les bactéries commensales ou par des probiotiques vis-à-vis de l'implantation de pathogènes est communément appelé effet de barrière. Les mécanismes de cet effet de barrière sont multiples et dépassent le cadre d'effets luminaux. Ils font intervenir le maintien de la barrière physique que représente l'épithélium intestinal. (63)

1.2 Effets sur les fonctions de « barrière » épithéliale

Il y a un échange permanent entre les cellules épithéliales recouvertes de mucus et la microflore intestinale, assurant ainsi le développement et les fonctions de barrière.

L'efficacité de la barrière épithéliale intestinale est reflétée par son niveau de perméabilité. Mais, au cours des MICI, cette barrière présente une résistance diminuée et une perméabilité accrue (Irvine et Marshall, 2000 ; Zeissig et al, 2007).

Certaines souches probiotiques ont la capacité de renforcer le maintien de cette barrière en produisant un ou des facteurs protéiques capables de moduler la perméabilité et donc de protéger la muqueuse de l'invasion par des pathogènes. Par exemple, le mélange de probiotiques VSL#3 est capable de normaliser la perméabilité intestinale de tissus excisés *via* un facteur soluble protéique non encore caractérisé (O'Mahony et al, 2001).

D'autres probiotiques, comme certains lactobacilles, seraient capables d'inhiber l'adhésion épithéliale des bactéries pathogènes en induisant l'expression de gènes des mucines. (63)

1.3 Effets sur l'immunité

Les probiotiques pourraient agir essentiellement à 2 niveaux :

- modulation de la production des cytokines pro- et anti-inflammatoires,
- modulation de l'orientation de la réponse immune.

1.3.1 Modulation de la production des cytokines

Rappel : la détection des composants bactériens, tels que le lipopolysaccharide (LPS), les acides lipotéichoïques (LTA) par les récepteurs de type toll (TLR pour les récepteurs extra-cellulaires) ou NOD pour les récepteurs intra-cellulaires, assure l'initiation du processus inflammatoire conduisant notamment à l'activation du facteur nucléaire de transcription NFκB nécessaire au déclenchement des réponses de défense immune.

Les cellules épithéliales font partie du système immunitaire intestinal et sont capables de sécréter des cytokines pro-inflammatoires en présence de bactéries pathogènes.

Par la production des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12, l'IFN γ , l'IL-6, le TNF α et l'IL-1, elles peuvent promouvoir la polarisation de la réponse vers un profil Th1 et également permettre l'activation des cellules NK.

Il a été bien montré que les bactéries commensales peuvent diminuer la production de ces cytokines en inhibant, au sein de la cellule épithéliale, l'activation du facteur nucléaire de transcription NF κ B. Sur un modèle murin de colite (souris invalidées pour le gène *IL-10*), certains lactobacilles et *Bifidobacterium infantis* atténuent l'intensité de la colite par une diminution des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-12, IFN γ) (Mc Carthy et *al.*, 2003 et Pena et *al.*, 2005). Des probiotiques tels que VSL#3 et *Escherichia coli* Nissle 1917 sont également capables d'atténuer des colites expérimentales en diminuant la production de ces cytokines (Petrof et *al.*, 2004 et Schultz et *al.*, 2004). (63)

Un accent particulier porte également sur les voies de signalisation induites par la reconnaissance de récepteurs de type NOD. En effet, le gène *NOD2* a été identifié comme gène de susceptibilité pour la maladie de Crohn, *NOD2* étant impliqué dans la reconnaissance de muramyl dipeptide, composant majeur du peptidoglycane de la paroi des bactéries. Un défaut de stimulation de ce récepteur pourrait conduire à l'activation de cascades pro-inflammatoires médiées par les autres voies de signalisation telles celles liées à l'activation de TLR2. Il est ainsi envisageable que des probiotiques en modulant ce réseau complexe de voies de signalisation puissent réguler de façon bénéfique les réponses inflammatoires et prévenir les conséquences néfastes.

1.3.2 Modulation de l'orientation de la réponse immune

Les cellules dendritiques jouent un rôle crucial dans la régulation de la réponse immune d'une part grâce à leur fonction de cellule présentatrice d'antigène, mais surtout grâce à leur capacité à orienter la réponse immune vers des profils Th1, Th2 ou Th3 (tolérance), largement influencée par l'environnement bactérien.

Certains probiotiques peuvent influencer sur le rôle des cellules dendritiques. Par exemple, *Bifidobacterium longum* est une souche probiotique capable de stimuler la sécrétion d'IL-10 (anti-inflammatoire) par les cellules dendritiques issues du côlon de souris et de diminuer la production d'IL-12 après stimulation par le LPS (Rigby et *al.*, 2005). VSL#3 peut également induire la sécrétion d'IL-10 par des cellules dendritiques isolées du sang périphérique et de la muqueuse intestinale. Ce mélange de probiotiques est capable dans un modèle cellulaire de stimulation lymphocytaire d'inhiber l'orientation Th1 de la réponse immune induite par les cellules dendritiques (Hart et *al.*, 2005). (63)

Les composants actifs impliqués dans les capacités immunorégulatrices des probiotiques restent encore très méconnus.

II. Des résultats encourageants

Des études cliniques ont été réalisées pour traiter des patients atteints de MICI à l'aide de différents types de probiotiques. Les résultats de ces études sont très inégaux selon la situation inflammatoire et la souche probiotique utilisée.

II.1 Traitement des pochites

Après une coloproctectomie totale pour RCH, un réservoir est confectionné par le chirurgien pour permettre une anastomose fonctionnelle entre l'iléon terminal et l'anus. Ce réservoir peut être le siège d'une inflammation appelée pochite.

Des études cliniques comparatives ont été réalisées pour traiter ou prévenir cet état inflammatoire à l'aide essentiellement de 2 probiotiques. Les résultats de ces études sont des plus convaincants, ils sont résumés dans le tableau 10.

Situation	Probiotique	Contrôle	n	Durée	Rechutes probiotique	Rechutes contrôle	P	Réf
Pochite réfractaire	VSL#3	placebo	40	9 mois	15 %	100 %	< 0,05	Gionchetti et al 2000 (29)
Pochite réfractaire	VSL#3	placebo	36	12 mois	15 %	94 %	< 0,05	Mimura et al 2004 (50)
AIA*, prévention de pochite	VSL#3	placebo	40	12 mois	10 %	40 %	< 0,05	Gionchetti et al 2003 (28)
pochite	<i>L. rhamnosus</i> GG	placebo	20	3 mois	PDAI* = 8	PDAI* =8	NS	Kuisma et al 2003 (42)
AIA*, prévention de pochite	<i>L. rhamnosus</i> GG	Cohorte historique	117	3 ans	7 %	29 %	< 0,05	Gosselink et al 2004 (30)

Tableau 10 : synthèse des principales études réalisées sur les pochites.

*AIA : anastomose ileo-anale

*PDAI : Pouchitis Disease Activity Index

Gionchetti et al ont réalisé un essai double aveugle chez 40 malades atteints de pochite récidivante. Les sujets de cette étude ont tout d'abord reçu un traitement d'attaque par ciprofloxacine et rifaximine, puis dans un second temps ont reçu soit le probiotique VLS#3, soit un placebo pendant 9 mois. Les résultats de l'essai montrent bien l'efficacité de VLS#3, puisqu'il a été observé 100 % de rechute dans le groupe placebo, contre 15 % dans le groupe probiotique. Une étude de confirmation utilisant le même produit *versus* placebo a été réalisée chez 36 malades répartis dans divers centres européens et les résultats de la première étude se sont confirmés (Mimura et al). Ces mêmes cliniciens ont alors décidé de mettre à l'essai VLS#3 dans la prévention de la pochite en proposant à 40 malades chez lesquels une anastomose iléo-anale venait d'être réalisée, un traitement de 12 mois par placebo ou VSL#3 (Gionchetti et al). Une pochite aiguë est survenue chez 40 % des sujets du groupe placebo, contre 10 % du groupe probiotique.

Un autre probiotique, le *Lactobacillus rhamnosus* GG, a été utilisé avec moins de succès dans le traitement de la pochite (Kuisma et al.), mais a révélé un effet potentiel en prophylaxie de la pochite dans un essai non contrôlé dont les résultats étaient comparés à ceux d'une cohorte historique n'ayant pas consommé ce probiotique (Gosselink et al.). (25) (63)

II.2 Traitement de la rectocolite hémorragique.

Au cours de la RCH, la plupart des essais ont utilisé une souche d'*Escherichia coli* de sérotype bien défini, O6K5H1, non pathogène appelé *Escherichia coli* Nissle 1917. Ce probiotique est commercialisé en Allemagne sous le nom de Mutaflor (capsules entéro-protégées à libération iléale contenant de 2,5 à 25 10⁹ *E. coli* souche Nissle 1917 viables). Trois études en double aveugle ont comparé l'efficacité de ce produit à celle de la mésalazine (5-ASA) dans la prévention de la rechute de la RCH. (Tableau 11)

Probiotique	Contrôle	n	Durée	Rechutes probiotique	Rechutes contrôle	P	Réf
<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,2 g/j	120	4 mois	16%	11,3%	NS	Kruis et al. 1997 (41)
<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,2 g/j	120	12 mois	67%	73%	NS	Rembacken et al. 1999 (59)
<i>E. coli</i> Nissle 1917	5-ASA 1,5 g/j	327	12 mois	36,4%	33%	NS Equiva l	Kruis et al. 2004 (40)
<i>Bifidobacterium</i>	placebo	21	12 mois	27%	90%	< 0.05	Ishikawa et al. 2003 (36)

Tableau 11 : synthèse des principales études réalisées sur les RCH.

La première étude porte sur 120 malades qui ont reçu soit de la mésalazine, soit le probiotique pendant 12 semaines (Kruis et al. 1997). A la fin de la période d'étude, les deux traitements semblent d'efficacité voisine, puisque 11,3 % de rechute sont survenues dans le groupe mésalazine contre 16 % dans le groupe *Escherichia coli* (différence non significative). Étant donnée la courte durée du suivi, le pourcentage de rechute est faible (mais conforme à ce qui était attendu) dans les deux groupes, ce qui limite considérablement la puissance statistique du test.

La deuxième étude réalisée avec la même souche n'est pas critiquable sur ce point. Cent vingt malades ont reçu pendant un an soit de la mésalazine 1,2 g/j, soit le probiotique (Rembacken et al. 1999). Au bout d'un an, il a été observé 73 % de rechute dans le groupe mésalazine contre 67 % dans le groupe probiotique (différence non significative). Le pourcentage de rechute étant très important dans les deux groupes, et surprenant avec la mésalazine, l'efficacité du probiotique reste donc douteuse.

Une troisième étude est venue conforter ces résultats dans la mesure où elle montre que sur 327 malades suivis pendant 1 an, le pourcentage de rechute est similaire dans le groupe

ayant pris 1,5 g de mésalazine (33 %) et dans le groupe ayant reçu *Escherichia coli* Nissle 1917 (36 %) avec un test d'équivalence à forte valeur statistique (Kruis et al.2004).

Il faut également citer un essai préliminaire d'Ishikawa et al. portant sur 21 patients et ayant testé un lait fermenté par des bifidobactéries. En effet, cet essai randomisé contrôlé a montré 90 % de maintien en rémission à 1 an contre 27 % dans le groupe contrôle. Ces résultats prometteurs sont à confirmer. (25) (63)

II.3 Traitement de la maladie de Crohn

Plusieurs essais ont tenté de montrer une efficacité des probiotiques au cours de la maladie de Crohn, soit dans le maintien en rémission, soit en prévention de la récurrence postopératoire. Les résultats sont résumés dans le tableau 12.

Situation	Probiotique	Contrôle	n	Durée	Rechutes probiotique	Rechutes contrôle	P	Réf
MC	<i>E. coli</i> Nissle 1917	placebo	28	12 mois	30	70	< 0.05	Malchow et al. 1997 (45)
MC	<i>S. boulardii</i> + 5-ASA	5-ASA seul	32	6 mois	6.3	37.5	< 0.05	Guslandi et al. 2000 (32)
MC postopératoire	<i>L. rhamnosus</i> GG	placebo	45	12 mois	60	35	NS	Prantera et al. 2002 (57)
MC maintien	<i>L. rhamnosus</i> GG	placebo	75	24 mois	31	17	NS	Bousvaros et al. 2005 (8)
MC postopératoire	<i>L. johnsonii</i> LA1	placebo	98	6 mois	49	63	NS	Marteau et al. 2005 (47)

Tableau 12 : synthèse des principales études réalisées sur la MC.

Malchow a rapporté en 1997 un essai randomisé contrôlé comparant *Escherichia coli* Nissle 1917 à un placebo chez les malades atteints de MC colique. Cette étude pilote n'incluait que 28 malades qui ont reçu pendant un an le probiotique ou un placebo. À un an, 70 % des malades du groupe placebo ont rechuté contre seulement 30 % dans le groupe probiotique (différence significative). Seuls 20 sujets étaient analysés en intention de traiter, aussi, les résultats de cet essai doivent-ils toujours (en l'absence d'essai de confirmation) être considérés avec circonspection.

Saccharomyces boulardii est un probiotique commercialisé sous forme lyophilisée qui a montré son efficacité notamment dans le traitement de la diarrhée aux antibiotiques et dans la prévention de la rechute des infections liées à *Clostridium difficile*. Guslandi et al ont décidé de réaliser une étude avec ce probiotique dans la prévention de la rechute de MC. Trente deux malades ont été traités pendant 6 mois après une poussée, soit par mésalazine

(3 g/j), soit par mésalazine (2 g/j) associée à *S. boulardii* (1 g/j). Les auteurs ont observé 6 rechutes sur 16 dans le groupe mésalazine seule, contre 1 sur 16 dans le groupe mésalazine et probiotique (différence significative). Ces résultats constituent la base pour la réalisation d'un essai national français actuellement en cours testant l'intérêt de ce probiotique dans la même indication que l'essai de Guslandi, soit la prévention de la récurrence postopératoire.

Lactobacillus rhamnosus GG a fait l'objet de nombreux essais randomisés contrôlés montrant son efficacité significative dans des gastroentérites aiguës du nourrisson. Des essais ouverts sur de très faibles effectifs avaient fait espérer une action bénéfique au cours de la MC, néanmoins, ceci a été contredit par deux essais randomisés contre placebo. Prantera *et al* ont administré cette souche ou un placebo à 45 malades opérés pour MC et constaté qu'à un an, la fréquence des rechutes n'était pas diminuée (elle était même supérieure, mais non significativement) par le probiotique. Puis, Bousvaros *et al* ont rapporté les résultats d'une étude conduite chez 75 enfants ayant une MC en rémission. Ils poursuivaient tous leur traitement habituel et étaient randomisés pour recevoir *Lactobacillus rhamnosus* GG 10^{10} ufc 2 fois par jour (n = 39) ou un placebo (n = 36). Le critère de jugement était la durée du maintien en rémission. Cette durée n'était pas différente entre les 2 groupes : 11,6 mois dans le groupe *L. GG* versus 12,8 dans le groupe placebo.

Un autre probiotique, le *Lactobacillus johnsonii* (LA1) a été testé en prévention de la récurrence postopératoire de la maladie de Crohn. Ce probiotique a été choisi en raison de sa survie dans l'intestin, sa teneur en ADN CpG, ses effets immuno-modulateurs, sa bonne tolérance et son absence de stimulation d'une inflammation intestinale sur divers modèles. Cet essai multicentrique, randomisé, en double insu, portait sur des adultes atteints de MC chez lesquels la chirurgie permettait de réséquer toute lésion. Ont été exclus de cet essai les sujets devant recevoir un traitement postopératoire antibiotique de plus de 2 semaines ou bien des traitements par aminosalicylés ou par immunosuppresseurs. Les sujets recevaient 2 fois par jour pendant 6 mois un sachet de 2.10^9 ufc de LA1 lyophilisés ou un placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'une récurrence endoscopique à 6 mois, définie par la présence de lésions endoscopiques de stade 1 de Rutgeerts (score prédictif de récurrence). Parmi les 98 sujets inclus, une récurrence de stade 1 était observée chez 49 % des sujets du groupe LA1 versus 64 % dans le groupe placebo. Malgré une tendance favorable, *Lactobacillus johnsonii* LA1 à la dose de 4.10^9 ufc/j ne prévenait pas significativement la récurrence de la MC. (25) (63)

III. Discussion

C'est dans le traitement de la pouchite que les effets des probiotiques se sont montrés les plus probants, principalement avec le cocktail VSL#3.

L'administration orale d'une souche d'*Escherichia coli* Nissle 1917 a montré des effets comparables à ceux de la mésalazine dans le maintien de la rémission et la prévention de récurrence chez des patients atteints de RCH. Une étude portant sur l'effet de *Saccharomyces boulardii* a également montré un effet positif chez des patients atteints de RCH.

Les études réalisées chez les patients atteints de la maladie de Crohn restent quant à elles assez décevantes, exceptée l'étude portant sur l'effet de *S. boulardii* montrant un effet positif du probiotique sur la rémission.

Les résultats inégaux de ces différents essais ayant testé des probiotiques au cours des MICI pourraient s'expliquer d'une part par une dysbiose spécifique à chaque situation inflammatoire ; d'autre part, l'effet thérapeutique d'un probiotique dépend de la nature des souches utilisées, le problème est qu'il n'existe actuellement aucun moyen *in vitro* pour sélectionner les "bons" et les "mauvais" probiotiques.

Il apparaît donc nécessaire de continuer d'explorer ce champ d'investigation en poursuivant un double but : mieux comprendre les mécanismes qui impliquent la microflore dans la pathogenèse des MICI et mieux définir la ou les bactéries candidates à une thérapie ciblée.

Conclusion

Les MICI ont une prévalence estimée en France à 110/100 000 habitants ; en Europe, 1 personne sur 1 000 est à risque de développer une MICI au cours de sa vie. L'épidémiologie descriptive des MICI a apporté des informations importantes pour formuler des hypothèses physiopathologiques mais malgré de grandes avancées réalisées ces dernières années, la pathogénie de ces maladies n'est toujours pas complètement élucidée.

Il apparaît clairement que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont dues, chez des sujets génétiquement prédisposés, à une activation du système immunitaire muqueux intestinal inappropriée et que son stimulus est la microflore intestinale.

Les traitements médicamenteux actuellement utilisés (anti-inflammatoires dérivés de la mésalazine, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs tels que les anticorps anti-TNF α) ne permettent pas la guérison et le recours à une résection chirurgicale est parfois nécessaire. Elle consiste à retirer les segments lésés pour la maladie de Crohn et la totalité du côlon et du rectum pour la RCH. Malheureusement, la MC récidivera très fréquemment après résection chirurgicale et le réservoir confectionné par le chirurgien après colectomie totale pourra être le siège d'une inflammation appelée pouchite.

La microflore intestinale constitue une cible thérapeutique séduisante dans les MICI, notamment dans la perspective d'un traitement préventif. La modulation de la microflore par l'utilisation de probiotiques représente une approche plus physiologique et plus écologique que l'utilisation d'antibiotique. La multitude des effets des probiotiques sur la physiologie digestive est un élément très encourageant pour poursuivre dans ce sens mais ne permet pas une substitution aux traitements médicamenteux actuels qui restent aujourd'hui le seul moyen pour améliorer la qualité de vie de ces patients.

Chez l'individu atteint de rectocolites hémorragiques ou de pouchites, l'utilisation de certaines souches probiotiques, seules pour le maintien en rémission, ou en association avec un traitement médicamenteux classique pour le traitement d'épisodes actifs, semble donner des résultats très encourageants.

Les résultats encore très inégaux des essais ayant testé des probiotiques au cours de MICI pourraient s'expliquer par une dysbiose spécifique à chaque situation inflammatoire et l'absence de test pré-clinique permettant de sélectionner une souche bactérienne efficace en pathologie humaine. Il apparaît donc nécessaire de continuer d'explorer ce champ d'investigation en poursuivant un double but : mieux comprendre les mécanismes qui impliquent la microflore dans la pathogénèse des MICI et mieux définir la ou les bactéries candidates à une thérapie ciblée.

Glossaire

5-ASA	: Acide 5-aminosalicylique
6MP	: 6-mercaptopurine
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ADNr	: Acide Désoxyribonucléique ribosomal
Ag	: Antigène
AGCC	: Acide gras à chaîne courte
AIEC	: adhérent-invasive <i>Escherichia coli</i>
AINS	: Anti-Inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	: Acide Ribonucléique
ARNr	: Acide Ribonucléique ribosomal
ASCA	: Anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ASP	: Abdomen sans préparation
AX	: Axénique
AZA	: Azathioprine
CARD	: Caspase-recruitment domain
CD	: Cluster of differentiation
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CpG	: Cytosine polyguanine
CSP	: Cholangite sclérosante primitive
CT	: Cellule T
CV	: Conventionnelle
DK	: Domaine Kinase
DSS	: Dextran sodium sulfate
E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
G6PD	: Glucose 6-Phosphate-Deshydrogénase
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HMG-CoA Réductase	: 3-hydroxy-3-méthyl-glucaryl-coenzyme A réductase
ICAM	: Intercellular adhesion molecule
IFN	: Interferon
Ig	: Immunoglobuline

IgAs	: Immunoglobuline A sécrétoire
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LBP	: LPS Binding Protein
LPS	: Lipopolysaccharides
LRR	: Leucin-rich repeats
LTA	: Acides lipotéchoïques
MC	: Maladie de Crohn
MDP	: Muramyl dipeptide
MICI	: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MTX	: Méthotrexate
NBD	: Nucleotide-binding domain
NCCDS	: National Cooperative Crohn's Disease Study
NFS	: Numération Formule Sanguine
NF κ β	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated β cells
NK	: Natural Killer
NOD	: Nucleotide-binding oligomerization domain
PAMPS	: Pathogen associated molecular patterns
PG	: Peptidoglycane
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
PRR	: Pattern recognition receptor
RCH	: Rectocolite hémorragique
SII	: Système immunitaire intestinal
SNFGE	: Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SPA	: Spondylarthrite ankylosante
Th	: Cellule T helper
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumeur Necrosis Factor
UFC	: Unité formant colonie
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule

Index des tableaux

- Tableau 1 : Critères de Truelove et Witts pour évaluer la sévérité d'une RCH.
- Tableau 2 : Indice de Best pour évaluer l'évolutivité d'une maladie de Crohn.
- Tableau 3 : Tableau comparatif. Principaux éléments permettant de différencier une RCH d'une atteinte colique de maladie de Crohn à partir des lésions intestinales.
- Tableau 4 : Les dérivés salicylés utilisés dans le traitement des MICI.
- Tableau 5 : Les effets indésirables des corticoïdes.
- Tableau 6 : Rôle de l'établissement de la flore intestinale du souriceau entre la naissance et après le sevrage sur l'activation du système immunitaire intestinal : exemple du développement du système intestinal plasmocytaire à IgA.
- Tableau 7 : Eléments du mode de vie moderne susceptibles d'agir sur la flore microbienne muqueuse intestinale.
- Tableau 8 : Microorganismes considérés comme probiotiques.
- Tableau 9 : Caractéristiques chimiques des différents glucides identifiés comme prébiotiques et degré d'évidence de leur capacité bifidogène.
- Tableau 10 : Synthèse des principales études réalisées sur les pochites.
- Tableau 11 : Synthèse des principales études réalisées sur les RCH.
- Tableau 12 : Synthèse des principales études réalisées sur la MC.

Index des figures

- Figure 1 : Maladie de Crohn avec lésions péri-anales.
- Figure 2 : Principales localisations de la maladie de Crohn.
- Figure 3 : Granulomes épithélioïdes et géantocellulaires au cours de la maladie de Crohn.
- Figure 4 : Lésions endoscopiques au cours de la rectocolite hémorragique. Ulcérations profondes mettant à nu la musculature.
- Figure 5 : Aspect de la muqueuse rectocolique vue par coloscopie chez un malade atteint de rectocolite hémorragique en poussée.
- Figure 6 : Anomalies histologiques au cours de la rectocolite hémorragique. Importantes déformations glandulaires et infiltrat cellulaire du chorion.
- Figure 7 : Coupe transversale de la paroi du tube digestif.
- Figure 8 : Les différents ligands des récepteurs Toll-like.
- Figure 9 : Représentation schématique de la balance Th1/Th2.
- Figure 10 : Les différents acteurs connus pour être impliqués dans la pathogénie des MICI.
- Figure 11 : Fonction supportée de NOD2/CARD15 dans l'activité NF- κ B.
- Figure 12 : Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques.

Bibliographie

- 1) AFSSA (Marteau P, Baelde D *et al.*). Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 2005. www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-prébiotiq.pdf.
- 2) Azaïs-Braesco V. Du probiotique à l'allégation. Les exigences des dossiers scientifiques et réglementaires. *Cah Nutr Diét.* 2007 ; 42 (HS2) : 87-92.
- 3) Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1627-1640.
- 4) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease : clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1641-1657.
- 5) Bernalier-Donadille A. Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'homme. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* John Libbey Eurotext. 2004 ; 4 : 61-80.
- 6) Bouhnik Y, Rambaud J-C. Traitement médical. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* John Libbey Eurotext. 1998 ; 87-121.
- 7) Bouhnik Y. Manifestations extradigestives des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *La revue de médecine interne.* 2006 ; 27 (suppl2) : 51-53.
- 8) Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN *et al.* A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bow Dis.* 2005 ; 11 : 833-839.
- 9) Cellier C, Cerf-Bensussan N, Brousse N, *et al.* Le système immunitaire intestinal. *Colites infectieuses de l'adulte.* Paris : John Libbey Eurotext. 2000 ; 27-38.
- 10) Chapman-Kiddel CA *et al.* Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009.
- 11) Cherbut C. Prébiotiques et fonctions gastro-intestinales : revue des effets et des perspectives. *Cah Nut Diét.* 2003 ; 38 (6) : 346-354.
- 12) Cherbuy C *et al.* Flore intestinale et épithélium colique. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* Paris : John Libbey Eurotext. 2004 ; 7 : 107-130.
- 13) Coffin B. Signes cliniques. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* John Libbey Eurotext. 1998 ; 47-57.
- 14) Collignon A, Butel MJ. Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* John Libbey Eurotext. 2004 ; 2 : 19-35.
- 15) Cortota A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau G. Inflammatory bowel disease: Genetic or environmental diseases? *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2009 ; 33 : 681—691.
- 16) Desreumaux P, Colombel JF. Flore intestinale et maladie de Crohn. *Ann Pharm Fr.* 2003 ; 61 : 276-281.
- 17) Desreumaux P, Colombel J-F. Physiopathologie. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.* John Libbey Eurotext. 1998 ; 27-46.

- 18) Desreumaux P, Rousseaux C. influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte au cours des maladies inflammatoires intestinales. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives*. John libbey Eurotext. 2004 ; 9 :151-169.
- 19) Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 ; 29 : 696-700.
- 20) Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain revisité. *Bulletin de la société française de microbiologie*. 2008 ; 23 (suppl.2) : 75-82.
- 21) Dubuquoy L, Rousseau C, Thuru X *et al*. PPAR γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2006 ; 55 : 1341-1349.
- 22) Ducluzeau R. Installation, équilibre et rôle de la flore microbienne chez le nouveau-né. *Ann Pédiatr*. 1993 ; 40 : 13-22
- 23) Ducluzeau R. Le concept de probiotique : historique, définition et principales caractéristiques. *Antibiotiques*. 2002 ; 4 (4) : 234-238.
- 24) Flourié B, Nancey S. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cah Nutr Diét*. 2007 ; 42 (HS2) : 38-44.
- 25) Furet JP, Langella P. Les probiotiques : Réalités et espoirs. *Bull. Soc. Fr. Microbiol*. 2008 ; 23 (2) : 91-98.
- 26) Geboes K *et al*. Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires chroniques idiopathiques. *Acta endoscopica*. 1999 ; 23 : 1376-1387.
- 27) Gendre J-P, Modigliani R. Maladie de Crohn. Rambaud J-C, ed., *Traité de Gastro-Entérologie*, Paris, Flammarion. 2000 ; 625-645.
- 28) Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U *et al*. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy : a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastro-enterology*. 2003 ; 124 : 1202-1209.
- 29) Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A *et al*. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis : a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastro-enterology*. 2000 ; 119 : 305-309.
- 30) Gosselink MP, Schouten WR, Van Lieshout LM *et al*. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*. 2004 ; 47 : 876-884.
- 31) Grangette C. probiotiques et régulation de la réponse immunitaire allergique et inflammatoire. *Cah Nutr Diét*. 2007 ; 42 (2) : 76-85.
- 32) Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000 ; 45 : 1462-1464.
- 33) Haute Autorité de Santé / Service des affections de longue durée et accords conventionnels / Novembre 2007 / Guide ALD 24.
- 34) Heyman M. effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'actions potentiels. *Cah Nutr Diét*. 2007 ; 42 (2) : 69-75.
- 35) Hugot JP. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 ; 26 : 13-15.
- 36) Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y *et al*. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003 ; 22 : 56-63.
- 37) Jantchou P *et al*. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol*. 2006 ; 30 : 859-867.

- 38) Jantchou P *et al.* Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 ; 30 : 859-867.
- 39) Jouret A *et al.* Diagnostic différentiel des colites idiopathiques et autres. *Acta Endoscopica.* 1998 ; 28 (suppl.5) : 663-667.
- 40) Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J *et al.* Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004 ; 53 : 1617-1623.
- 41) Kruis W, Schutz E, Fric P *et al.* Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997 ; 11 : 853-858.
- 42) Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H *et al.* Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 ; 17 : 509-515.
- 43) Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y *et al.* Fiches d'utilisation pratique des principaux médicaments utilisés dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 ; 28 : 1039-1048.
- 44) Lerebours E *et al.* Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. *Gastroentérologie clinique.* 2003 ; 27 (suppl.3) : 76-80.
- 45) Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease ? *J Clin Gastro-enterol.* 1997 ; 25 : 653-658.
- 46) Marsham E *et al.* The intestinal epithelial stem cell. *Bioessay.* 2002 ; 24 : 91-98.
- 47) Marteau P, Lemann M, Seksik P *et al.* Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled. GETAID trial. *Gut.* 2005 ; 55 (suppl.6) : 757-759.
- 48) Marteau P. Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et modes d'action des probiotiques et prébiotiques. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* Paris : John libbey Eurotext. 2004 ; 3 : 37-60.
- 49) Michel C. Quel avenir pour le concept de prébiotique. *Bull Soc Fr Microbiol.* 2008 ; 23 (2) : 83-90.
- 50) Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G *et al.* Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004 ; 58 : 108-114.
- 51) Modigliani R, Gendre J-P. Rectocolite hémorragique. Rambaud J-C, ed., *Traité de Gastro-Entérologie*, Paris, Flammarion. 2000 ; 609-624.
- 52) Moreau MC. Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* Paris : John libbey Eurotext. 2004 ; 8 : 131-149.
- 53) Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 2003 ; 3 : 331-341.
- 54) Pauleau AL, Murray PJ. Role of NOD2 in the response of macrophages to Toll-like agonists. *Mol Cell Biol.* 2003 ; 23 : 7531-7539.
- 55) Piche T, Rampal P. Probiotiques et affections digestives. *Flore microbienne intestinale, physiologie et pathologie digestives.* Paris : John libbey Eurotext. 2004 ; 12 : 201-220.

- 56) Piquet MA, Gloro R *et al.* Traitement nutritionnels au cours des MICI : où en est-on ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2006 ; 30 : 262-271.
- 57) Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease : a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut.* 2002 ; 51 : 405-409.
- 58) Registre EPIMAD. Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (1988-1999) dans le nord de la France. Résultats non publiés.
- 59) Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM *et al.* Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis : a randomized trial. *Lancet.* 1999 ; 354 : 635-639.
- 60) Rolhion N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 ; 13 (N10) : 1227-1283.
- 61) Sartor RB *et al.* Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease provided by new rodent models of spontaneous colitis. *Inflammatory Bowel Disease.* 1995 ; 1 : 64-75.
- 62) Seksik P. Gut microbiota and IBD. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010 ; 34 : 44-51.
- 63) Seksik P. Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Cah Nutr Diét.* 2007 ; 42 (2) : 51-59.
- 64) Soussi F, Abitbol V. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Immunopathologie et réactions inflammatoires.* De Boeck. 2002 ; 134-143.
- 65) Standaert-Vitse A, Sendid B, Joossens M *et al.* *Candida albicans* colonization and ASCA in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 ; 104 : 1745-1753.
- 66) Thomas GA, Rhodes J *et al.* Role of smoking in inflammatory bowel disease : implications for therapy. *Postgrad Med J.* 2000 ; 76(895) : 273-279.
- 67) Weill JP, Weill-Bousson M. Vie quotidienne et réalités médicales dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. *PARIS ; Springer-Verlag.* 1993 ; 156.
- 68) www.cnhim.org (fiche MICI - Nutrition parentérale : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin).
- 69) www.intestinfo.fr.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : CUVELIER

Prénom : Bénédicte

Intérêt des probiotiques dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Mots-clés : MICI, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, probiotique, microflore intestinale.

Résumé : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en pratique la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, décrites dans la première partie du xxe siècle, sont devenues ces 40 dernières années un problème de santé publique dans le monde occidental. Ces maladies se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique et récidivante de la paroi intestinale chez des sujets souvent jeunes. Leur physiopathologie reste inconnue mais le modèle généralement admis est actuellement une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la microflore intestinale, survenant chez des patients génétiquement prédisposés. Ces origines multifactorielles semblent toutes avoir une répercussion sur la microflore intestinale et sur sa capacité à maintenir une homéostasie intestinale ; ce qui fait de la microflore intestinale un élément essentiel dans la pathogénie des MICI. De nombreuses équipes scientifiques se sont alors penchées sur l'utilisation de différentes souches probiotiques pour restaurer l'homéostasie intestinale et donc tenter de contrôler l'évolution de ces maladies. Les résultats plus ou moins probants de ces études justifient la continuité dans cette voie.

Membres du jury :

Président : Mme NEUT Christel, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Mme ODOU Marie-Françoise, Maître de conférences, Praticien hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membres extérieurs :

Mme BATAILLE Françoise, Pharmacien titulaire, Pharmacie de La République Seclin ;

Mme ROUSSEAU Christel, Docteur des Universités, Intestinal Biotech Development, Loos.