

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

**Soutenue publiquement le 08 avril 2024
Par M. Matthieu DEBUE**

**RISQUES D'INFECTIONS A *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* DANS LES
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Membres du jury :

Président : Monsieur Benjamin BERTIN, Professeur des universités
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Benoît FOLIGNE, Professeur des universités
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

- Monsieur Nicolas BLONDIAUX, Biologiste Médical - Praticien Hospitalier
Laboratoire – Microbiologie, Centre Hospitalier Gustave DRON de Tourcoing
- Madame Vanessa CHEMAM, Pharmacienne d'officine

**Risque d'infection à
Clostridioides difficile dans
les maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin.**

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/9

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/9

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/9

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/9

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

Sommaire

Risque d'infection à <i>Clostridioides difficile</i> dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	1
Introduction.....	18
I. Clostridioides difficile.....	20
1. Bactériologie.....	20
2. Définition de l'infection à C.difficile.....	20
3. Symptomatologie des infections à C.difficile.....	20
4. Physiopathologie.....	21
5. Épidémiologie.....	22
1. Généralités.....	22
2. Facteurs de risque.....	23
a) Médicamenteux.....	23
(1) Antibiotiques.....	23
(2) Antiacides.....	24
(3) Autres médicaments.....	24
b) Autres facteurs de risque.....	25
(1) L'hospitalisation.....	25
(2) L'âge.....	25
(3) Les états pathologiques chroniques.....	25
6. Diagnostic.....	25
1. Imagerie.....	25
a) Endoscopie.....	25
b) Autres méthodes d'imagerie.....	26
2. Tests en laboratoire sur échantillons de selle.....	26
a) Culture bactérienne et isolement.....	27
b) Culture toxigénique.....	27

c)	Test de cytotoxicité.....	27
d)	Polymerase Chain Reaction (PCR).....	28
e)	Tests immunoenzymatiques	28
(1)	Recherche de la glutamate-déshydrogénase.....	28
(2)	Recherche des toxines.....	28
7.	Traitements.....	29
1.	Antibiothérapies	29
a)	Primo-infection et formes non sévères d'infection à <i>C.difficile</i>	29
b)	Infection sévère à <i>C.difficile</i>	30
c)	Infections récurrentes à <i>C.difficile</i>	30
2.	Traitement chirurgical	31
3.	Thérapies alternatives	31
a)	Transplantation de Microbiote Fécals (TMF).....	31
b)	Résines Liantes Anioniques	32
c)	Immunoglobulines	32
d)	Souches non toxigènes de <i>C.difficile</i>	32
8.	Prévention des ICD.....	33
1.	Pro-biotiques	33
2.	Souches non toxigènes de <i>C.difficile</i>	33
3.	Vaccination	34
II.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	35
1.	Généralités.....	35
2.	Epidémiologie.....	35
3.	Etiologie et pathogénèse	36
1.	Facteurs génétiques	37
2.	Facteurs environnementaux	38

a) Mode de vie	38
(1) Tabagisme	38
(2) Stress	39
(3) Sommeil	39
(4) Alimentation.....	39
(5) Allaitement au sein	41
b) Médicaments.....	41
(1) Antibiotiques	41
(2) Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)	42
(3) Hormonothérapie féminine	42
(4) Vaccins.....	42
(5) Vitamine D	42
c) Appendicectomie	43
d) Facteurs écologiques.....	43
(1) Pollution de l'air	43
(2) Pollution de l'eau.....	44
3. Microbiote intestinal, muqueuse et réponse immunitaire.....	44
a) Microbiote	44
b) Muqueuse intestinale	45
c) Réponse immunitaire	46
(1) Réponse innée.....	46
(2) Réponse adaptative	47
4. Symptomatologie	49
1. Symptômes en rapport avec l'inflammation de l'intestin.....	49
a) Crampes et douleurs abdominales	49
b) Troubles du transit intestinal	49

(1) Diarrhées	49
(2) Constipation	49
(3) Nausées et vomissements.....	49
c) Complications.....	50
(1) Hémorragie.....	50
(2) Sténose et obstruction intestinale	50
(3) Fistules et abcès	50
(4) Mégacôlon toxique	50
(5) Cancer	51
2. Symptômes extra-intestinaux parfois associés aux MICI.....	51
5. Diagnostic.....	51
1. Examen clinique.....	52
2. Examens de laboratoire	52
a) Examen sanguin.....	52
3. Imagerie médicale	53
a) Examen endoscopique.....	53
b) Imagerie non invasive	53
(1) Radiographie	53
(2) Ultrasonographie	54
(3) Tomodensitométrie à rayons X	54
(4) Imagerie par résonance magnétique	54
4. Histopathologie	55
6. Traitements.....	55
1. Approche médicamenteuse	55
a) Traitement des poussées inflammatoires	56
b) Poussée résistante ou dépendance aux corticostéroïdes.....	56

(1) Maladie de Crohn	56
(2) Rectocolite Hémorragique	56
c) Traitement de fond.....	56
d) Détail des classes thérapeutiques utilisées	56
(1) Aminosalicylates	56
(2) Corticostéroïdes	57
(3) Immunomodulateurs	57
(4) Biothérapies.....	59
2. Approche chirurgicale	61
a) Maladie de Crohn	61
b) Rectocolite hémorragique	61
3. Autres approches thérapeutiques.....	62
a) Aphérèse leucocytaire	62
b) Modifications du microbiote intestinal	62
(1) Antibiothérapie	62
(2) Administration de pro-biotiques	63
(3) Transplantation de microbiote fécal	63
7. Modifications du microbiote intestinal dans les MICI	63
III. Risques d'infection à C.difficile chez les patients atteints de MICI.....	65
1. Epidémiologie de C.difficile chez les patients atteints de MICI.....	65
2. Diagnostic des ICD chez les patients atteints de MICI.....	65
3. Facteurs de risques d'infection à C.difficile chez les patients atteints de MICI	66
1. Lien avec la localisation de la MICI	66
2. Lien avec un terrain inflammatoire	66
3. Lien avec les modifications du microbiote intestinal.	66
4. Lien avec les traitements mis en place contre les MICI.....	66

a) Lien avec les traitements ATB utilisés	66
b) Lien avec les traitements anti-inflammatoires.....	67
c) Lien avec les traitements de biothérapie	67
d) Lien avec les autres traitements immuno-suppresseurs	67
e) Lien avec les traitements par IPP.....	67
5. Lien avec la chirurgie	67
6. Facteurs de risques génétiques.....	67
4. C.difficile comme possible déclencheur d'une MICI.....	68
Conclusion	69
Glossaire	71
Bibliographie.....	72
IV. Annexes.....	78

Introduction

Cette thèse a pour objet les risques d'infections à *Clostridioides difficile* dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nous y développeront donc successivement les pathologies liées à *C.difficile*, leurs facteurs de risques et leurs traitements ; puis les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et leurs traitements ; pour terminer par présenter les possibles liens existant entre les traitements des MICI et les facteurs de risques de déclarer une infection à *C.difficile*.

Nous commencerons par parler de *Clostridioides difficile*, une bactérie commensale du microbiote intestinal, dont certaines souches portent la capacité à produire (dans certaines conditions) une toxine susceptible de s'attaquer aux cellules de la muqueuse intestinale. Si son portage est sain la plupart du temps, elle peut cependant dans certaines conditions proliférer de manière inadaptée dans l'intestin, mettant en danger la santé voire la vie de son hôte. Très résistante dans l'environnement, *C.difficile* est responsable de fréquentes infections nosocomiales en milieu hospitalier. La bactérie se répand également de plus en plus dans la population générale, plus particulièrement chez les sujets fragiles : personnes âgées, immunodéprimées ou souffrant de maladies chroniques. Un autre facteur de risque majeur de contracter une infection à *C.difficile* est la prise d'antibiotiques, cause de perturbations (dysbioses) du microbiote intestinal. La plupart des infections se résolvent grâce à la prise d'antibiotiques accompagnés d'un traitement symptomatique. Les patients fragiles nécessiteront parfois une hospitalisation et dans certains cas une chirurgie du côlon s'avèrera nécessaire pour éviter le décès du patient.

C.difficile est par conséquent un pathogène potentiel surveillé de près au sein des populations hospitalières et générales du fait du coût élevé que les conséquences d'une infection peuvent avoir sur la santé des patients, et sur les finances publiques d'un pays.

Nous évoquerons dans un second temps les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH) qui sont des pathologies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire touchant le tube digestif. Ces maladies sont responsables de diverses manifestations pouvant altérer fortement le confort de vie et, à terme, l'état de santé général du patient. En constante progression dans les sociétés occidentales depuis leur description vers la fin du XIX^{ème} siècle, les MICI représentent un problème de santé publique de plus en plus prégnant au niveau mondial du fait de l'occidentalisation de la culture, notamment alimentaire, des pays émergents. Les MICI sont des pathologies plurifactorielles, avec une composante génétique mineure qui ne suffit pas à elle seule à déclencher la maladie mais qui y contribue malgré tout. Le mode de vie, l'environnement et l'histoire médicale du patient (notamment les traitements médicamenteux qu'il aura reçus au cours de sa vie) sont également des facteurs essentiels au déclenchement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Les traitements des MICI visent à calmer la réponse inflammatoire du système immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale en cas de crise, ou bien à prévenir une rechute en empêchant l'emballement d'une réaction inflammatoire. L'utilisation des antibiotiques en prévention d'une surinfection des lésions inflammatoires est également assez fréquente dans les protocoles de soin. Ces traitements ne sont pas sans conséquences sur le microbiote intestinal qui en ressort appauvri et perturbé, et par conséquent plus susceptible de laisser la place à un germe pathogène de s'installer et se développer.

La troisième partie de cette thèse s'attachera à étudier les possibles liens entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la dysbiose du microbiote intestinal que ces pathologies et leurs traitements engendrent ; et les risques pour le patient atteint d'une MICI de déclarer une infection à *C.difficile*. Nous verrons que d'une manière générale, les patients atteints de MICI sont plus à risque de contracter une infection à *C.difficile* qu'un patient en bonne santé et expliquerons les facteurs contribuant à cette sensibilité accrue. Nous terminerons en envisageant la possibilité qu'une infection à *C.difficile* puisse être l'élément déclencheur d'une MICI chez un patient auparavant sain, et/ou d'une nouvelle poussée inflammatoire chez un patient sous traitement pour une MICI.

I. *Clostridioides difficile*

1. Bactériologie

Clostridioides difficile, connu du grand public sous le nom de *Clostridium difficile* est un microorganisme du monde vivant appartenant au domaine des *Prokaryotes*, règne *Bacteria*, embranchement *Firmicutes*, classe des *Clostridia*, ordre des *Clostridiales*, famille des *Peptostreptococcaceae*, genre *Clostridioides*, espèce *Clostridioides difficile* (46). Les microbiologistes la définissent comme un bacille gram positif anaérobie strict. C'est une bactérie capable de résister à des environnements hostiles sous la forme de spores. Les spores sont capables de résister à un environnement aérobie, aux rayons UV, à l'exposition à de hautes températures, aux antibiotiques ainsi qu'à certains agents chimiques de nettoyage. Il existe de nombreuses souches de *C.difficile*, certaines pathogènes et d'autres non (1).

2. Définition de l'infection à *C.difficile*

On considère qu'un patient souffre d'une infection à *C.difficile* lorsque celui-ci présente une diarrhée (au moins trois selles non moulées par jour) et correspond à au moins l'un des critères suivants : une analyse de selle positive à *C.difficile* produisant toxines ou à ses toxines, ou bien une coloscopie montrant une colite pseudomembraneuse ou une histopathologie du côlon caractéristique de *C.difficile* (20).

3. Symptomatologie des infections à *C.difficile*

Les formes cliniques d'infection à *Clostridium difficile* varient selon la gravité, allant du porteur sain, asymptomatique, au mégacôlon toxique (1, 2). Divers stades de l'infection sont communément reconnus dans la littérature : portage sain, colite sans pseudomembrane, colite pseudomembraneuse et colite fulminante avec inflammation trans-murale et myonécrose (cette dernière manifestation étant à la fois la plus grave et la plus rare) (6).

Les signes typiques d'infection à *C.difficile* à ses débuts incluent : diarrhée aqueuse parfois sanglante, anorexie, nausées, hyperthermie (2), crampes et spasmes abdominaux (6). La numération formule sanguine (NFS) révèle une hyperleucocytose (un nombre supérieur à la normale de leucocytes) à prédominance neutrophile (2). Une exploration du côlon par endoscopie révèle une colite pseudomembraneuse, inflammation massive de la muqueuse colique issue de la fusion de plusieurs lésions distinctes formant une pseudomembrane composée de mucus, de cellules immunitaires et de tissu nécrosé. Cette pseudomembrane est caractéristique de l'infection à *C.difficile* (1). Elle apparaît cependant assez tardivement dans l'histoire de la maladie, et n'est donc pas toujours présente (6).

Si on laisse la maladie évoluer sans traitement, la colite peut évoluer vers un mégacôlon toxique (1), urgence médicale car posant un fort risque de perforation du côlon et en conséquence de péritonite (5).

4. Physiopathologie

Clostridium difficile colonise majoritairement le colon de ses hôtes. Du fait du caractère anaérobie strict de la bactérie, la colonisation d'autres parties de l'organisme est beaucoup plus rare (1).

Chez un sujet sain la présence de *C.difficile* ou plus précisément de ses spores n'a que peu voire pas d'impact. Les spores ne se développent que suite à un déséquilibre de la flore intestinale (1).

La flore bactérienne commensale intestinale normale a en effet pour rôle d'empêcher la colonisation de la muqueuse intestinale par des bactéries pathogènes. La flore commensale agit de deux manières : tout d'abord elle forme une barrière physique entre l'épithélium intestinal et les bactéries présentes dans la lumière intestinale ; ensuite elle entre en compétition avec les bactéries pathogènes pour les nutriments essentiels à leur développement. Lorsque cette flore commensale est déséquilibrée par l'usage d'antibiotiques, la résistance à la colonisation et la compétition pour les nutriments diminuent, permettant à des pathogènes opportunistes tels *C.difficile* de se multiplier et d'envahir la muqueuse intestinale, provoquant une infection aiguë (2).

On soupçonne également que d'autres classes médicamenteuses telles les immunosuppresseurs, les médicaments de chimiothérapie et les inhibiteurs de pompe à proton seraient des facteurs de risque importants de développer une infection aiguë à *C.difficile*.

La virulence de *C.difficile* est liée majoritairement à deux toxines produites par la bactérie : TcdA et TcdB (1). Ces toxines appartenant à la grande famille des cytotoxines

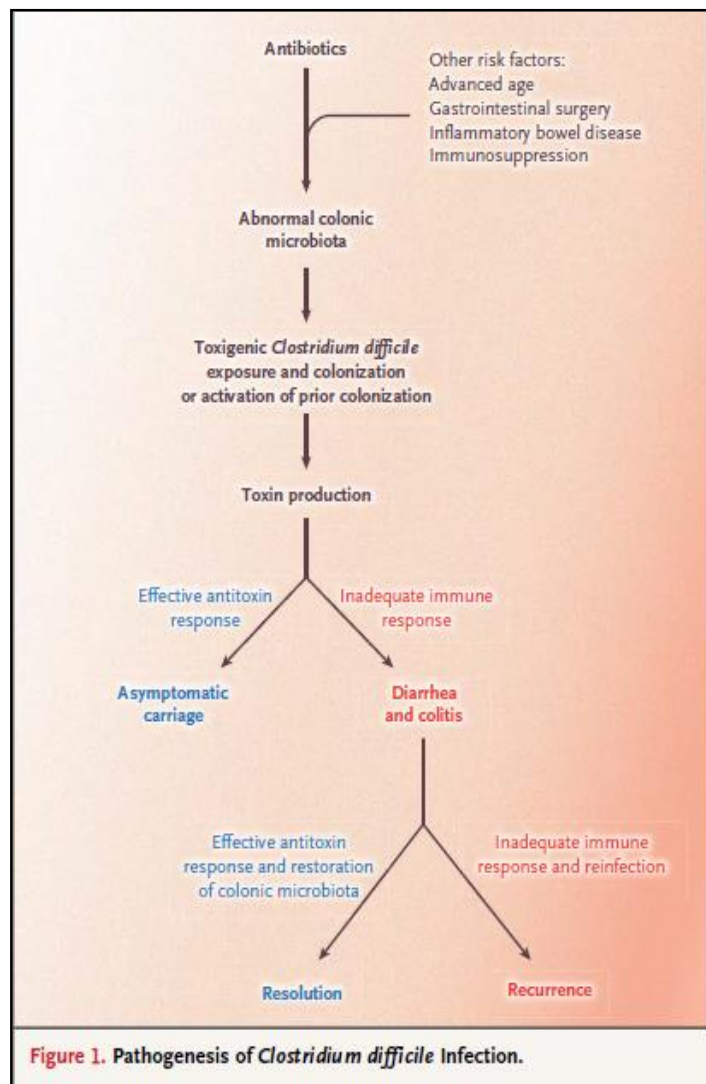


Figure 1. Pathogenesis of *Clostridium difficile* Infection.

Fig 1 : Pathogénèse de l'infection à *C.difficile* (9) Leffler, D.A., and Lamont, J.T. (2015). *Clostridium difficile* infection. N. Engl. J. Med. 372, 1539–1548.

clostridiennes sont de puissantes monoglucosyltransférases agissant sur les protéines de type Rho des cellules de l'hôte (3) et perturbent l'organisation du cytosquelette, conduisant à la mort cellulaire (4). In vitro il a été prouvé que des souches n'exprimant que la toxine A ou la toxine B sont cytotoxiques, et, lors de tests effectués sur des rongeurs, qu'elles provoquent des symptômes d'infection à *C.difficile* (4).

A l'heure actuelle, et bien qu'en théorie les souches n'excrétant que la toxine A soient censées être pathogènes, seules des souches n'excrétant que la toxine B ou des souches excréant ces deux toxines ont été retrouvées lors d'analyse effectuées sur des patients victimes d'infection à *C.difficile* (3).

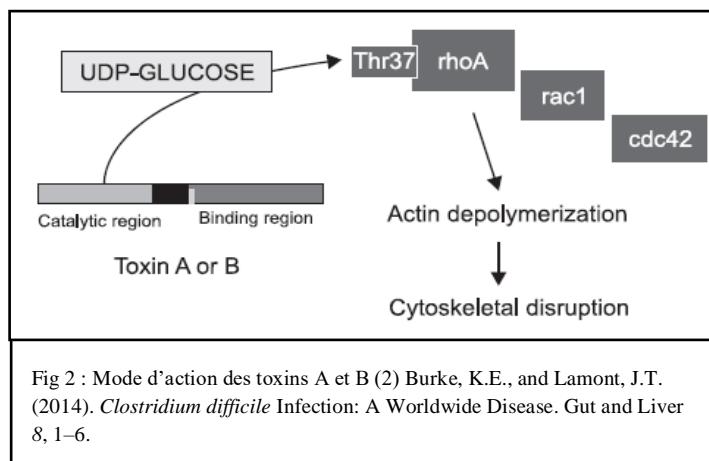


Fig 2 : Mode d'action des toxines A et B (2) Burke, K.E., and Lamont, J.T. (2014). *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. Gut and Liver 8, 1-6.

Certaines souches pathogènes hyper-virulentes de *C.difficile*, identifiées par un test d'amplification des acides nucléiques (NAAT) bactériens par la technique de polymérase chain reaction (PCR) comme appartenant au ribotype 027 (20), produisent une troisième toxine appelée Clostridium difficile Transferase ou CDT (11). Clostridium difficile Transferase est une toxine binaire d'activité actine-ADP-rybosylase. Elle agit en modifiant le cytosquelette des cellules épithéliales de la muqueuse colique de façon à ce que celle-ci forme des protrusions facilitant la colonisation en emprisonnant les formes végétatives de *C.difficile* dans un réseau de filaments microtubulaires. La toxine CDT augmente d'un facteur 5 l'adhérence de *C.difficile* à la muqueuse intestinale (12).

La sécrétion de CDT seule favorise la colonisation de la muqueuse intestinale mais ne cause pas de colite si la souche bactérienne ne possède pas les gènes codant les toxines TcdA et/ou TcdB (12).

5. Épidémiologie

1. Généralités

C.difficile est la cause la plus fréquente de diarrhées nosocomiales, et a été à l'origine de véritables épidémies en milieu hospitalier, dans les résidences médicalisées et les structures recevant des patients au long cours. (16) On estime que globalement 15 à 25% des cas de diarrhées nosocomiales sont dues à *C.difficile*. On

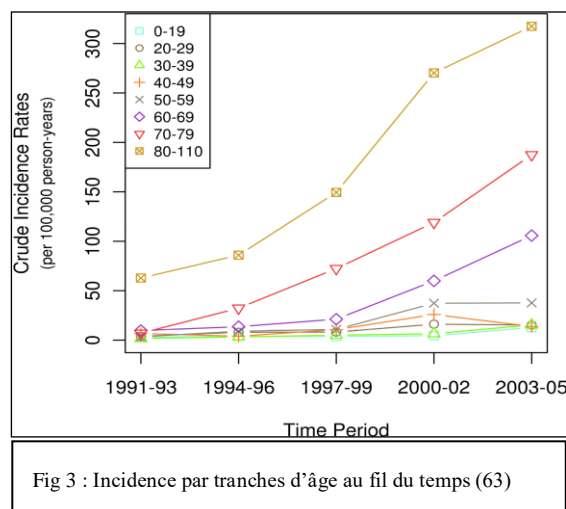


Fig 3 : Incidence par tranches d'âge au fil du temps (63)

constate une forte augmentation des infections à *C.difficile* depuis le début des années 2000 (19).

Des études récentes montrent que l'incidence des infections à *C.difficile* augmente fortement en milieu communautaire (16), ainsi que dans des populations considérées comme étant à faible risque de contracter une infection à *C.difficile* (enfants, patients n'ayant jamais suivi de traitement par antibiotique ou n'ayant pas d'antécédents d'hospitalisation) (19).

La majeure partie des personnes infectées par *C.difficile* sont des porteurs sains qui servent de réservoir pour la contamination en continu du milieu extérieur, notamment hospitalier (6). On estime que jusqu'à 17.5% de la population adulte en bonne santé est colonisée par *C.difficile* (20). Environ 4% de cette même population est porteuse saine de souches pathogènes de *C.difficile* (15, 20).

Sur le plan immunologiques, environ 60% des adultes en bonne santé présentent des anticorps spécifiques des toxines A et B de *C.difficile*. L'étude du spectre des immunoglobulines chez des patients atteints d'infection aiguë à *C.difficile* pour la première fois montre chez la majorité d'entre eux une réponse de type secondaire à IgG plutôt qu'une réponse primaire à IgM. Cela indique que l'immunité contre *C.difficile* est antérieure à l'infection (1).

Il a été établi que les individus présentant un taux élevé d'anticorps anti TcdA sont pour la plupart de simples porteurs sains de *C.difficile*, et que ceux dont le taux est moins élevé sont plus à risque de développer par la suite une infection aiguë à *C.difficile* (1).

Depuis les années 2000 le nombre et la gravité des infections à *C.difficile* sont en forte hausse suite à l'émergence de souches plus virulentes de *C.difficile* présentant une plus grande résistance aux antibiotiques (13).

De plus la capacité de *C.difficile* à sporuler la rend difficile à détruire, les spores étant capable de résister dans un environnement aérobie, aux hautes températures, aux rayons UV, aux antibiotiques et à certains agents chimiques de nettoyage (1).

2. Facteurs de risque

a) Médicamenteux

(1) Antibiotiques

L'exposition aux antibiotiques dans les 2 mois et demi précédant l'infection représente le premier facteur de risque associé aux infections à *C.difficile* (14).

On considère qu'environ 10 à 35% des diarrhées associées aux antibiotiques sont liées à *C.difficile* (11).

Toutes les classes d'antibiotiques peuvent être associées à une infection à *C.difficile* (11). Les classes d'antibiotiques les plus fréquemment associées au développement d'une infection à *C.difficile* sont les pénicillines, les céphalosporines, les fluoroquinolones et la clindamycine (9). Paradoxalement ces antibiotiques montrent in vitro une certaine activité contre la bactérie.

L'accumulation d'expositions aux antibiotiques augmente progressivement le risque de développer une infection à *C.difficile* (20). Cela est lié au fait que les antibiotiques ont un impact négatif sur le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal humain est un écosystème diversifié comprenant plusieurs milliers d'espèces bactériennes. L'un de ses principaux rôles est de protéger la muqueuse intestinale des agents pathogènes comme *C.difficile*. L'administration d'antibiotiques vient perturber l'équilibre du microbiote intestinal et réduire la diversité bactérienne, créant un milieu plus favorable à l'implantation et au développement de *C.difficile* (26).

(2) Antiacides

Le traitement par inhibiteurs de pompe à proton (IPP) a été évoqué comme facteur de risque médicamenteux. (7) Cette hypothèse paraît logique car une baisse du PH gastrique favoriserait la survie des formes végétatives de *C.difficile* et donc la colonisation de l'intestin, il faut cependant noter que les spores, qui sont les vecteurs de l'infection, sont résistantes à l'acide gastrique. Les études actuelles à ce sujet donnent des résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure sur la réalité du facteur de risque posé par l'utilisation des IPP (9).

De même concernant les anti-histaminique anti H2, les études disponibles montrent des résultats contradictoires quant à une corrélation entre leur utilisation et une augmentation du risque de développer une infection à *C.difficile* (17).

Par mesure de précaution il paraît cependant sage de limiter la prescription de traitements antiacides chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de développer une infection à *C.difficile* ; et d'en peser soigneusement l'indication (17).

(3) Autres médicaments

Les traitements immunosuppresseurs présentent un facteur de risque certain de développer une infection à *C.difficile* (14). Bien qu'il faille considérer les médicaments immunosuppresseurs comme un facteur de risque indépendant, il est cependant prouvé que ces traitements augmentent le risque de colonisation et d'infection à *C.difficile* ainsi que le risque de rechutes suite à une infection (18).

b) *Autres facteurs de risque*

(1) **L'hospitalisation**

Une étude de 2012 détermine que 94% des cas d'infection à *C.difficile* sont directement liés à un séjour hospitalier, bien que 75% des infections se déclarent après la sortie de l'hôpital (19).

(2) **L'âge**

L'âge semble être un facteur de risque de développer une infection à *C.difficile*. La gravité de l'infection semble aussi augmenter avec l'âge des patients. (9) Il a cependant été démontré que l'âge en lui-même n'avait en réalité que peu d'impact sur l'incidence des infections à *C.difficile* dans la population âgée, mais que celle-ci était plutôt déterminée par l'état de santé général du patient (10).

Inversement des études ont montré qu'environ 70% des enfants âgés de 12 à 18 mois (âge auquel la flore commensale se stabilise) sont porteurs de la bactérie *C.difficile*. On soupçonne que c'est à ce moment-là que se forme l'immunité dirigée spécifiquement contre la bactérie. (1,15) Le fait que les récepteurs de l'épithélium intestinal des jeunes enfants ne sont pas totalement matures et donc insensibles aux toxines TcdA et TcdB expliquerait que ces derniers soient asymptomatiques. (8,15) Cependant on constate ces dernières années une nette augmentation des infections à *C.difficile* dans la population pédiatrique (20).

(3) **Les états pathologiques chroniques**

L'incidence des infections à *C.difficile* chez les patients atteints de pathologies chroniques telles diabète, insuffisance rénale chronique et infection urinaires répétées ; est plus importante que chez les sujets sains (14).

6. *Diagnostic*

Le diagnostic d'infection à *C.difficile* est majoritairement posé grâce aux symptômes et aux antécédents du patient. Les examens de laboratoire ou d'imagerie ne viennent qu'en confirmation (13). Différentes méthodes sont disponibles afin d'affiner et de confirmer le diagnostic d'infection à *C.difficile*.

1. **Imagerie**

a) *Endoscopie*

En cas de suspicion de colite à *C.difficile* il est possible de procéder à une coloscopie pour confirmer la présence d'une colite pseudomembraneuse. Il est à noter qu'environ 10% des cas sont indétectables si le praticien s'en tient à une simple exploration du colon

sigmoïde. La pseudomembrane n'étant au début présente que de manière éparse et principalement dans le côlon proximal (6).

L'endoscopie n'est cependant pas toujours recommandée si le patient souffre d'iléus ou de mégacôlon à cause du risque de perforation intestinale. Il convient donc de la réserver aux cas les plus urgents, lorsque le patient est très atteint, que les autres analyses sont peu concluantes ou retardées et qu'une infection aiguë à *C.difficile* est fortement suspectée (6).

Il faut cependant noter que d'autres troubles intestinaux peuvent être à l'origine de la formation d'une pseudomembrane ce qui rend parfois l'endoscopie peu spécifique.

b) Autres méthodes d'imagerie

La colite pseudomembraneuse peut dans certains cas être détectée par le biais d'un scanner abdomino-pelvien. Il est cependant préférable d'éviter d'y adjoindre un lavement baryté par crainte de perforer l'intestin ou de provoquer l'apparition d'un mégacôlon toxique (6). L'examen n'est cependant pas toujours concluant et nécessite une recherche de *C.difficile* dans les selles du patient pour confirmation.

Dans un certain nombre de cas le scanner va révéler un épaissement de la paroi du côlon (13).

2. Tests en laboratoire sur échantillons de selle

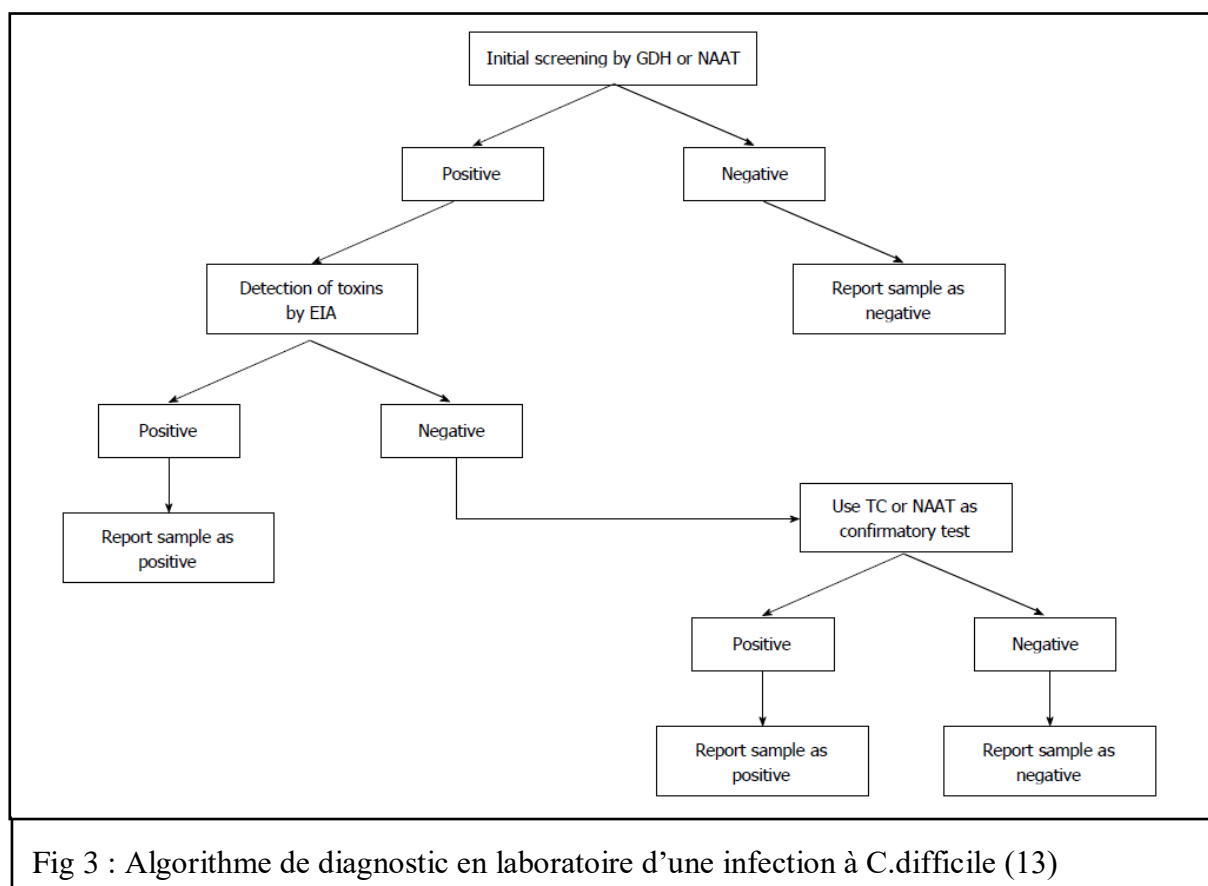


Fig 3 : Algorithme de diagnostic en laboratoire d'une infection à *C.difficile* (13)

a) *Culture bactérienne et isolement.*

C'est la méthode de référence pour détecter la présence de *C.difficile* dans les selles du patient. On commence par isoler les spores de *C.difficile* en chauffant l'échantillon à 80°C ou en le mélangeant à part égale à de l'alcool absolu. Cela permet d'éliminer toutes les formes végétatives de *C.difficile* ainsi que les autres contaminants microbiens (13).

On procède ensuite à une culture bactérienne en conditions anaérobies sur milieu sélectif : gélose agar avec céfoxitine (céphalosporine de seconde génération), cyclosérine et fructose (6). On peut y adjoindre des sels biliaires pour stimuler la germination des spores (13).

Quoique peu coûteuse (6), c'est une méthode lente (les milieux de culture les plus performants donnent des résultats en 24 à 48h) (13) et peu spécifique car elle isole autant les formes non pathogènes que pathogènes (1). La culture doit donc systématiquement se voir adjoindre un test pour détecter la présence de toxines A et/ou B (6).

b) *Culture toxigénique*

Cet examen de laboratoire se fait en deux étapes. La première consiste à isoler en culture la bactérie *C.difficile* selon la méthode détaillée au paragraphe précédent. Dans un second temps, on recherche la production de toxines (13).

Pour ce faire, les colonies de *C.difficile* isolées sont remises en culture dans un bouillon. On filtre ensuite le surnageant et on le met en contact avec des cultures cellulaires sensibles aux toxines de *C.difficile*. On évalue l'effet cytopathique (arrondissement de la cellule et éventuellement formation de protrusion selon les toxines produites) et on vérifie qu'il est neutralisé par l'adjonction d'une antitoxine spécifique (13).

Le principal défaut de cet examen est le temps demandé (plusieurs jours) qui le rend peu pratique pour un diagnostic de routine. Il est également possible de procéder à un test immuno-enzymatique (13).

c) *Test de cytotoxicité*

Ancienne méthode de référence pour le diagnostic des infections à *C.difficile*. On pratique cette analyse en mettant en contact un filtrat de selles fraîches avec des cultures de cellules sensibles aux toxines pour évaluer l'effet cytopathogène du filtrat. Un test est considéré positif si cet effet est neutralisé par les antitoxines spécifiques à *C.difficile* (13). C'est une méthode très sensible puisque capable de détecter des quantités aussi faibles qu'un pico-gramme de toxine. Elle présente cependant deux désavantages : la difficulté de maintenir des cultures cellulaires et le coût en temps et en argent qu'une telle procédure exige. De plus les délais de traitement et de stockage des échantillons peuvent générer de faux négatifs à cause de la dégradation des toxines dans l'échantillon (6).

d) Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR permet de détecter dans les échantillons de selle la présence d'ADN ou d'ARN codant pour les toxines TcdA et TcdB (13). C'est une méthode rapide (13), à la fois sensible et spécifique (6). Elle ne nécessite ni culture bactérienne ni cellules bactériennes ou autres viables (13). Elle engendre cependant des faux positifs chez les sujets porteurs sains de la bactérie (6). Les autres points négatifs sont le coût de l'analyse et la nécessité d'avoir du personnel formé à la pratique de la PCR. Ces considérations font de la PCR une méthode de diagnostic de seconde ligne (13).

e) Tests immunoenzymatiques

(1) Recherche de la glutamate-déshydrogénase

La glutamate-déshydrogénase (GDH) est une enzyme qui permet aux bactéries de résister au stress oxydatif résultant de la libération de peroxyde d'hydrogène par les cellules immunitaires en neutralisant cette substance. Etant donné que toutes les souches de *C.difficile* expriment cette enzyme, qu'elles soient pathogènes ou non, cette recherche ne constitue qu'un test préliminaire. Un test négatif permet cependant d'écarter la présence de *C.difficile* dans l'échantillon de selles testé, évitant de lancer par la suite des analyses plus coûteuses en temps et en argent (13).

(2) Recherche des toxines

C'est le test le plus fréquemment utilisé pour détecter la présence de toxines dans les selles. Rapide, pratique et peu coûteux, il est d'une efficacité inconstante (selon les tests utilisés, la sensibilité varie de 63% à 94%, et la spécificité de 75% à 100%). La recherche de toxines doit donc systématiquement être associée avec une autre méthode de diagnostic in vitro pour éviter les faux négatifs.

Test	Sensitivity	Specificity	Utilization
<i>C. difficile</i> culture	Low	Moderate	Not useful in the clinical setting. Cannot differentiate between toxigenic and nontoxigenic <i>C. difficile</i> .
Toxigenic culture	High	High	Gold-standard in defining sensitivity and specificity of other testing modalities. Not useful in clinical setting due to slow time to result.
Cell culture neutralization assay	High	High	Diagnostic utility limited by labor-intensity and time to result.
Glutamate dehydrogenase assay (GDH)	High	Low	High sensitivity, but cannot differentiate between toxigenic and nontoxigenic strains. Must use sequentially with toxin EIA confirmatory testing for toxigenic strain.
Toxin enzyme immunoassay (EIA)	Low	High	Fast and specific for toxigenic strains. Must detect toxins A+B. Limited by low sensitivity. Used in combination with GDH.
Nucleic acid amplification testing	High	High	Fast PCR-based toxin gene testing. Preferred diagnostic method in United States. Only useful in patients that have acute diarrhea.

PCR, polymerase chain reaction.

Fig 4 : Résumé de la sensibilité et spécificité des analyses de selles dans le cadre d'une infection à *C.difficile* (2).

A cet effet il existe des tests combinant la recherche de GDH et de toxines sur le même support (13).

7. Traitements

Les deux plus importants aspects du traitement sont l'arrêt des antibiotiques responsables de l'altération de la flore intestinale (si possible) et la réhydratation ainsi que la supplémentation en électrolytes pour couvrir les pertes. Dans un second temps on peut aborder une antibiothérapie dirigée contre *C. difficile* (11).

Dans les cas où le risque épidémique est très faible, que l'infection est clairement associée à un traitement antibiotique, et seulement en cas de forme non sévère ; il est acceptable d'arrêter l'antibiotique responsable pour une période de 48h et d'observer la réponse clinique. Le patient doit cependant rester sous surveillance médicale étroite afin de détecter le moindre signe de détérioration de son état de santé (20).

1. Antibiothérapies

Les deux antibiotiques de références sont le métronidazole et la vancomycine (11). Bien que la vancomycine ait montré une efficacité supérieure et des effets secondaires moindres par rapport au métronidazole dans le traitement de toutes les formes d'infection à *C. difficile* (9), ce dernier reste le médicament de première intention à cause de son faible coût et de sa disponibilité en ville (contrairement à la vancomycine et à la fidaxomicine qui nécessitent toutes deux une prescription initiale hospitalière et qui ne peuvent être rétrocédées que par la pharmacie interne de l'hôpital).

Les recommandations concernant les traitements antibiotiques sont établies en fonction de la gravité de l'infection et/ou du fait qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une rechute.

a) *Primo-infection et formes non sévères d'infection à C. difficile*

En première intention on utilisera du métronidazole 500mg per os trois fois par jours pendant 10 à 14 jours. (2, 21, 22) Il est cependant à noter que le ribotype 027, qui se répand de plus en plus notamment en milieu hospitalier présente une résistance au métronidazole (9).

Si le sujet ne répond pas au traitement par métronidazole après 5 à 7 jours, qu'il est allergique au métronidazole ou s'il s'agit d'une femme enceinte ou allaitante (22) ; on utilisera en seconde intention soit la Vancomycine : 125mg per os 4 fois par jour pendant 10 à 14 jours (2, 21, 22), ou la fidaxomicine : 200mg per os deux fois par jours pendant 10 jours (20). Administrées par voie orale, la vancomycine ou la fidaxomicine ne sont pratiquement pas absorbées dans la circulation sanguine, ce qui augmente fortement leur concentration dans la lumière intestinale et par conséquent leur efficacité contre les souches infectieuses de *C. difficile* (21).

Si la voie orale n'est pas disponible pour le traitement des formes non sévères on traitera par métronidazole en intraveineuse (IV) 500mg trois fois par jour pendant 10 jours (20).

b) *Infection sévère à C.difficile*

Le traitement de première intention recommandé est la vancomycine : 125mg per os quatre fois par jour pendant 10 à 14 jours. Certains praticiens préfèrent cependant des doses de 500mg au lieu des 125mg recommandés (21, 22).

Si le patient ne répond pas bien à la vancomycine, on peut la remplacer par de la fidaxomicine 200mg per os deux fois par jours pendant 10 jours. Certaines sources font également état de la possibilité de traiter avec la tigecycline les cas réfractaires aux thérapies habituelles (22). Cependant, et bien que des cas de guérisons aient été rapportés dans la littérature, des études plus poussées sont nécessaires pour démontrer l'utilité de cet antibiotique (23, 24, 25).

Lorsque l'infection se complique d'un iléus, d'un mégacôlon ou d'une colite de diversion (suite à une chirurgie intestinale) on peut utiliser la vancomycine en lavement rectal (22) mais aussi via sonde naso-gastrique ou naso-entérique (1-21) à la posologie de 500mg dilués dans 100mL de sérum physiologique, quatre fois par jour pendant 10 jours (21).

Si l'utilisation de métronidazole seul est fortement déconseillée (21), les cas sévères et compliqués d'infection à *C.difficile* sont traités par la combinaison de vancomycine, per os ou autre, et de métronidazole en IV à la posologie de 500mg trois fois par jour pendant 10 jours (22).

c) *Infections récurrentes à C.difficile*

Une infection récurrente à *C.difficile* se définit par une rechute symptomatique dans les huit semaines suivant la résolution complète d'une précédente infection à *C.difficile* traitée de manière appropriée. (22)

Les chances de récurrence de l'infection à *C.difficile* après traitement vont de 10 à 20% après la primo-infection, jusqu'à 60% après de multiples épisodes infectieux. (9-22)

Les récurrences sont souvent causées par une réexposition du patient à *C.difficile*, ou une réactivation des spores de *C.difficile* présents chez le patient. Les causes majeures de ce phénomène sont une réponse immunitaire contre les toxines de *C.difficile* diminuée et/ou un microbiote intestinal dont la fonction barrière est affaiblie. (9-22)

Le traitement par antibiotiques de la première récurrence d'infection à *C.difficile* est souvent identique à celui de la primo-infection. (1).

En cas de récurrences multiples, on recommande généralement une thérapie à base de vancomycine administrée par intermittence en réduisant progressivement les doses. (1-2-9) On y adjoint fréquemment un traitement de 14 jours de fidaxomicine ou de rifaximine. (2)

2. Traitement chirurgical

Certaines des complications les plus graves de l'infection à *C.difficile* nécessitent une prise en charge chirurgicale afin d'éviter le décès du patient. Si le patient souffre d'iléus, de mégacôlon toxique (21, 22), montre des signes de péritonite (22) ou de perforation du côlon (21) ; on procèdera à l'ablation du côlon (colectomie totale) associée à une iléostomie.

Certaines équipes étudient la possibilité d'éviter la colectomie en procédant à une iléostomie de diversion puis à un lavage colique associé à une antibiothérapie (vancomycine intracolique et métronidazole IV) (21).

3. Thérapies alternatives

Si les antibiotiques sont le traitement proposé en première ligne contre les infections à *C.difficile* quelle qu'en soit la sévérité, certaines méthodes alternatives prennent de plus en plus de place notamment dans le cadre du traitement des infections récurrentes. Certaines de ces alternatives sont également étudiées pour les primo-infections, mais de manière plus marginale.

a) Transplantation de Microbiote Fécal (TMF)

C'est une technique consistant à injecter dans la lumière intestinale du patient une flore extraite des selles d'un donneur sain dans le but de reformer un microbiote sain et non colonisé par *C.difficile* (2, 9, 26). Il n'existe pas de protocole défini pour l'administration de la TMF, les méthodes d'extraction et de dilution de la flore à transplanter, ainsi que les méthodes d'instillation et de préparation du donneur et du receveur varient d'un centre de transplantation à l'autre (26).

Quels que soient les protocoles employés, la TMF a démontré qu'elle était une technique hautement efficace dans le traitement des infections à *C.difficile*, supérieure même aux antibiothérapies seules (71, 72). Si la première tentative ne donne pas de résultats, il a été démontré qu'une seconde ou une troisième TMF peuvent s'avérer efficaces (26).

Il y a davantage d'études concernant l'efficacité de la TMF dans le traitement des ICD récurrentes que dans celui de la primo-infection. Cependant un modèle mathématique a permis d'estimer que le taux d'infection récurrente à *C.difficile* serait moindre chez les patients traités par TMF dès la primo-infection (26).

Les études mettent cependant en évidence plusieurs bémols concernant la transplantation de microbiote fécal. En premier lieu le coût élevé et les difficultés logistiques qu'impliquent le criblage des donneurs et le traitement des échantillons de selles. La mise en place de banques de microbiotes intestinaux vise à supprimer ces obstacles (72). Le second

point d'attention réside dans le fait que si la TMF montre une grande efficacité et une quasi-absence d'effets secondaires à court terme (72), il n'y a que peu d'études de suivi sur le long terme permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la technique (71, 72).

b) *Résines Liantes Anioniques*

Il s'agit de résines inertes non absorbables par la muqueuse intestinales qui lient les toxines (1). Cette méthodes en est encore à ses balbutiements et seules deux résines préexistantes ont été étudiées : la cholestyramine et le colestipol (1, 22). Les résultats ne montrent un bénéfice qu'en tant que traitement adjuvant aux traitements traditionnels dans le cadre des ICD récurrentes (22).

Plus récemment une résine liant spécifiquement les toxines A et B de *C.difficile* le Tolevamer a été testée (1, 22), mais n'a pas démontré d'efficacité supérieure au traitement de référence qu'est la vancomycine (1).

Il est à noter que l'administration de résines en adjuvant aux antibiotiques ne doit pas se faire de manière concomitante à ceux-ci sous peine de les voir s'adsorber sur les résines et perdre leur efficacité (1).

c) *Immunoglobulines*

Des taux d'anticorps spécifiques élevés sont associés à une durée et un risque de rechute des infections à *C.difficile* moindres. On pense que les anticorps dirigés contre la toxine TCDA jouent le rôle protecteur le plus important (22-27).

L'administration d'anticorps anti TcdA et TcdB concomitante à un traitement antibiotique par vancomycine ou métronidazole a démontré un risque fortement réduit de rechute de l'infection (1).

d) *Souches non toxigènes de C.difficile*

Certaines souches de *C.difficile* sont incapables de produire les toxines responsables des symptômes de l'infection, et cela à cause de l'absence des gènes codant pour ces toxines. On les qualifie de « non toxigènes ». Les patients porteurs de ces souches sont, dans l'immense majorité des cas, asymptomatiques (22).

De manière similaire à la transplantation de microbiote fécal, on peut administrer ces souches de *C.difficile* afin qu'elles entrent en compétition avec la souche pathogène et empêchent une primo-infection ou une récurrence le temps que le microbiote normal du patient retrouve son équilibre (27).

Un bémol est cependant à émettre concernant cette thérapie. Il s'agit de la possibilité pour les souches non toxigènes d'acquérir les gènes codant pour les toxines par transfert génétique horizontal. Ce phénomène de transfert génétique a déjà été observé in vitro ; et bien

qu'aucune étude n'ait été réalisée in vivo il convient d'appliquer un principe de précaution concernant cette possibilité thérapeutique (22).

8. Prévention des ICD

La toute première méthode de prévention des ICD est l'utilisation raisonnable et raisonnée des antibiotiques. Chaque prescription de cette classe médicamenteuse devrait voir le prescripteur peser le bénéfice pour son patient par comparaison au risque de développer une infection à *C.difficile* (1, 9). Il est cependant parfois difficile d'appliquer ces principes en pratique quotidienne, notamment en ville (9).

C.difficile étant une bactérie capable de sporuler, les solutés alcooliques de désinfections sont moins efficaces que l'usage d'eau et de savon pour le lavage des mains (9). Le savon est d'autant plus efficace s'il contient des antiseptiques type Chlorhexidine (1). Des solutions de nettoyage à base d'hypochlorite de sodium sont également recommandées pour les surfaces inertes (sols et murs).

A l'hôpital tout patient diagnostiqué doit se voir mis en chambre isolée afin de prévenir toute contamination supplémentaire. Il est également recommandé au personnel soignant de porter des gants et une sur-blouse jetables lors des soins, et de bien se laver les mains à l'eau et au savon en sortant de la chambre. A la sortie d'hospitalisation du patient la chambre doit être désinfectée entièrement, de préférence avec des solutions contenant de l'hypochlorite de sodium (eau de javel) (1, 9).

1. Pro-biotiques

Les pro-biotiques se définissent comme des microorganismes vivants qui, administrés en quantité adéquates, ont un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. Le but de l'administration de ces pro-biotiques dans le cadre des infections à *C.difficile* est de restaurer une résistance à la colonisation d'une flore qui aura été perturbée par l'utilisation d'agents antibiotiques (27).

Les mécanismes d'action des pro-biotiques contre *C.difficile* sont variés, allant de l'activité directe par le biais de toxines spécifique, à l'inhibition d'adhérence à la muqueuse en passant par une modulation de la réponse immunitaire de l'hôte (notamment par la stimulation de la production d'IgA spécifiques à *C.difficile*) (22).

L'utilisation de pro-biotiques dans la prévention des ICD (primo-infection ou récurrence) a fait l'objet de plusieurs études qui tendent à montrer un intérêt certain de cette forme de prophylaxie autant en prévention des primo-infections que des récurrences (2, 15, 22, 27).

2. Souches non toxigènes de *C.difficile*

Evoquées précédemment dans la partie sur les thérapies nouvelles, les souches de *C.difficile* ne produisant pas de toxines sont également à l'étude en administration préventive

d'une primo-infection suite à un traitement antibiotique. Le principe serait identique à celui de l'administration de pro-biotiques (27).

Le même principe de précaution que précédemment doit cependant s'appliquer pour les mêmes raisons que précédemment citées (22).

3. Vaccination

Les porteurs sains de *C.difficile*, de même que les patients ayant un taux élevé d'anticorps dirigés vers les toxines secrétées par la bactérie, ont un risque plus faible que la moyenne de développer une ICD. Par conséquent, le développement d'un vaccin contre les toxines de *C.difficile* présente un intérêt dans la prévention de la primo-infection et d'éventuelles rechutes (27).

La vaccination actuellement à l'étude est réalisée par injection intramusculaire d'anatoxines A et B. On la teste aussi bien en prévention des infections à *C.difficile*, qu'en vaccination thérapeutique pour traiter les infections récidivantes non contrôlées par les traitements antibiotiques habituels (1, 2, 9, 22).

Il est à noter qu'un vaccin oral (par opposition aux autres qui sont administrés par voie parentérale) est en cours de développement (test de phase I). Il est basé sur des spores d'une souche génétiquement modifiée pour induire une forte immunité au niveau de la muqueuse intestinale (27).

II. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Généralités

L'appellation Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) regroupe deux pathologies : la Maladie de Crohn (MC) et la Recto-Colite Hémorragique (RCH) également appelée Colite Ulcéreuse (CU) dans la littérature. Les MICI sont des maladies idiopathiques caractérisées par un état inflammatoire chronique de l'intestin (30). Maladie de Crohn et RCH sont deux maladies distinctes (29, 30) avec chacune leurs caractéristiques cliniques, histologiques et pathologiques distinctes, bien que certaines similarités puissent être observées (30).

Ce sont des maladies intermittentes évoluant par poussées ou crises successives, séparées par des phases de rémissions asymptomatiques plus ou moins longues (30).

2. Epidémiologie

Sur le dernier siècle et demi (la RCH fut décrite pour la première fois au milieu du 19^e siècle, la MC au début du 20^e) incidence et prévalence des MICI ont constamment augmenté d'abord dans les nations occidentales puis dans les nations émergentes, que ce soit dans la population adulte ou pédiatrique (31).

Les études contradictoires à ce sujet suggèrent que ces maladies n'ont pas de prévalence plus élevée dans un sexe plutôt que l'autre (30, 35). Les premières crises apparaissent en moyenne entre la seconde et quatrième décennie de vie (30, 31), mais peuvent en réalité se déclencher à tout âge (28).

D'après les études, il ne semble pas y avoir de maladie prévalant sur l'autre, le nombre global de patients atteints de MICI se répartissant de façon égale entre MC et RCH (29).

La prévalence mondiale des MICI est de 100 cas pour 100000 personnes, avec une incidence d'environ 10000 nouveaux cas diagnostiqués par ans (29). A l'heure actuelle la prévalence des MICI est plus importante dans les pays occidentaux (on entend par là les nations d'Europe de l'ouest et du nord, ainsi que les pays dont l'héritage culturel ce rapproche de ces nations : Amérique du nord, Australie et Nouvelle Zélande) estimée selon les sources entre 200 et 300 cas pour 100000 habitants (33, 34). Dans les pays émergents la prévalence est actuellement faible mais l'incidence en hausse des MICI y laisse prévoir une hausse de la prévalence dans les années à venir (34).

L'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est clairement corrélée au niveau de développement d'un pays. Au fur et à mesure qu'une nation se développe, apparaît d'abord la RCH puis la MC (31), l'intervalle entre les deux étant en moyenne de 10 ans (33). Pendant le 20^e siècle, ces maladies prévalaient majoritairement dans le monde occidental ; au tournant du 21^e siècle les données épidémiologiques montrent une incidence

croissante des MICI dans les pays nouvellement industrialisés d'Amérique du sud, d'Asie et d'Afrique où la population s'occidentalise progressivement (34). Ce basculement épidémiologique dans les pays connaissant un fort développement socio-économique reflète celui qui s'est opéré il y a environ 50 ans dans le monde occidental (34). L'incidence des MICI s'est stabilisée dans le monde occidental entre 23,5 et 36,7 cas pour 100000 personnes par an selon les sources. En Amérique du Sud l'incidence moyenne est de 3 à 4 cas pour 100000 personnes par an, en Asie elle varie selon les sources entre 0,54 et 3,44 cas pour 100000 personnes par an (30).

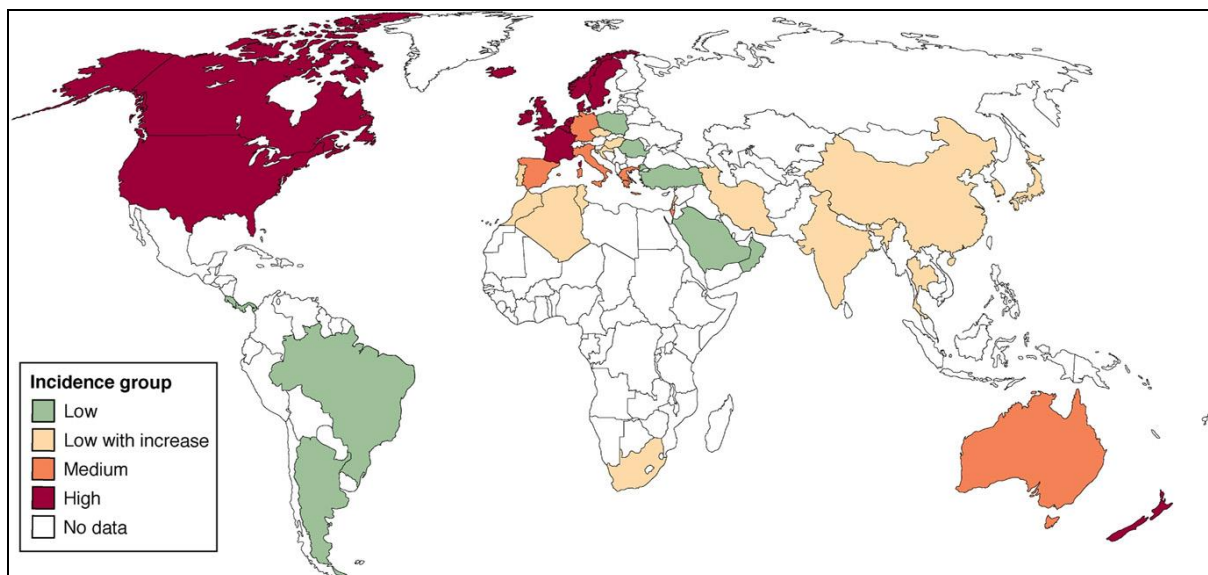


Fig 5: Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., and Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785–1794.

The global map of inflammatory bowel disease: *red* refers to annual incidence greater than 10/105, *orange* to incidence of 5–10/105, *green* to incidence less than 4/105, *yellow* to low incidence that is continuously increasing. Absence of color indicates absence of data.

3. Etiologie et pathogénèse

Toutes les sources s'accordent à dire que l'étiologie et la pathogénèse des MICI n'est pas encore totalement élucidée. (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38). Cependant un certain nombre de facteurs ont été identifiés comme ayant une influence sur le risque qu'a un individu de développer au cours de sa vie l'une ou l'autre des MICI. Les quatre facteurs majoritaires sont la génétique, l'environnement, la flore intestinale (28, 29, 37, 38) et le système immunitaire (29, 38).

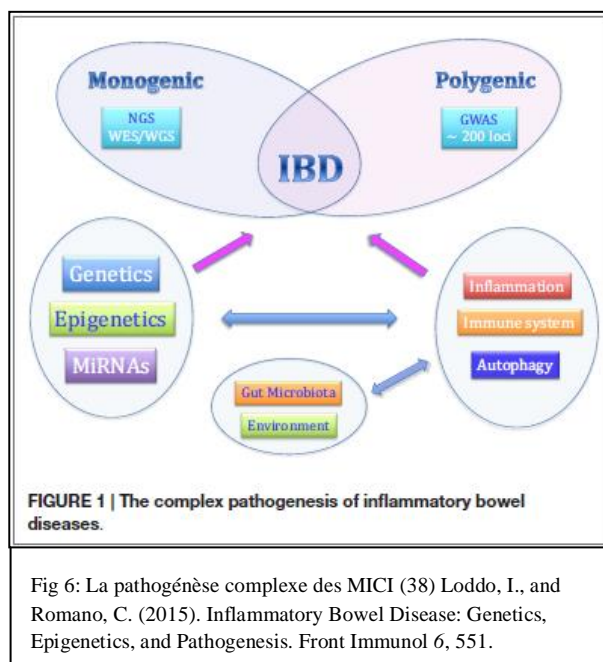


Fig 6: La pathogénèse complexe des MICI (38) Loddo, I., and Romano, C. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol* 6, 551.

1. Facteurs génétiques

Le peu d'études menées à ce sujet montrent une incidence accrue des MICI dans les populations caucasiennes et juives. Cependant l'augmentation de l'incidence dans les populations hispaniques, asiatiques et africaine laisse penser que la génétique est un facteur de risque moindre comparé à d'autres (35).

Dès 1909 une composante héréditaire était reconnue pour les MICI. Depuis lors des études estiment entre 5 et 23% le nombre de patients ayant un parent au premier degré affecté par une MICI. On constate d'ailleurs le plus souvent une concordance du type de MICI dans les familles ayant de multiples membres affectés (environ 25% des familles présentent des types différents de MICI chez les membres atteints) (37).

Des études menées sur des paires de jumeaux mono et hétérozygotes montrent une composante héréditaire pour les MICI plus accentuée pour la maladie de Crohn que pour la RCH (on estime qu'avoir un parent de premier degré atteint d'une MICI augmente le risque pour une personne d'en développer une à son tour d'un facteur 13 à 36 pour Crohn et d'un facteur 7 à 17 pour la RCH) (36, 37).

A l'heure actuelle, les études ont identifiés près de 200 loci ou régions génétiques à risque associées aux MICI (36). Certains gènes sont communs à la MC et à la RCH, d'autres sont spécifiques de l'une ou l'autre (37).

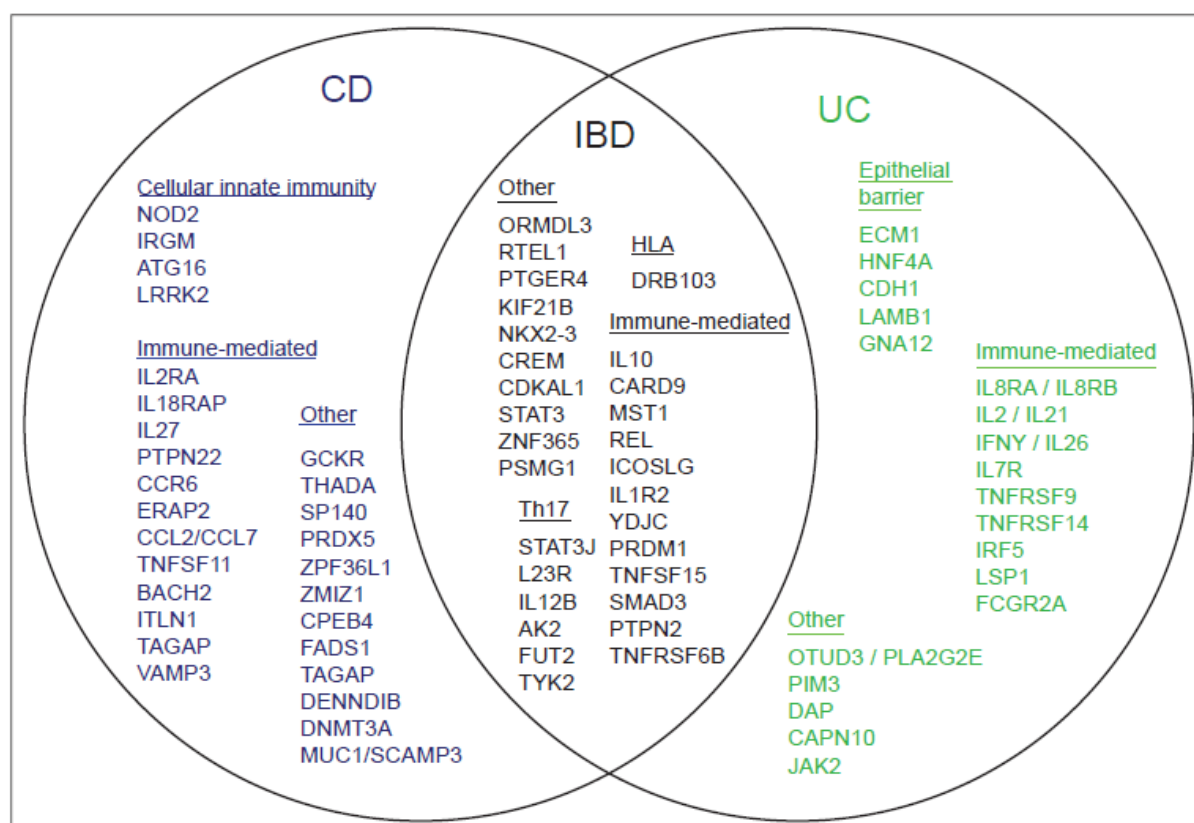


Fig 7: Inflammatory bowel disease (IBD) loci, represented by lead gene name, according to pathway (37 : Ek, W.E., D'Amato, M., and Halfvarson, J. (2014). The history of genetics in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol 27, 294–303).

Si le nombre croissant de gènes de susceptibilités identifiés indique que la génétique est une composante majeure de la pathogénèse des MICI ; ils n'expliquent que 20 à 25% de du caractère héréditaire de ces pathologies (44).

2. Facteurs environnementaux

Les études montrent qu'une population migrant d'une zone à faible prévalence des MICI vers une zone à forte prévalence présente un risque accru de développer une RCH ou une MC, particulièrement les enfants de la première génération suivant la migration (30, 33). Cela montre que des facteurs environnementaux entrent en jeu comme facteurs de risque de développer une MICI.

De même plus d'une étude note une différence de prévalence entre les populations urbaines et rurales, autre argument sur l'importance des facteurs environnementaux (35).

a) Mode de vie

(1) Tabagisme

Le tabagisme actif est l'un des premiers facteurs environnementaux à avoir été associé avec certitude avec les MICI (39, 40). Les études concernant le tabagisme passif, notamment pendant la grossesse et la petite enfance, sont très contradictoires et ne permettent pas de conclure à une influence sur le risque de développer une MICI (41, 42). Ne sera plus discuté que le tabagisme actif dans le reste de ce chapitre.

Le mécanisme par lequel le tabac influence les MICI n'est que très partiellement compris, mais il semblerait qu'il exercerait une modulation à la fois de la réponse immunitaire (39, 40) et de la composition du microbiote intestinal (40).

Le tabagisme augmente le risque de développer une maladie de Crohn. Il raccourci les phases de rémissions et aggrave les crises inflammatoires. Le tabagisme augmente le risque de complications de type ulcère, sténose ou fistule et la nécessité d'interventions chirurgicales (39, 40). Les sujets fumeurs atteints de MC requièrent également un traitement médicamenteux plus lourd, notamment en corticoïdes et immunosuppresseurs. Une abstinence tabagique de plus de douze mois semble améliorer le pronostic (40).

A l'inverse, le tabagisme actif est un facteur de protection vis-à-vis de la RCH, et les fumeurs atteints présentent des risques moindres de rechute et des périodes de rémission plus longues. Le traitement médicamenteux de ces patients est généralement plus léger, nécessitant moins de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Ces patients ont également moins de risque de nécessiter une prise en charge chirurgicale de leur maladie (39, 40). L'arrêt du tabac est fréquemment suivi d'une phase de rechute de la RCH (40).

(2) Stress

Le stress est défini comme un état de désharmonie ou de menace sur l'homéostasie (39). Il joue sur la réponse immunitaire à plusieurs niveaux et pourrait être relié à des désordres de type inflammatoire (39, 40).

S'il n'existe aucune preuve que le stress augmente le risque de développer une MICI, par contre un certain nombre d'études montrent que les patients déjà diagnostiqués soumis à un fort stress voient augmenter le risque de déclencher une nouvelle poussée inflammatoire (39, 40). Des études ont été menées pour déterminer si l'on pouvait constater une réduction du risque de rechute chez les patients suivant des psychothérapies visant à réduire leur stress, ou bien prenant un traitement antidépresseur ; mais elles sont contradictoires et ne permettent pas de conclure avec certitude à ce sujet (40).

La pratique régulière d'exercice physique a montré avoir une influence positive sur la qualité de vie et l'état de stress des patients atteints de MICI, une étude ayant même démontré qu'une augmentation de l'activité physique résultait en une baisse du risque de récurrence à 6 mois de 32% pour la maladie de Crohn et de 24% pour la rectocolite hémorragique (40).

(3) Sommeil

Le sommeil est naturellement perturbé pendant les phases de poussées inflammatoires. Outre l'inconfort lié aux manifestations somatiques de la maladie, il a été démontré que certaines cytokines émises au cours de ces poussées affectent directement la qualité et la durée du sommeil (39, 40).

Une étude de cohorte menée sur plus de 3000 patients a montré qu'un sommeil de mauvaise qualité chez des patients en rémission augmentait le risque de rechute dans le cadre de la maladie de Crohn, mais pas dans la RCH (39).

L'hypothèse selon laquelle un sommeil perturbé pourrait n'être pas que la conséquence mais aussi une cause de maladie inflammatoire chronique (MICI, Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus Erythémateux Disséminé...) est actuellement à l'étude, et les premiers résultats semblent concluants ; Une étude sur la privation de sommeil chez des sujets sains volontaires ayant montré une augmentation des taux des interleukines (IL) 1 et 6 ainsi que du Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha (α), les trois principales cytokines pro-inflammatoires d'importance dans les MICI (39).

(4) Alimentation

De tous les facteurs environnementaux soupçonnés d'influer sur les MICI, le régime alimentaire est de loin celui que l'on estime avoir le plus d'importance (40). Son influence s'exercerait via une modulation du microbiote intestinal, prédisposant les patients à la production de substrat pro-inflammatoire, altération de la couche de mucus intestinal,

augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale (39, 40) et un effet direct de certains composés alimentaires comme antigènes (39).

(a) *Acides gras*

Les études menées ont montré une augmentation du risque de développer une RCH chez les patients ayant une alimentation riche en acides gras notamment polyinsaturés avec un accent marqué sur les oméga-6 (39, 40).

La maladie de Crohn voit son incidence augmenter chez les personnes dont l'alimentation comporte un excès d'acide gras saturés et de polyinsaturés oméga-6 (39). Par contre un ratio élevé d'acides gras oméga-3 par rapport aux oméga-6 est un facteur de protection vis-à-vis de la MC (40).

(b) *Fibres*

Une alimentation riche en fibres, notamment issues des fruits et des légumes de la famille des *Brassicaceae* a été identifiée comme un facteur protecteur contre la MC, mais ne montre pas d'influence sur le risque de déclarer une RCH (39, 40).

(c) *Protéines animales*

Bien que l'association entre une forte consommation de viande et les MICI ne soit pas encore bien éclaircie, la majeure partie des études menées à ce jour montrent une augmentation du risque de déclarer une MICI de 87 à 148% chez les sujets ayant une alimentation riche en protéines d'origine animale (39, 40).

Dans le cadre d'une MICI déclarée, les protéines animales pourraient moduler l'inflammation via l'action de certains acides aminés et/ou de leurs métabolites sur le système immunitaire. Cependant les ajustements de régime alimentaires destinés à prolonger les rémissions et prévenir les rechutes n'ont montré qu'un bénéfice limité (39).

(d) *Antigènes alimentaires*

Les antigènes présents dans les aliments peuvent agir comme de puissants stimuli du système immunitaire de la muqueuse intestinale, déclenchant des crises inflammatoires. La plupart des patients atteints de MICI rapportent une intolérance à certains aliments (39).

Cependant la grande diversité des antigènes alimentaires et le manque d'études de qualité concernant l'effet d'antigènes spécifiques sur l'incidence et la gravité des symptômes des MICI ne permettent pas de conclure définitivement sur l'implication des antigènes alimentaires (39).

(e) *Additifs alimentaires*

Peu d'études ont été réalisées chez l'homme concernant les additifs alimentaires (aluminium, dioxyde de titane micro/nanoparticules...). Cependant des recherches effectuées sur modèle murin suggèrent que ces additifs pourraient empirer l'inflammation de la

muqueuse intestinale et contribuer à l'aggravation des MICI et augmenter le risque de rechute chez les patients atteints (39). Ce facteur est assez facilement éliminé en privilégiant la préparation de repas à partir d'ingrédients bruts plutôt que de consommer des aliments transformés industriellement (43).

(5) Allaitement au sein

Le microbiote d'un enfant est directement lié à un certains nombres de facteurs tels que le mode d'accouchement, l'exposition aux antibiotiques au cours de la grossesse, et l'allaitement au sein (40).

L'allaitement au sein influe directement sur le développement du système immunitaire et du microbiote intestinal. En effet, les anticorps contenus dans le lait maternel protègent le nourrisson des infections intestinales ; et d'autres facteurs solubles présents dans le lait (Lactoferrine, IL-10, lysozyme...) régulent à la fois la réaction inflammatoire de l'intestin du nourrisson, et le développement bactérien du microbiote en favorisant les Lactobacilles et Bifidobacterium et en inhibant la croissance des bactéries potentiellement nocives (39).

Les études réalisées tendent à montrer que l'allaitement au sein est un facteur protecteur vis-à-vis du risque de déclarer une MICI (39, 40), avec une efficacité maximale si la durée d'allaitement est supérieure ou égale à 12 mois (40).

b) Médicaments

(1) Antibiotiques

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement des MICI (40). L'utilisation d'antibiotiques induit une pression de sélection parmi les bactéries de la flore commensale et conduit à une altération du microbiote intestinal (39).

Plusieurs études et méta-analyses réalisées dans la population occidentale ont montré qu'une exposition aux antibiotiques au cours des premières années de vie augmentait le risque de plus tard déclarer une MICI, notamment une maladie de Crohn (40). Une étude a même montré que les patients nouvellement diagnostiqués avaient un taux plus important d'exposition aux antibiotiques dans les 2 à 5 ans précédents la première poussée inflammatoire (39, 40).

Paradoxalement des études menées sur la population d'Asie-Océanie montrent un risque réduit de développer une MICI avec l'exposition aux antibiotiques (40).

Il semblerait qu'en comparaison avec un placebo, l'emploi des antibiotiques ait un effet positif et améliore les chances d'obtenir une rémission lors d'une poussée inflammatoire. Cependant la diversité des antibiotiques utilisés et le manque de données récoltées ne permettent pas de conclure définitivement quant à la pertinence de l'utilisation d'antibiotiques bien que ceux-ci soient largement utilisés en pratique courante (39, 40).

(2) Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont une classe de médicaments agissant en inhibant les cyclo-oxygénases (COX), une famille d'enzymes responsables de la production de prostaglandines dans l'organisme. Les deux isoformes majeures sont COX-1, qui produit les prostaglandines responsables du maintien de la barrière épithéliale, et COX-2, qui produit les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire (39).

Un nombre croissant de preuves scientifiques montrent que les AINS sont impliqués dans le développement et les rechutes de poussées inflammatoires des MICI (39, 40).

Les AINS non sélectifs sont associés à une augmentation de 17 à 28% du risque de récurrence à 9 jours après la prise (39, 40).

(3) Hormonothérapie féminine

Plusieurs études ont permis d'associer sans le moindre doute les MICI et la prise de traitements œstroprogestatifs chez la femme (pilules contraceptives ou hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée) (39).

Une prise prolongée de contraceptifs oraux augmente le risque de développer une maladie de Crohn, ce risque revenant à la normale après l'arrêt du traitement. Les femmes ménopausées suivant une hormonothérapie substitutive ont quant à elles plus de risque de déclarer une RCH (39).

(4) Vaccins

Les particules virales ou bactériennes des vaccins ainsi que leurs adjuvants (particules d'aluminium) ont été étudiés comme facteurs de risque potentiels de déclarer une MICI à cause de leur capacité à stimuler le système immunitaire, causant par conséquent un dérèglement de la réponse inflammatoire.

A ce jour, aucune des études épidémiologiques réalisées ne permet d'établir un lien entre vaccination et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (39).

(5) Vitamine D

La vitamine D, connue pour influencer le métabolisme osseux, a également des propriétés immuno-régulatrices (39,40). Elle agit en se fixant sur le récepteur à la vitamine D (VDR), modulant l'expression de certains gènes liés à l'immunité (39).

La vitamine D joue un rôle dans la pathogénèse et l'histoire naturelle des MICI, mais les études ne s'accordent pas sur son rôle exact (40). Si l'épidémiologie montre clairement un gradient Nord-Sud dans l'incidence des MICI, aucune étude n'apporte la preuve formelle d'une corrélation entre la carence en vitamine D liée aux hautes latitudes et une plus forte incidence des MICI (39).

Les études s'accordent cependant à dire que les patients atteints de MICI sont davantage sujets à une carence en vitamine D que les patients sains (39,40). Cette carence n'est pas entièrement liée aux poussées inflammatoires actives mais peut aussi s'expliquer par une mauvaise alimentation couplée à une activité physique et une exposition solaire réduites (40). Une carence en vitamine D augmente le risque de déclarer des poussées inflammatoires, ainsi que leur gravité et leur résistance aux traitements (39, 40).

Inversement, les patients recevant une supplémentation en vitamine D montrent un risque amoindri de déclencher une poussée inflammatoire (40).

c) Appendicectomie

L'appendice est une excroissance vermiforme de l'intestin située à la jonction entre l'iléon et le côlon. De récentes recherches montrent que l'appendice interagit directement avec le microbiote intestinal, qui lui-même régule le biofilm intestinal. Ce dernier a un rôle majeur dans la recolonisation et la reconstitution de la flore commensale colique après un épisode de diarrhée (40).

L'association entre la maladie de Crohn et la résection chirurgicale de l'appendice n'a pas été clairement démontrée, les études étant contradictoires à ce sujet (39, 40). Une seule méta-analyse a démontré un risque accru de déclarer une maladie de Crohn dans les cinq ans suivants l'appendicectomie, le risque revenant à la normale par la suite (39).

Il apparaît selon les études que le risque de déclarer une RCH est inversement corrélé à la pratique d'une appendicectomie chez le patient si deux conditions sont réunies : patient âgé de moins de 20 ans, et chirurgie réalisée dans le cadre d'une appendicite ou d'une adénolymphite mésentérique. Toute autre raison à la résection de l'appendice n'a aucune influence (positive ou négative) sur le risque de déclarer une RCH (39, 40).

d) Facteurs écologiques

(1) Pollution de l'air

Les intestins peuvent être exposés aux polluants atmosphériques par divers biais : inhalation des gaz (qui sont ensuite dissous dans le sang et transportés jusqu'aux intestins), ingestion des particules emprisonnées dans le mucus issu des voies respiratoires, et contamination de l'air et/ou de l'eau (39). Les mécanismes supposés par lesquels les polluants atmosphériques (gaz toxiques ou particules fines) influeraient sur les MICI seraient une altération de la réponse immunitaire (avec installation d'un état inflammatoire systémique) et du microbiote intestinal (40).

Bien que les preuves scientifiques manquent, on soupçonne fortement les polluants atmosphériques de contribuer à augmenter le risque de développer une MICI, d'en aggraver les symptômes, voire d'augmenter le nombre de récurrences(39). Une étude en particulier

montre que l'exposition à de hauts niveaux de dioxyde de soufre et de dioxyde d'azote augmentent respectivement le risque de développer une RCH ou une MC (39, 40).

(2) Pollution de l'eau

L'ingestion de polluants via l'eau est susceptible d'impacter l'incidence, la fréquence des poussées et même l'efficacité du traitement des MICI (39).

Bien qu'aucune étude *in vivo* n'ait été réalisée sur l'impact des polluants de l'eau, il a été démontré *in vitro* que les perturbateurs endocriniens tels que l'acide phtalique et certains phénols peuvent influencer certains récepteurs impliqués dans la physiopathologie des MICI, notamment PPAR- γ et le récepteur aux glucocorticoïdes (39).

3. Microbiote intestinal, muqueuse et réponse immunitaire.

Ces trois facteurs sont intimement liés et la perturbation de l'un d'entre eux influe sur les deux autres.

Si le microbiote seul ne peut induire une réaction inflammatoire de la muqueuse intestinale, un déséquilibre de la flore intestinale (dysbiose) ou la présence de bactérie commensale à la virulence accrue peuvent causer une réponse immunitaire antimicrobienne excessive (48).

Le système immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale doit constamment gérer un délicat équilibre entre sa capacité à déclencher une réponse rapide et efficace contre les agents pathogènes présents dans l'intestin, et sa capacité à maintenir une tolérance à l'égard des antigènes alimentaires et ceux de la flore commensale bénéfique. Si cet équilibre vient à se rompre, il peut en résulter une réaction inflammatoire aberrante amenant à terme à une inflammation chronique de la muqueuse intestinale, définition même des MICI (47).

De même, des mutations de nombreux gènes codant pour des éléments essentiels des réponses immunitaires innées et adaptatives ont été identifiées chez les patients atteints de MICI (voir figure 7, page 23).

a) *Microbiote*

Le microbiote intestinal est le plus grand réservoir de bactéries et microorganismes du corps humain. On estime qu'il est constitué d'environ 1000 espèces différentes représentant un total de 1000 milliard (10^{12}) de cellules bactériennes (45). Le microbiote intestinal est influencé par de nombreux facteurs (alimentation, utilisation d'antibiotiques, inflammation de la muqueuse intestinale, génome de l'hôte...) (39).

De nombreuses études se sont intéressées à la flore intestinale de segments intestinaux enflammés ou sains de patients atteints de MICI. Toutes montrent une biodiversité réduite du microbiote intestinal des patients atteints de MICI par rapport à des sujets sains (40, 44, 45) ; ainsi qu'une augmentation du taux de souches bactériennes pro-inflammatoires (67). Les

études montrent qu'en plus de la biodiversité réduite, le microbiote des patients atteints de MICI est moins stable que celui des personnes saines (44, 45).

Aucune certitude quant à la relation de cause à effet entre la dysbiose du microbiote intestinal et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin n'a pu être établie chez l'homme (62) ; les études étant toujours retrospectives, elles n'examinent le microbiote intestinal qu'après l'installation de la maladie, rendant difficile l'interprétation des résultats en faveur d'une causalité de la dysbiose du microbiote intestinal pour le développement d'une MICI (45).

La dysbiose du microbiote intestinal, est autant une cause qu'une conséquence de la réaction inflammatoire de la muqueuse intestinale (61). Des expériences menées sur modèle murin, ont en effet montré que si le microbiote intestinal est souvent à l'origine de la réaction immunitaire initiale, l'inflammation chronique va ensuite modifier le microbiote intestinal, contribuant ainsi à la dysbiose (62).

b) Muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale est l'interface entre l'organisme d'une part, et le microbiote et les antigènes alimentaires présents dans la lumière intestinale d'autre part (47). C'est une structure complexe faite d'une couche de mucus et d'un épithélium (48). L'épithélium intestinal est constitué d'une unique couche d'entérocytes et de cellules spécialisées. L'intégrité de la barrière intestinale dans l'épithélium est assurée par le complexe de jonctions intercellulaires apical constitué de jonctions serrées, jonctions adhérentes et desmosomes (47). En plus de leur rôle de barrière physique contre les invasions microbiennes, les cellules épithéliales peuvent également sécréter des peptides antimicrobiens soit de manière constitutive, soit en réaction à la reconnaissance de composants bactériens par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires présents à leur surface (47).

Une muqueuse saine est couverte de deux couches de mucus. La couche proximale, constituée d'un réseau dense et ferme de mucines, adhère fortement à la paroi intestinale et est stérile ; la couche distale, moins dense donc plus perméable, adhère faiblement à la couche proximale et est colonisée par la flore commensale (44, 47). Dans les MICI la muqueuse intestinale est altérée et le mucus est entièrement colonisé par des bactéries (44).

Cette invasion bactérienne induit une réponse inflammatoire incluant à la fois les cellules de l'immunité innée (granulocytes, macrophages et cellules dendritiques) et celles de l'immunité acquise (lymphocytes T) (28).

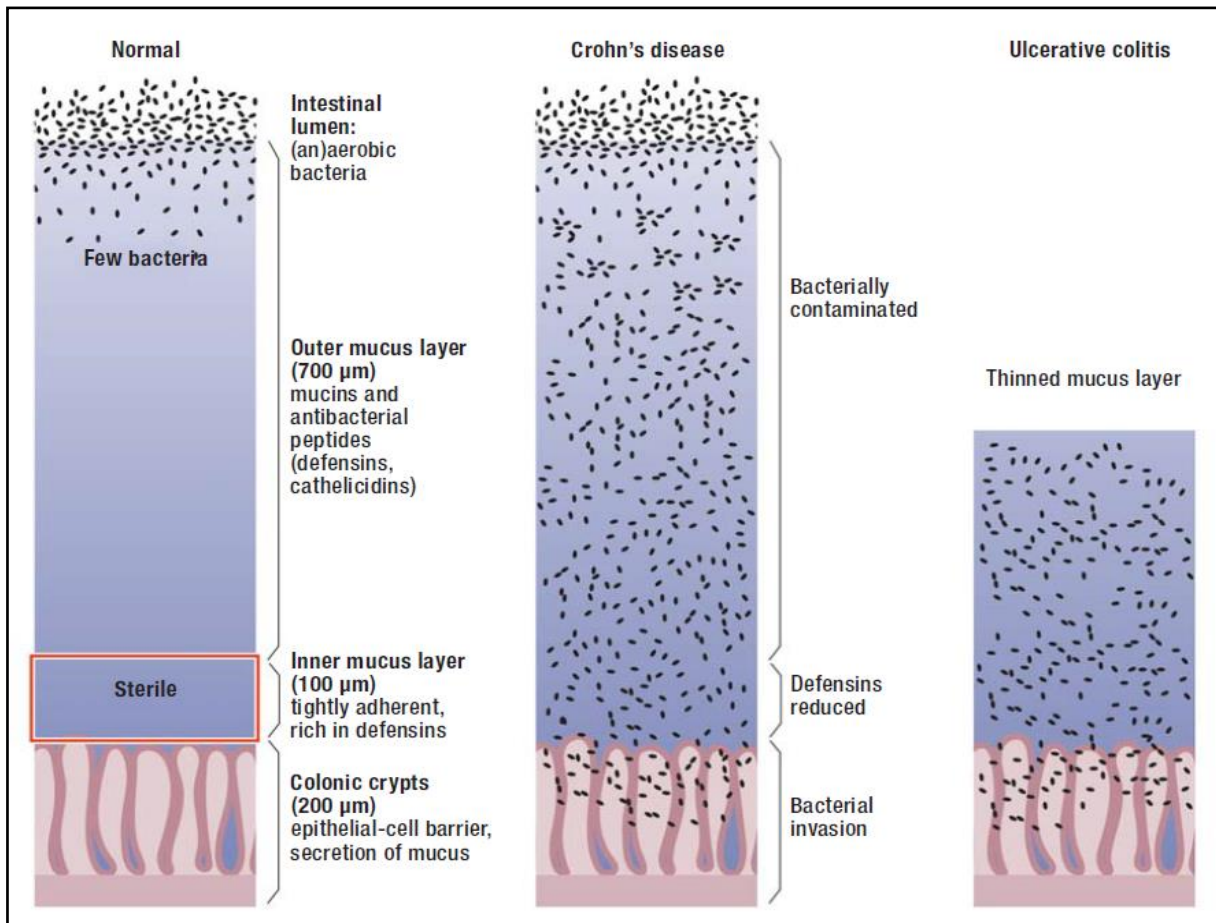


Fig 9 : La muqueuse intestinale saine et malade dans le cadre de la MC et la RCH (28 : Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., and Stange, E.F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 113, 72–82.)

c) Réponse immunitaire

Sur le plan de l'immunité, les MICI se définissent comme une réponse inflammatoire aberrante de la muqueuse intestinale, résultant d'un dysfonctionnement des réponses immunitaires innée et adaptative (44, 47, 48) à des antigènes du microbiote intestinal chez des individus génétiquement susceptibles (47, 48). Les études se sont principalement focalisées sur la réponse adaptative, amenant l'idée que les deux formes de MICI représentent deux formes distinctes d'inflammation de la muqueuse intestinale (44). Les preuves scientifiques tendent à montrer que les deux types de réaction immunitaire contribuent à la réponse inflammatoire aberrante observée chez les patients atteints de MICI (47).

(1) Réponse innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme. Elle est non spécifique et permet une réaction immédiate (en quelques minutes à quelques heures) de l'organisme à un stimulus (44, 47). Cette forme d'immunité est initiée par la reconnaissance

d'antigènes microbiens par le biais de récepteurs présents à la surface d'une grande variété de cellules : cellules épithéliales, polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages...

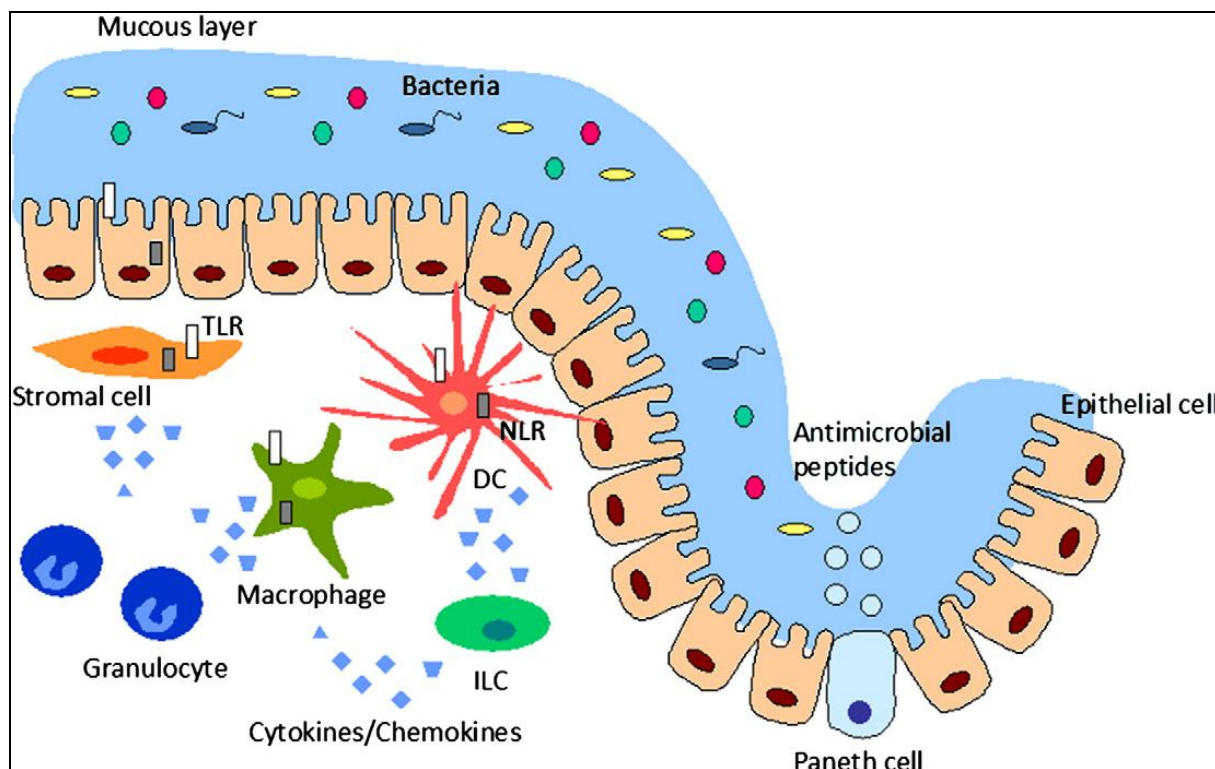


Fig 10: Réponse immunitaire innée dans l'intestin (47 : Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G.R., and Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13, 3–10.)

Chez les sujets malades, le comportement des cellules responsables de la réponse immunitaire innée est fortement altéré, et l'expression et la fonction de certaines protéines sont également altérées (44). De récentes études montrent un défaut d'expression des peptides antimicrobiens dans la couche de mucus protégeant l'épithélium intestinal chez les personnes atteintes de maladie de Crohn (47).

(2) Réponse adaptative

L'immunité adaptative est une forme de défense immunitaire très spécifiques et plus lente (plusieurs jours) à se mettre en place (44, 47). Responsable de la mémoire immunitaire, elle offre une protection de longue durée (47).

L'immunité adaptative est assurée et contrôlée par les lymphocytes T aussi appelés cellules T. En cas d'inflammation, les cellules Th0 inactives vont se différencier sous l'effet

de diverses cytokines en cellules Th1, Th2 ou Th17 activées. Chaque type de cellules T jouera un rôle différent dans la réponse immunitaire (47).

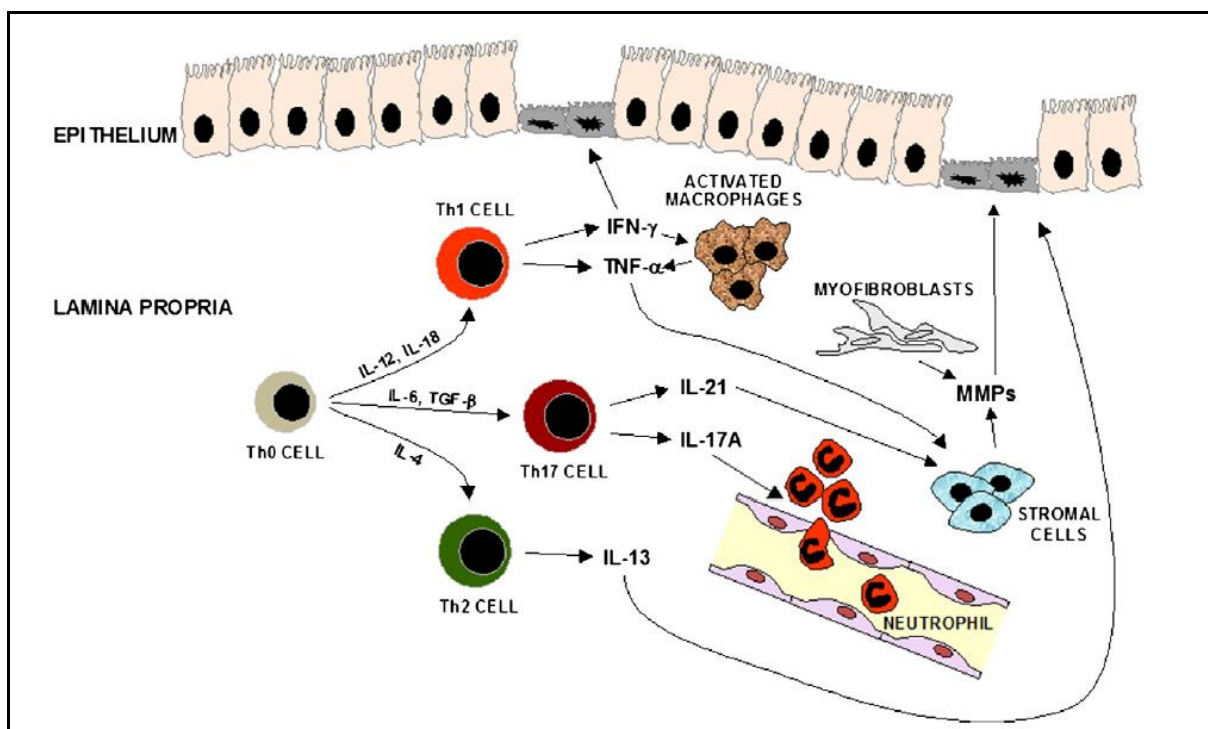


Fig 11: Réponse immunitaire adaptative dans l'intestin (47 : Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G.R., and Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 13, 3–10.)

Les MICI étant une liées à une réponse immunitaire anormale au niveau de la muqueuse intestinale, on retrouve des marqueurs de la réponse adaptative à l'analyse des tissus enflammés. On remarque cependant une différence entre la maladie de Crohn et la RCH. En effet le profil des cytokines observé dans la maladie de Crohn (Interleukine-2 et Interféron- γ) tend à suggérer une réponse liée aux cellules Th1 ; tandis que le profil observé dans la RCH (Interleukine-5 et Interleukine-13) tend à montrer une réponse liée aux cellules Th2 (44, 47).

Les cellules Th17 participent à la réaction immunitaire anormale indistinctement dans la MC et la RCH (44, 47). Des recherches sont en cours pour approfondir les connaissances concernant le rôle des cellules Th17 dans la physiopathologie des MICI (44).

4. *Symptomatologie*

1. **Symptômes en rapport avec l'inflammation de l'intestin**

a) *Crampes et douleurs abdominales*

Le patient peut être amené à ressentir des crampes et des douleurs abdominales liées à l'inflammation de la muqueuse intestinale. Ces douleurs seront majoritairement localisées dans le quadrant inférieur gauche si le patient souffre de RCH ; et davantage centrées autour du quadrant inférieur droit, prêtant à une possible confusion avec une appendicite (29), et de l'ombilic dans le cadre d'une MC (30). Ces localisations sont liées au fait que la RCH ne touche que la partie distale du tractus digestif (côlon et rectum) alors que la maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle zone du tractus digestif entre la bouche et l'anus, avec une prépondérance sur l'iléon et le côlon (29, 31)

b) *Troubles du transit intestinal*

(1) **Diarrhées**

Les diarrhées chroniques sont un symptôme commun et essentiel des MICI (28). Les selles expulsées sont en général de nature muco-hydro-électrolytiques.

Lorsque la partie distale de la muqueuse du côlon est atteinte, les diarrhées sont également sanglantes. La présence de sang dans les selles permet de différencier la RCH (où les diarrhées sont constamment sanglantes) de la MC (dans laquelle les diarrhées ne sont sanglantes que si le côlon distal est concerné) (28, 29, 30). Un saignement péri-anal est signe de RCH (28).

Associée aux diarrhées, le patient peut souffrir d'incontinence fécale notamment lorsque la muqueuse rectale est enflammée (cas quasi systématique dans la RCH, plus occasionnel dans la MC) (30).

(2) **Constipation**

C'est un symptôme plus rare, associé à la RCH limitée au rectum (proctite) (30). Ce symptôme est le plus souvent transitoire car l'inflammation finit inévitablement par s'étendre au côlon (29).

(3) **Nausées et vomissements**

Plus anecdotiques, ils s'observent davantage dans la MC que dans la RCH (30).

c) Complications

Les complications des MICI sont liées au terrain d'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. La plupart d'entre elles nécessitent une prise en charge chirurgicale (29).

(1) Hémorragie

Plus fréquent dans la RCH que dans la MC, le saignement provient des ulcères dans la paroi digestive. Les hémorragies massives dans la MC sont plus souvent liées à des ulcérations iléales qu'à une colite (30).

(2) Sténose et obstruction intestinale

La sténose désigne le rétrécissement d'une structure tubulaire de l'organisme (veine, artère, conduits respiratoires, tube digestif...) en l'occurrence l'intestin pouvant découler soit d'un œdème lié à une inflammation aiguë, soit à une fibrose causée par l'inflammation chronique (30), soit plus rarement d'un cancer. Elles sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH (29, 30).

Dans la MC, les sténoses sont majoritairement de nature inflammatoire et prise en charge soit par des anti-inflammatoires en cas de manifestation aiguë, soit par une intervention chirurgicale si la sténose est d'origine fibrotique. Dans la RCH, on considère les sténoses comme malignes jusqu'à preuve du contraire (30).

(3) Fistules et abcès

Ces manifestations concernent presque exclusivement la maladie de Crohn (29, 30). Les fistules peuvent relier n'importe quel segment de l'intestin à différentes parties de l'organisme : peau (fistule entéro-cutanée), vessie (fistule entéro-vésicale), autre segment de l'intestin grêle (fistule entéro-entérique), côlon (fistule entéro-colique), anus (fistule anale), voire vagin chez les femmes (fistule entéro-vaginale) (29). Selon leur localisation les fistules peuvent avoir de nombreuses conséquences pour le patient sur le plan de sa santé autant que sur le plan social (29). On administrera d'abord un traitement médicamenteux afin de soigner les fistules. En cas d'échec on envisagera une chirurgie (30).

Les abcès abdominaux sont également des complications typiques de la maladie de Crohn, ils nécessitent systématiquement une intervention chirurgicale pour les drainer (30).

(4) Mégacôlon toxique

Bien que rare (elle ne concerne que 1 à 3% des patients), c'est la plus dangereuse des complications liées aux MICI. Un patient présentant un mégacôlon toxique nécessite une hospitalisation d'urgence pour un traitement médical agressif et éventuellement une intervention chirurgicale d'urgence (résection colique totale) s'il n'y a pas d'amélioration dans les 24h (29, 30).

(5) Cancer

Il existe une augmentation significative (1 à 2% par an) du risque de voir se développer un cancer colorectal 8 à 10 ans après le diagnostic d'une RCH ou d'une MC touchant majoritairement le côlon (29, 30). Le taux de patients atteints de MICI développant un cancer lié à la maladie au cours de leur vie est cependant en baisse (30).

Le risque augmente lorsque la maladie est mal voire non contrôlée par les traitements médicamenteux, si le patient a des antécédents familiaux (30), en présence d'une cholangite primaire sclérosante concomitante, ou lorsque la biopsie montre des traces de dysplasie (29). Plus le patient est jeune lorsque la maladie se déclare, plus le risque qu'un cancer se développe est grand (30). Il est important de noter que bien souvent dans le cadre d'une MICI le cancer colorectal n'est pas précédé de polypes adénomateux (29).

Lorsque la MC touche plutôt l'intestin grêle, on constate une augmentation du risque d'adénocarcinome du grêle, mais cette complication reste rare (30).

2. Symptômes extra-intestinaux parfois associés aux MICI

En période de poussée inflammatoire, une altération de l'état général du patient est souvent observée avec asthénie, hyperthermie, anorexie et subséquemment perte de poids, suees nocturnes (ce symptôme nécessitant parfois d'établir un diagnostic différentiel avec une tuberculose intestinale). En conséquence des symptômes digestifs, il n'est pas rare d'observer également des carences en vitamines, minéraux et oligoéléments (28, 29, 30, 31).

Chez l'enfant et l'adolescent on peut observer un retard de croissance lié aux carences causées par la maladie (30).

Chez l'adolescente pubère et la femme, il n'est pas rare d'observer une aménorrhée primaire liée à la carence martiale et à la perte de poids (30).

D'autres manifestations extra-intestinales peuvent se présenter : arthrite et arthropathies (axiale et/ou périphérique), troubles dermatologiques (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), maladies hépatobiliaires (cholangite primaire sclérosante) (28, 30, 31), maladies oculaires (sclérite, épisclérite, uvéite) (28, 30), calculs rénaux, ostéopénie et ostéoporose (31). Ces signes apparaissent parfois de manière antérieure aux symptômes intestinaux (28).

5. Diagnostic

Diagnostiquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin nécessite de procéder à la fois à un examen clinique du patient, mais également à des examens de laboratoire et d'imagerie afin d'écartier d'autres pathologies aux symptômes similaires (28).

La littérature scientifique souligne également l'importance d'une anamnèse soignée de l'histoire médicale du patient, notamment concernant les allergies alimentaires, l'automédication, les voyages à l'étranger et la consommation de tabac (28, 29).

1. Examen clinique

L'examen clinique du patient est primordial pour éliminer d'autres causes de l'altération de son état général. Après un interrogatoire soigné, le praticien s'intéressera à l'aspect général de son patient, recherchant une éventuelle cachexie (affaiblissement de l'organisme lié à une dénutrition), une pâleur de la peau (signe d'anémie). On observera également l'aspect des ongles à la recherche d'un hippocratisme digital (déformation des phalanges distales pouvant être lié aux MICI).

L'examen de la région abdominale suivra, on recherchera la présence d'une masse ou d'une distension abdominale. La palpation du foie à la recherche d'une hépatomégalie ainsi que l'écoute des bruits intestinaux (à la recherche d'une éventuelle obstruction) seront pratiquées.

On viendra ensuite examiner la région péri-anale à la recherche de fissure, fistule ou abcès, et on procédera à un toucher rectal au besoin.

Enfin on s'intéressera aux potentiels symptômes extra-intestinaux au niveau de la bouche, des yeux, des articulations et de la peau (30).

2. Examens de laboratoire

a) Examen sanguin

L'examen sanguin va permettre d'évaluer plusieurs paramètres. On réalisera une numération formule sanguine pour révéler l'existence d'une anémie et/ou d'une thrombocytose, signes d'une inflammation chronique. Le dosage de la protéine C réactive et l'évaluation de la vitesse de sédimentation viendront confirmer l'existence d'une inflammation (mais ne sont pas spécifiques des MICI). On viendra réaliser un ionogramme sérique ainsi qu'un dosage de l'albumine sérique et de la vitamine B12 pour révéler d'éventuels troubles de l'absorption intestinale (30). Un dosage des enzymes hépatiques et une évaluation de la fonction rénale sont également à prévoir (28, 29).

Plusieurs marqueurs spécifiques peuvent être recherchés dans le sérum du patient pour permettre d'affiner le diagnostic. La présence d'anticorps anti neutrophiles cytoplasmiques avec fluorescence péri nucléaires peut orienter le diagnostic vers une RCH (on les détecte chez 65% des patients). La présence d'anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* orientera plutôt vers une MC (on les retrouve chez 50 à 70% des patients) (29, 30). Cependant ces tests sont coûteux et moyennement sensibles, et ne sont donc recommandés que dans le cadre d'une MICI non classifiable

Il est également possible de réaliser une sérologie pour la maladie cœliaque afin d'éliminer cette dernière dans le cadre d'un diagnostic différentiel si l'examen clinique ne comprend pas de symptômes atypiques de celle-ci (30).

3. Imagerie médicale

a) Examen endoscopique

C'est actuellement l'examen d'imagerie standard pour diagnostiquer les MICI. Selon les symptômes rencontrés, l'examen sera réalisé par voie haute (œso-gastro-duodéoscopie) ou par voie basse (coloscopie) (28, 29, 30, 31).

Il existe plusieurs variantes de techniques endoscopiques utilisables : chromo endoscopie, endoscopie à haute résolution à lumière blanche. La technique de chromo endoscopie consiste à colorer au bleu de méthylène la paroi intestinale pour faire ressortir d'éventuelles lésions. Il existe actuellement un débat pour savoir laquelle des techniques de chromo endoscopie ou d'endoscopie à haute résolution présente le meilleur rendement diagnostique (30).

L'utilisation d'une capsule endoscopique, plus rare mais un peu moins contraignante car ne nécessitant pas d'anesthésie générale, permet d'évaluer l'ensemble du tube digestif et améliore ainsi le diagnostic et le diagnostic différentiel de MICI (30).

b) Imagerie non invasive

(1) Radiographie

Il s'agit d'une imagerie de première ligne, rapide et peu coûteuse. Elle peut se pratiquer avec ou sans produit de contraste (30, 32).

Lorsqu'elle est réalisée sans produit de contraste, la radiographie sera utilisée dans des situations de crise aiguës pour révéler une colite, une éventuelle obstruction ou perforation intestinale, ou encore un mégacôlon toxique (30, 32).

Réalisée avec un produit de contraste baryté (le plus souvent du sulfate de baryum) elle permet de mettre en évidence des lésions liées aux MICI (irrégularités de la paroi, érosions, ulcérations). Le produit de contraste sera administré par voie rectale (lavement baryté) si l'on recherche des lésions coliques, ou par voie orale (transit baryté) pour rechercher des lésions de l'intestin grêle (30, 32). Le lavement ou le transit baryté, selon la localisation visée, permet également d'établir une « feuille de route » anatomique en prévision d'une intervention chirurgicale (30). L'administration de produits de contraste barytés est contre indiquée en cas de suspicion de perforation intestinale (32).

Quoi qu'il en soit, la faible valeur diagnostique des examens radiographiques nécessite qu'ils soient confirmés par d'autres techniques d'imagerie.

(2) Ultrasonographie

Aussi connue sous le nom d'échographie, cette technique d'imagerie utilisant les ultrasons présente l'avantage de ne pas exposer les patients à des radiations tout en étant précise et en donnant des images en temps réel. Elle est également peu coûteuse, mais nécessite du personnel expérimenté (30, 32).

Une étude doppler de la circulation sanguine dans la paroi intestinale permet de mettre en évidence une augmentation de cette dernière, signe d'inflammation de la paroi (32).

L'efficacité diagnostique peut être améliorée grâce à l'administration de produits de contraste par voie orale pour limiter les effets négatifs de la présence de gaz intestinaux et permettre une distension de la paroi intestinale ; ou par intraveineuse pour faire la différence entre une maladie active et des complications fibro-sténotiques (32).

(3) Tomodensitométrie à rayons X

Communément appelée scanner, elle consiste en la réalisation d'une série d'images de coupes transversales de la partie du corps examinée (le thorax, l'abdomen et le pelvis dans le cadre des MICI). Mises bout à bout ces images permettent d'explorer la cavité abdominale à la recherche d'altérations de la paroi intestinale signalant une MICI.

C'est une technique rapide et facile d'accès et efficace qui permet de mettre en évidence aussi bien les lésions liées aux MICI que les complications qui peuvent en découler. La tomodensitométrie peut se réaliser avec ou sans produit de contraste (administré par intraveineuse). A l'inverse de l'ultrasonographie, la tomodensitométrie peine à différencier une lésion active de complications fibrosténotiques, ce qui n'enlève cependant rien à son utilité diagnostique (32)

Parce que cet examen expose le patient aux rayons X et que les MICI nécessitent des examens d'imagerie répétés au fil des ans, la tomodensitométrie n'est pas la technique d'imagerie de première intention (30, 32).

(4) Imagerie par résonance magnétique

Technique d'imagerie non ionisante, elle est de plus en plus utilisée dans le cadre du diagnostic des MICI notamment dans la population pédiatrique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) donne des images en coupe transversale très précise (30, 32). C'est une technique suffisamment sensible et spécifique pour potentiellement pouvoir remplacer l'endoscopie pour le diagnostic de la MC de l'intestin grêle (30).

Les principaux défauts de l'IRM sont le coût élevé de fonctionnement de l'appareil, la nécessité d'avoir du personnel qualifié et la longue durée de l'examen. Cependant cette technique est en train de devenir l'imagerie de première intention pour diagnostiquer les MICI (32).

4. Histopathologie

L'examen histologique consiste en un examen microscopique après coloration de coupes tissulaire d'une biopsie de l'intestin. Praticué par un médecin pathologiste, il s'agit d'un examen essentiel à la différenciation entre MC et RCH lorsque l'atteinte se fait au niveau du côlon ou du rectum (73). La biopsie est pratiquée au cours d'une coloscopie et nécessite idéalement des échantillons prélevés dans la partie distale de l'iléon et dans chaque segment du côlon (73).

Maladie de Crohn et RCH se différencient par la manière dont se modifie la muqueuse intestinale sur une lésion inflammatoire. La maladie de Crohn présente des modifications architecturales de la muqueuse moins marquées (les cryptes et villi sont moins déformés ou atrophiés) que dans la RCH, mais l'inflammation y est plus profonde, atteignant jusqu'à la lamina propria. On observe également dans le cadre d'une MC des granulomes de cellules épithéloïdes caractéristiques (73).

6. Traitements

Il n'existe aucun moyen de guérir les MICI (à l'exception de la résection complète du colon et du rectum dans le cadre de la RCH) (29). Les traitements des MICI sont donc mis en place sur le long terme (30) et visent donc à calmer les symptômes de la maladie aiguë, maintenir une rémission durable entre deux crises, maintenir une qualité de vie correcte pour le/la patient·e (29-30), prévenir les complications et/ou hospitalisation ainsi que le recours à la chirurgie, et enfin maintenir un bon état nutritionnel (30).

1. Approche médicamenteuse

L'approche standard du traitement médicamenteux des MICI se fait par étapes commençant par des principes actifs bien tolérés pour se diriger ensuite vers des stratégies immunosuppressives de plus en plus agressives (28).

La prise en charge se basera sur plusieurs critères : type de MICI (MC ou RCH), localisation et phénotype de l'atteinte, gravité de l'atteinte, présence de comorbidités et/ou complications, réponse symptomatique de l'individu, histoire de la maladie chez le patient (évolution, durée, nombre de rechutes sur une année...), et la tolérance du patient à la prise en charge thérapeutique (observance du traitement, assiduité aux rendez-vous médicaux...) (30).

Chaque individu évoluant différemment dans sa maladie, il convient de réévaluer régulièrement la réponse clinique aux traitements afin d'adapter au mieux la thérapie médicamenteuse (28).

Les poussées inflammatoires ne nécessitent pour la plupart pas d'hospitalisation. Le patient n'est pris en charge à l'hôpital que si la poussée est considérée comme grave, ou s'il présente des complications (28).

a) Traitement des poussées inflammatoires

Le traitement de première intention des poussées inflammatoires aiguës se fait par une association de deux classes thérapeutiques : les aminosalicylates et les corticostéroïdes. Si aucune amélioration n'est constatée après 3 à 4 jours de traitement, on parle alors de poussée résistante aux stéroïdes et une alternative thérapeutique plus agressive est mise en place (28, 29).

b) Poussée résistante ou dépendance aux corticostéroïdes

On parlera de résistance aux corticoïdes lorsque le patient nécessite une corticothérapie à deux reprises dans la même année pour induire la rémission d'une poussée (30, 49). La dépendance aux stéroïdes est définie par l'impossibilité de réduire progressivement la dose de corticoïdes jusqu'à l'arrêt sans un retour immédiat de symptômes de poussée inflammatoire (30).

(1) Maladie de Crohn

En cas de poussée inflammatoire résistante aux stéroïdes d'une maladie de Crohn, on basculera vers un traitement par immunomodulateurs (notamment azathioprine ou 6-mercaptopurine) (31) ou par anticorps monoclonaux anti-TNF α (Infliximab et Adalimumab) ou anti-intégrine (Vedolizumab) (28).

Ces anticorps étant d'efficacité équivalente, le choix se fait en fonction des préférences du patient quant à la voie d'injection (intraveineuse pour l'Infliximab et le Vedolizumab, sous cutanée pour l'adalimumab) (28).

(2) Rectocolite Hémorragique

En cas de résistance aux stéroïdes de la maladie, il reste deux possibilités de traitement pharmacologique : les inhibiteurs de calcineurine et les anticorps anti-TNF α (28).

c) Traitement de fond

Un traitement pharmacologique au long cours n'est pas nécessaire chez tous les patients, on l'envisage uniquement chez les patients présentant une évolution compliquée de la pathologie (28).

d) Détail des classes thérapeutiques utilisées

(1) Aminosalicylates

C'est actuellement la classe thérapeutique de première intention pendant les phases de poussées inflammatoires et pour prolonger les phases de rémission. On utilise deux molécules de cette classe thérapeutique : la sulfasalazine et la mésalazine (28, 29).

A l'heure actuelle, on n'utilise cette classe thérapeutique que dans le cadre de la Recto-Colite Hémorragique, et seulement de manière anecdotique dans le traitement de la maladie de Crohn pour laquelle l'efficacité n'est que soupçonnée sans études sérieuses pour confirmer ou infirmer cette hypothèse (28, 30, 31).

Il existe plusieurs voies d'administrations pour ces molécules selon la localisation de la poussée inflammatoire. On fera appel à des formes topiques (suppositoires, lavements, mousses) si la poussée inflammatoire est localisée dans la partie distale du côlon (côlon descendant, rectum). Pour toute atteinte plus proximale dans le tube digestif on administrera les aminosalicyles par voie orale (28, 29).

On utilisera en période de crise des doses allant de 2 à 4,8g par jour réparties en deux à trois prises sur la journée pour faciliter l'observance. Il est à noter que si le patient reçoit un traitement à base de sulfasalazine, on recommandera une supplémentation en acide folique (30). On surveillera la fonction rénale par le biais du dosage sanguin de la créatinine et le calcul de sa clairance (31).

(2) Corticostéroïdes

Ce sont essentiellement des traitements de crise en adjonction aux aminosalicyles. On peut les utiliser sous forme topique ou par voie générale (28, 29). Au vu de leurs nombreux effets secondaires aigus comme chroniques, et du fait que leur efficacité n'a pas été démontrée en prévention des rechutes de poussées inflammatoires, il n'est pas recommandé de prolonger un traitement par corticostéroïde au-delà de la guérison d'une poussée (28, 29, 30, 31).

Le mieux toléré des corticostéroïdes est le budésonide qui agit localement avec un faible passage systémique, et donc peu d'effets secondaires. La voie d'administration et la molécule utilisée seront choisies en fonction de la localisation et de la sévérité de la poussée inflammatoire (30).

On utilisera une dose équivalente à 1 mg de cortisol par kg et par jour, administrée en une prise le matin. Une fois la rémission obtenue on réduira progressivement la dose jusqu'à arrêt complet de la prise de corticoïdes (28).

Un suivi glycémique et une surveillance de la tension artérielle sont recommandés au cours de la corticothérapie, de même qu'une supplémentation en vitamine D et calcium (30).

(3) Immunomodulateurs

(a) Thiopurines

On utilisera deux molécules de la famille des thiopurines dans la prise en charge médicamenteuse des MICI : l'azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6MP) (28, 29, 30, 31).

Le temps nécessaire pour que ces molécules déploient leur effet (de trois semaines à six mois) fait que cette famille n'est d'aucune utilité pour induire la rémission d'une poussée inflammatoire, sauf association à une corticothérapie le temps que la thérapie par thiopurine fasse son effet (29, 30).

La prescription et la posologie des thiopurines sont conditionnées par la mesure de l'activité chez le patient de la Thiopurine-Méthyl-Transférase (TPMT) enzyme hépatique responsable de la métabolisation des thiopurines (30). Si l'activité de l'enzyme est normale, on utilisera l'AZA à la dose de 2 à 2,5mg/kg/jour, et la 6MP à la dose de 1 à 1,5mg/kg/jour (28). Si l'activité de la TPMT est réduite, on adaptera le dosage ; et en cas d'insuffisance de l'activité enzymatique, on cherchera une autre option thérapeutique (30).

Les thiopurines sont une classe pharmacologique agressive pour l'organisme dont certains effets secondaires sont à surveiller de près. Les effets les plus fréquemment observés et faisant l'objet d'une surveillance par le biais d'une analyse sanguine sont : leucopénie (29, 30, 49,50), toxicité hépatique, pancréatite (29, 49,50), lymphome et mélanome (30, 49,50). Les patients soignés par thiopurines sont également plus sensibles aux infections, y compris opportunistes, et ce même en l'absence de neutro/leucopénie (50).

(b) *Inhibiteurs de la calcineurine*

On utilisera deux molécules de cette famille : la ciclosporine A (CSA) et le tacrolimus. La CSA ne sera administrée que dans le cadre d'une RCH aiguë sévère, le tacrolimus s'utilisera aussi bien pour la MC que pour la RCH (28, 30).

Ces traitements de dernière intention ne seront administrés que lorsque tous les autres traitements connus ont échoués (30). Les posologies recommandées sont les suivantes : Ciclosporine à 5mg/kg/jour d'abord en IV puis per os, Tacrolimus : 0,15mg/kg/jour (28).

A cause de leur forte néphrotoxicité, on ne poursuivra pas au-delà de six mois un traitement par inhibiteurs de la calcineurine. Si un traitement immunomodulateur est encore nécessaire, on basculera vers l'administration de thiopurines ou de méthotrexate (28, 30)

(c) *Méthotrexate*

Choix de seconde intention parmi les immunomodulateurs, le méthotrexate (MTX) est à envisager dans le cadre d'un maintien de rémission de la MC chez les patients ne tolérant pas ou présentant des contre-indications aux thiopurines, ainsi que chez ceux chez lesquels le MTX a été associé à des corticoïdes pour obtenir la rémission d'une poussée inflammatoire (30). Le méthotrexate n'a pas suffisamment démontré son efficacité dans le cadre de la RCH (30, 50) il ne sera ici évoqué que dans le cadre de la MC.

L'administration de méthotrexate se fait par voie injectable (sous-cutanée ou intramusculaire) à la posologie suivante : en initiation 25 milligrammes par semaine pendant 8 à 12 semaines (obtention de la rémission de la poussée inflammatoire), puis diminution à 20

mg par semaine pendant quelques semaines ; et enfin stabilisation de la dose à 15 mg par semaine (dose minimale efficace) pour le maintien d'une phase de rémission durable (51, 52).

On associe fréquemment le MTX à un traitement de fond par anticorps anti-TNF α . Il permet d'augmenter la qualité de la réponse de la maladie en diminuant la formation d'immunoglobulines dirigées contre les anticorps anti-TNF α (30).

Le méthotrexate est contre-indiqué chez la femme enceinte du fait de son action abortive et des risques de malformations fœtales qu'il induit (30, 31, 50, 51). Il est également contre-indiqué pendant l'allaitement maternel. La prescription de MTX chez les patientes en âge de procréer doit systématiquement s'accompagner d'une contraception efficace que l'on poursuivra jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement (50, 51).

L'administration de MTX nécessite une surveillance biologique et clinique en raison de ses effets secondaires. Sont particulièrement à surveiller : fonction hépatique, formule leucocytaire et fonction respiratoire (30, 50, 51, 52). Les études actuelles n'ont pas démontré d'augmentation du risque infectieux sous méthotrexate (50), mais par principe de précaution on surveillera de près les occurrences de maladies infectieuses (51).

Il est recommandé d'adjoindre systématiquement au traitement par MTX une supplémentation en acide folique afin de réduire la fréquence de certains des effets indésirables (entre autre la toxicité hépatique) (30, 50, 51, 52).

(d) *Inhibiteur des Janus Kinases : Tofacitinib*

Les Janus Kinases (JAK) sont des enzymes de la famille des tyrosines kinases. Ce sont des enzymes intra-cellulaires médiatrices de l'action des cytokines pro-inflammatoires (74,75). On en a dénombré 4 variantes : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 (74).

Le Tofacitinib est un agent inhibiteur spécifique des JAK1 et JAK3 (74,75) et dans une moindre mesure de JAK2 (74). Plusieurs études de phase 3 ayant montré des résultats très prometteurs, le Tofacitinib a récemment validée par les autorités du médicament européennes et américaines dans l'indication de RCH d'activité modérée à sévère (74,75), chez les patients ne répondant pas aux traitements de première intention (74,76).

Cette nouvelle option thérapeutique présente l'intérêt d'une prise par voie orale qui facilite grandement l'observance par les patients comparativement aux voies injectables (sous cutanée ou intraveineuse) (74,75). Des études complémentaires restent cependant nécessaires à plus long terme pour évaluer les risques au long cours de l'utilisation du Tofacitinib (76).

(4) **Biothérapies**

Ce sont des agents créés par génie génétique et administrés par voie injectable (intraveineuse ou sous-cutanée).

(a) *Inhibiteurs du TNF α*

Il existe actuellement quatre anticorps anti-TNF α approuvés par les différentes agences de santé mondiales dans le traitement des MICI : infliximab (anticorps chimérique murin-humain), certolizumab (anticorps humanisé), adalimumab et golimumab (tous deux des anticorps humains monoclonaux) (30, 55). En Europe seuls sont autorisés l'infliximab et l'adalimumab (30).

Les anticorps anti-TNF α ont démontrés leur efficacité à la fois dans l'induction et dans le maintien de la rémission des MICI (28, 30). On peut parfois même les utiliser en première intention dans le cadre d'une poussée très agressive ou pour une maladie de Crohn péri-anale (30). Cependant chez environ 1/3 des patients

L'efficacité des anticorps anti-TNF α a tendance à diminuer au fil du temps notamment à cause de leur propre immunogénicité conduisant au développement par l'organisme du patient d'anticorps dirigés contre les anticorps anti-TNF α . Afin de palier à cette éventualité, on administrera généralement un traitement immunomodulateur (principalement thiopurines ou inhibiteurs de la calcineurine, le méthotrexate n'ayant pas démontré son efficacité dans ce cadre) (28, 30, 55).

Les principaux risques associés à l'administration des anticorps anti-TNF α sont les infections, notamment les infections opportunistes (tuberculose, listériose, histoplasmosse, coccidiomycose) et les réactivations d'infections latentes (tuberculose, hépatite B) (30). Quoique d'incidence plus faible, les risques de développer certains cancers (principalement lymphomes et cancers de la peau) ne sont cependant pas négligeables et nécessitent une surveillance (30).

Il est intéressant de noter que l'etanercept, un récepteur recombinant soluble du TNF α visant à neutraliser ce dernier en l'empêchant de se lier aux récepteurs cellulaires, n'a montré aucune efficacité thérapeutique dans les MICI (55).

(b) *Antagoniste des molécules d'adhésion*

Il s'agit du vedolizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement contre l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$ sur laquelle il vient se fixer (30, 53, 54), empêchant le recrutement et l'infiltration de leucocytes dans la muqueuse intestinale et modulant de ce fait l'inflammation intestinale (54).

On peut utiliser le vedolizumab aussi bien dans le cadre d'une maladie de Crohn que dans celui d'une RCH, cet anticorps ayant démontré son efficacité autant pour l'induction que pour le maintien d'une rémission (30). Les essais pré-commercialisation n'ont pas démontrés d'effets secondaires significatifs, suggérant une relative sécurité d'utilisation (30, 53, 54). Cependant des études complémentaires sont nécessaires afin de compléter les données de sécurité (54).

On peut également citer l'anticorps monoclonal humanisé natalizumab, à l'heure actuelle uniquement autorisé aux Etats Unis dans le cadre d'une maladie de Crohn modérée à sévère, et après échec d'autres agents anti-TNF α (56).

2. Approche chirurgicale

Malgré tous les progrès des sciences médicales et pharmacologiques, les différentes études estiment que de 30 à 80% des patients atteints d'une MC, et 20 à 35% de ceux atteints d'une RCH, nécessiteront au moins une intervention chirurgicale au cours de leur vie (28, 30, 59, 60).

La chirurgie intervient en cas d'échec du traitement pharmacologique (30), ou dans le cadre de complications aiguës (colite fulminante, mégacôlon toxique, perforation intestinale...) (60).

Les chirurgiens préfèrent actuellement les laparoscopies aux chirurgies ouvertes (laparotomies) car les premières sont moins traumatisantes pour le patients, présentent un temps de convalescence plus court et des risques de morbidité bien moindres malgré le rallongement du temps d'intervention (30, 59, 60).

a) *Maladie de Crohn*

La chirurgie ne guérit pas la maladie de Crohn, mais peut amener une rémission de plus ou moins longue durée (30, 60), le taux de succès à 10 ans d'une intervention variant de 40 à 90% selon la localisation de la lésion (28). Pour éviter une rechute trop rapide après intervention chirurgicale, il est recommandé d'administrer de l'azathioprine ou du méthotrexate pendant les 3 mois suivants la chirurgie (30). Environ 20% des patients ayant subi une chirurgie sont susceptible de nécessiter une seconde intervention dans les 5 ans (28). Dans 10 à 60% des cas, l'inflammation prend place au niveau de la précédente anastomose ou dans les segments immédiatement voisins de celle-ci (28).

Le principe fondamental de toute chirurgie dans le cadre d'une MC est de retirer les foyers inflammatoires (en incluant le drainage d'éventuels abcès et l'excision d'éventuelles fistules) en préservant au maximum l'intégrité de l'intestin sain (28). Ainsi lorsque la maladie touche l'intestin grêle, on se contentera selon la situation de réséquer le segment d'intestin concerné, ou de pratiquer une stricturoplastie (élargissement chirurgical d'une sténose) (28). La résection colique totale n'est envisagée que dans le cas d'une colite globale ou d'un mégacôlon toxique (28).

b) *Rectocolite hémorragique*

Chez les patients atteints de RCH, une proctocolectomie totale (ablation du côlon et du rectum) peut aboutir à une guérison totale et présente l'avantage de supprimer le risque de cancer colorectal (29, 60).

Cependant seuls 20 à 35% des patients ne nécessiteront une intervention chirurgicale au cours de leur vie (28, 30). La chirurgie sera indiquée principalement lorsque la maladie est réfractaire aux traitements pharmacologiques ou que le patient ne tolère pas les effets secondaires de ce dernier, en cas de risque d'évolution maligne (cancer) ou bien de complications aiguës (colite sévère, hémorragie, perforation, mégacôlon toxique) (28, 60).

Dans la grande majorité des cas, urgents ou non, on pratiquera une proctocolectomie totale. Si l'intervention est décidée pour une raison urgente (complication aiguë, inflammation sévère réfractaire à tout traitement), les chirurgiens préféreront réaliser une iléostomie transitoire suivie plus tard par une anastomose iléo-anale. Si l'intervention se fait dans un cadre moins urgent, au cours d'une période de rémission, les chirurgiens procéderont à une anastomose iléo-anale avec création de poche iléale (28, 30, 59). Plus rarement chez des patients âgés et/ou ayant d'importantes comorbidités le praticien envisagera plutôt une résection segmentaire (30).

Certaines études mettent à présent l'accent sur le fait que dans le cadre de la RCH, la chirurgie devrait considérée comme une alternative thérapeutique à égalité avec les traitements pharmacologiques, plutôt qu'une option de dernier recours après échec de toutes les options médicamenteuses (60).

3. Autres approches thérapeutiques

a) Aphérèse leucocytaire

Très anecdotique et uniquement évoquée dans le cadre de la RCH, cette technique consiste à filtrer le sang pour en retirer les leucocytes (principalement les granulocytes et monocytes). Ce traitement a démontré une bonne efficacité et peu d'effets secondaires (30)

b) Modifications du microbiote intestinal

Il a été démontré que le microbiote intestinal jouait un rôle important dans le développement des MICI (30, 40). La manipulation du microbiote à l'aide d'antibiotiques et/ou de pro-biotiques, ainsi que la transplantation de microbiote fécal font donc parties des nouvelles approches thérapeutiques étudiées dans les MICI (40).

(1) Antibiothérapie

Les antibiotiques (principalement métronidazole et ciprofloxacine) sont fréquemment utilisés pour traiter les complications des MICI (30). Il n'existe cependant à l'heure actuelle pas de consensus scientifique quant à leur efficacité réelle dans l'induction ou le maintien d'une rémission (55).

Il est important de noter que l'administration d'antibiotiques est directement liée à l'augmentation du risque de développement d'une infection bactérienne nosocomiale, notamment à *C.difficile* (30).

(2) Administration de pro-biotiques

Beaucoup de patients atteints de MICI utilisent des pro-biotiques en automédication en plus de leur traitement (30). A l'heure actuelle, seul un complexe de 8 pro-biotiques nommé VSL#3 a démontré une efficacité similaire au 5-ASA pour l'induction et le maintien de la rémission de la RCH uniquement (30, 55). Les pro-biotiques n'ont démontré aucune efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn (30).

(3) Transplantation de microbiote fécal

D'abord utilisée avec d'excellents résultats pour traiter les infections à *C.difficile* récidivantes, la transplantation de microbiote fécal (FMT) est maintenant envisagée comme une alternative thérapeutique sérieuse en cas d'échec des options thérapeutiques habituelles (40, 55).

La plupart des études montrent un effet clinique globalement positif (un taux de rémission d'environ 30% dans la RCH et 60% dans la MC ont été rapportés dans des méta-analyses) (57, 58). Cependant l'efficacité thérapeutique n'est que de court terme et des rechutes ont été observées après administration d'une FMT (55, 58).

La FMT étant une technique assez récente, ses effets au long terme sont méconnus et nécessitent la mise en place d'études au long cours afin de pouvoir évaluer sa place dans le traitement des MICI (40, 55, 57, 58).

7. Modifications du microbiote intestinal dans les MICI

Le microbiote intestinal est le plus large réservoir de microorganismes du corps humain. On estime qu'un microbiote sain compte environ 1000 espèces différentes de bactéries soit environ 10^{12} cellules bactériennes, sans compter un nombre non négligeables de virus, bactériophages, champignons et espèces du domaine des *Archaea* (45). Ces derniers n'ont que peu été étudiés à l'heure actuelle, les informations disponibles concernent donc majoritairement la partie bactérienne du microbiote (45).

Des recherches menées sur le microbiote de patients sains et atteints de MICI ont montré que ces derniers présentent une diversité de gènes bactériens réduite (40, 44, 45) de 25% en moyenne par rapports aux sujets sains (40). La diversité de la microflore bactérienne est réduite de 50% pour la MC et 30% pour la RCH, de manière prédominante parmi les bactéries anaérobies (40).

Dans un microbiote sain, les bactéries des embranchements *Firmicutes* et *Bacteroidetes* sont majoritaires, suivies par des bactéries appartenant aux embranchements *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (45). Chez un individu présentant une MICI on constate une forte diminution du nombre de bactéries des embranchements *Firmicutes* et *Bacteroidetes* que plusieurs études

attribuent majoritairement à un déclin de la diversité du groupe Clostridiale IV des bactéries anaérobies strictes de l'embranchement *Firmicutes* (45).

Les antibiotiques parfois utilisés dans le traitement des MICI, souvent à large spectre d'action, modifient le microbiote intestinal en diminuant sa diversité globale (61, 62).

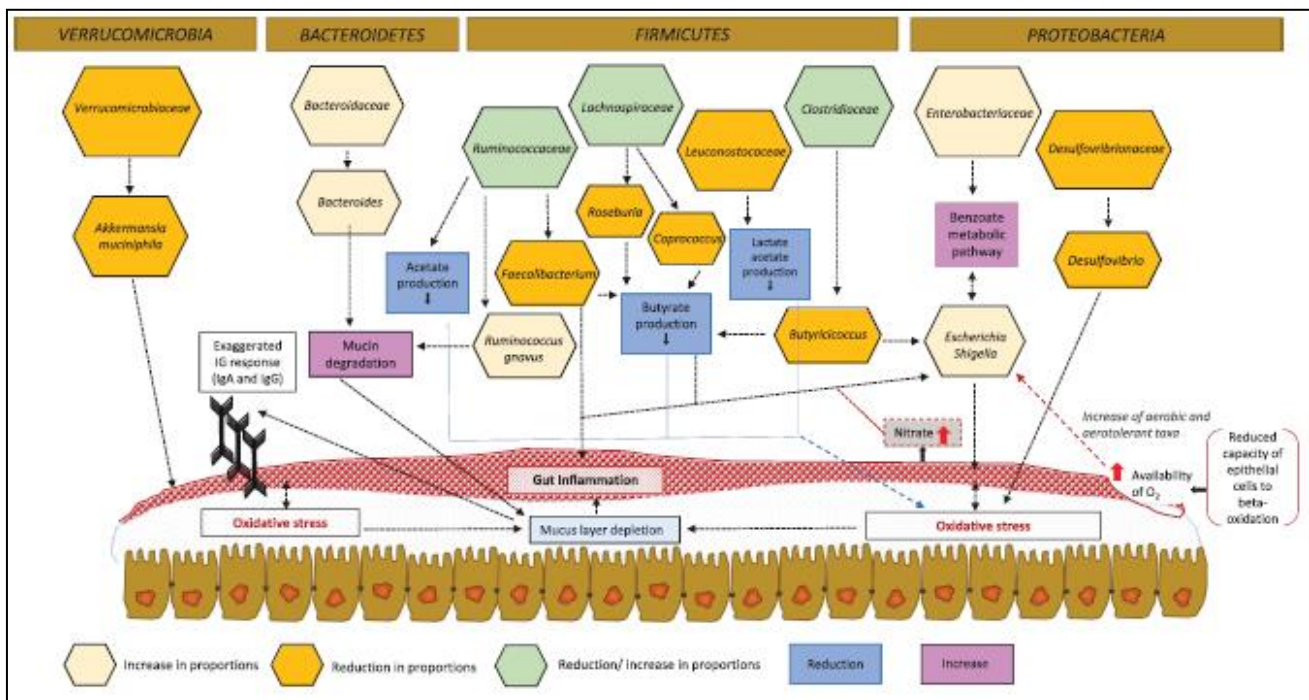


Fig 12 : Modifications du microbiote intestinal chez les patients atteints de MICI (77 Rodríguez, C., Romero, E., Garrido-Sanchez, L., Alcaín-Martínez, G., Andrade, R.J., Taminiau, B., Daube, G., and García-Fuentes, E. (2020). MICROBIOTA INSIGHTS IN CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gut Microbes* 12, 1725220. [10.1080/19490976.2020.1725220](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1725220).)

III. Risques d'infection à *C.difficile* chez les patients atteints de MICI

Les patients atteints de MICI sont globalement plus à risque de contracter une infection à *C.difficile*. Le pronostic de ces infections est également moins bon, avec un taux plus élevé de colectomie et de décès. Le taux de récurrence de l'infection est également plus important chez les patients atteints d'une MICI (64, 65, 68, 70).

1. Épidémiologie de *C.difficile* chez les patients atteints de MICI

Des études récentes montrent que 5,5 à 19% des patients atteints de MICI présentant une crise inflammatoire ont été testés positifs à une infection à *C.difficile* (64).

On estime qu'environ 10% des patients atteints de MICI vont au cours de leur histoire développer une infection à *C.difficile* (64). Dans près de 76% des cas, l'infection du patient par la bactérie se fait en dehors du milieu hospitalier. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent donc être considérées comme un facteur de risque de contracter une ICD (64, 66).

Les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin présentent un taux de portage sain de *C.difficile* supérieur à celui de la population générale (6,9% chez les patients atteints de maladie de Crohn, 9,4% chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, contre seulement 1% dans la population générale) (64, 65, 70).

Les patients atteints de MICI développant une infection à *C.difficile* sont en moyenne plus jeunes que les patients non atteints de MICI (64, 68).

2. Diagnostic des ICD chez les patients atteints de MICI

Diagnostiquer une infection à *C.difficile* chez les patients dont la maladie inflammatoire de l'intestin est connue peut se révéler compliqué (65,70). Outre le fait qu'en moyenne 8,2% des patients atteints de MICI sont porteurs sains de la bactérie (64, 65), les symptômes d'une crise inflammatoire et d'une ICD sont très similaires, au point d'être impossibles à distinguer par le tableau clinique seul (64, 65).

Les examens habituels permettant de déterminer l'existence d'une infection à *C.difficile* (culture toxigénique, tests cytotoxiques, coloscopie avec examen histopathologique) ne sont pas toujours concluants de par le fait du portage sain chez certains patients, et le fait que les pseudomembranes caractéristiques de l'ICD ne sont présentes que chez 13% des patients souffrant d'une infection sur un terrain de MICI sous-jacent (64, 65).

Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de consensus à propos d'une démarche diagnostique spécifiquement définie pour identifier une infection à *C.difficile* chez le patient atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (64). Cependant à cause des ressemblances entre les symptômes d'une crise inflammatoire et ceux d'une ICD, le consensus général est de rechercher systématiquement la présence de la bactérie chez les patients hospitalisés pour une rechute de leur MICI (64, 66).

3. *Facteurs de risques d'infection à C.difficile chez les patients atteints de MICI*

1. **Lien avec la localisation de la MICI**

Le risque de développer une infection à *C.difficile* est plus grand chez les patients dont la maladie inflammatoire touche majoritairement le colon (64, 66). On estime à 91% la proportion de patients souffrant d'ICD sur un fond de MICI, ayant une atteinte colo-rectale de la maladie inflammatoire (64). L'infection à *C.difficile* est environ une fois et demie plus fréquente chez les patients atteints de RCH que chez ceux atteints de MC, à cause de la plus grande proportion d'atteinte colique dans le RCH (70).

2. **Lien avec un terrain inflammatoire**

Les MICI sont connues pour augmenter d'un facteur 5 le risque de développer une infection à *C.difficile* pour le patient atteint (70).

Il y a encore peu d'études faites sur le sujet, mais les premiers résultats tendent à suggérer que plus les rechutes sont récurrentes, plus le risque de développer une infection à *C.difficile* est grand (66).

3. **Lien avec les modifications du microbiote intestinal.**

On sait que le microbiote des patients atteints de MICI est appauvri, notamment en phase de crise inflammatoire (67, 68). Partant de là, il est plausible que cette dysbiose joue un rôle dans l'augmentation du risque des patients atteints de MICI de développer une infection à *C.difficile* (67).

4. **Lien avec les traitements mis en place contre les MICI**

a) *Lien avec les traitements ATB utilisés*

Il y a une grande disparité dans les études consacrées à la fréquence des ICD chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (66). Selon certaines, environ 40% des patients atteints de MICI présentant une ICD n'ont aucune exposition documentée aux antibiotiques durant les trois mois précédant le diagnostic d'infection à *C.difficile* (64, 66) ; d'autres montre que 61% des patients ayant reçu un traitement ATB dans le cadre de leur MICI contracteront une ICD (66).

Les traitements antibiotiques restent cependant un facteur de risque majeur de développer une infection à *C.difficile* (11, 14) et il fait consensus que l'administration d'antibiotiques chez les patients atteints de MICI est un facteur de risque important pour ces derniers de contracter une ICD (30). Une étude estime ainsi que l'administration d'antibiotiques pendant une poussée inflammatoire multiplie par deux le risque que le patient développe une infection à *C.difficile* (contre un facteur quatre chez les personnes non atteintes de MICI) (70).

b) *Lien avec les traitements anti-inflammatoires*

Les études ont montré que les patients atteints de MICI traités par corticostéroïdes voyaient leur risque de développer une ICD multiplié par un facteur de trois (64, 66) s'ils sont utilisés de façon concomitante à un autre immuno-modulateur, par un facteur de 2,5 si les corticostéroïdes sont utilisés seuls (66).

c) *Lien avec les traitements de biothérapie*

A l'heure actuelle les études de cohortes menées ne montrent pas d'augmentation du risque d'infection à *C.difficile* chez les patients suivant un traitement par biothérapie (64, 66).

d) *Lien avec les autres traitements immuno-suppresseurs*

L'immunosuppression par Azathioprine seul semble augmenter la prévalence d'infection à *C.difficile* chez les patients atteints de MICI. Inversement combiner une biothérapie avec un immuno-modulateur plus traditionnel ne semble pas faire augmenter le risque d'ICD (68).

e) *Lien avec les traitements par IPP*

Le lien entre l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton et le risque d'infection à *C.difficile* est actuellement sujet à controverse, les études menées à ce sujet offrant des résultats souvent contradictoires. Il n'y a à l'heure actuelle aucune certitude quant au lien entre les traitements par IPP pris par les patients souffrants de MICI, et le risque qu'ils contractent une ICD (66, 67).

L'hypothèse qui fait actuellement corps est que la baisse du pH gastrique n'a que peu d'impact dans la susceptibilité des patients atteints de MICI aux ICD étant donné que ces patients présentent déjà une dysbiose du microbiote intestinal (70).

5. Lien avec la chirurgie

Les traitements chirurgicaux des MICI (colectomie, ileo-colectomie...) ne diminuent pas le risque pour le patient de développer une infection à *C.difficile*, la bactérie pouvant affecter l'intestin grêle aussi bien que le côlon (66, 67). Certaines études tendent même à classer la chirurgie gastro-intestinale comme facteur de risque de déclarer une ICD (70).

6. Facteurs de risques génétiques

Certaines études ont pu identifier une influence génétique parmi les facteurs de risque de développer une ICD chez un patient connu pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (67).

4. *C.difficile* comme possible déclencheur d'une MICI

S'il apparaît que les évènements pendant une infection à *C.difficile* sont responsables du déclenchement d'une cascade inflammatoire qui pourrait jouer un rôle important dans le déclenchement clinique d'une MICI (69) ; aucune étude n'a cependant apporté de preuve formelle permettant de penser qu'une ICD prédispose les patients à déclarer une MICI (39, 69).

Si les études ne montrent pas clairement que *C.difficile* peut déclencher une MICI, il ressort clairement que la bactérie peut causer une colite infectieuse concomitante à une maladie inflammatoire de l'intestin, ou même déclencher une poussée inflammatoire menant à des processus inflammatoires simultanés. *C.difficile* est de nos jours considéré comme un facteur de risque d'exacerbation des MICI (64, 66, 67).

Le rôle des infections à *C.difficile* dans l'exacerbation des MICI nécessite cependant des études plus approfondies. En effet on ne sait pas encore bien comment distinguer si c'est l'ICD qui provoque une récurrence de la maladie inflammatoire, ou si la bactérie est simplement opportuniste et profite simplement du dérèglement du microbiote observé lors d'une poussée inflammatoire (66, 69). Quelques études avancent que l'incidence d'une infection concomitante à *C.difficile* compte pour environ 5% des causes de rechute de MICI (69, 70).

Conclusion

Au cours de cette thèse nous avons fait un récapitulatif des connaissances actuelles concernant les pathologies liées à *Clostridioides difficile* d'une part, et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin d'autre part. Les unes comme les autres ont un lien direct avec le microbiote intestinal, qu'elles entraînent une modification significative de l'équilibre du microbiote intestinal conduisant à un état de dysbiose favorable aux germes opportunistes ou qu'elles profitent d'un état de dysbiose présent pour s'installer.

En temps normal la bactérie *Clostridioides difficile* est un germe commensal mineur du microbiote intestinal. En cas de dysbiose, et si elle possède la capacité à sécréter les toxines TcdA et TcdB, cette opportuniste peut voir croître sa population jusqu'à devenir invasive et pathogène. En forte augmentation depuis le début des années 2000, les infections à *Clostridioides difficile* représentent un problème de santé publique majeur. Si elles sont la cause la plus fréquente de diarrhée nosocomiale en milieu hospitalier, les infections à *C.difficile* ont également vu leur incidence augmenter dans la population générale. De nombreux facteurs de risques influencent la probabilité de contracter une infection à *C.difficile*, dont le plus important est la prise d'antibiotiques. L'âge influence également de manière indirecte l'incidence des ICD en lien avec l'altération de l'état général et du système immunitaire du patient, de même que les hospitalisations et notamment les chirurgies intestinales.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, sont des pathologies auto-immunes touchant majoritairement le tube digestif. Elles évoluent par poussées inflammatoires séparées de périodes de rémission plus ou moins longues. La prévalence des MICI est en croissance constante au niveau mondial, en corrélation avec le niveau de développement des différents pays. Les poussées inflammatoires des MICI viennent perturber l'équilibre local de la flore intestinale, entraînant un appauvrissement de la diversité du microbiote intestinal. Si la plupart du temps une poussée inflammatoire peut être traitée en ville, les poussées considérées comme graves ou présentant des complications entraînent une hospitalisation du patient. Le traitement des crises inflammatoires inclut des corticostéroïdes ou des immunomodulateurs plus puissants pour casser l'emballement de la réaction inflammatoire. La plupart du temps des antibiotiques y sont adjoints. Les traitements de fond consistent en des molécules visant à diminuer l'inflammation à bas bruit dont souffrent les patients afin d'éviter son emballement. Ce faisant le système immunitaire voit son efficacité altérée. Les lésions graves parfois provoquées par les MICI nécessitent une hospitalisation et un traitement chirurgical plus ou moins lourd.

L'incidence des infections à *Clostridioides difficile* est supérieure chez les patients atteints de MICI par comparaison avec la population générale. La physiopathologie des MICI, responsable d'une dysbiose du microbiote intestinal est un premier facteur de risque de voir le patient développer une ICD. Les traitements de crises, notamment les antibiotiques et les corticostéroïdes augmentent également le risque des développer une ICD. Les données concernant les traitements de fond sont plus mitigées mais les études demandent à être

approfondies. Les traitements chirurgicaux semblent quant à eux être un autre facteur de risque d'infection à *C.difficile*, sans que l'on puisse déterminer la cause exacte (infection nosocomiale, perturbation du microbiote, antibiothérapie préventive).

Si l'on peut établir de nombreux recoupement entre les facteurs de risque d'infection à *C.difficile*, et les perturbations du microbiote liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et à leurs traitement ; des études cliniques approfondies sur de larges cohortes de patients seraient à mettre en œuvre pour préciser les interactions entre les pathologies dysbiotiques liées à *Clostridioides difficile* et les dysbioses causées par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et leur traitements. De meilleures connaissances de ces interactions amélioreraient la prise en charge et la prévention des infections à *C.difficile* dans les MICI.

Glossaire

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

6MP : 6-mercaptopurine

ADP : Adénosine Di Phosphate

AZA : Azathioprine

C.difficile : *Clostridium difficile*

CDT : Clostridium difficile Transferase

CSA : Ciclosporine A

FMT : Fecal Microbiota Transplantation (transplantation de microbiote fécal)

ICD : infection à *Clostridium difficile*

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteurs de pompe à protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineuse

MC : Maladie de Crohn

MTX : Méthotrexate

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NAAT : Nucleic Acid Amplification Test (Test d'amplification des acides nucléiques)

PCR : Polymerase Chain reaction

pH : potentiel Hydrogène, mesure de l'acidité d'un milieu aqueux.

PO : Per Os (par voie orale)

RCH : Rectocolite hémorragique

Tcd A ou B : Toxine de *Clostridium difficile* A ou B

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur nécrosant de tumeur)

UV : Ultraviolet

Bibliographie

- 1) Heinlen, L., and Ballard, J.D. (2010). Clostridium difficile Infection. The American Journal of the Medical Sciences 340, 247–252.
- 2) Burke, K.E., and Lamont, J.T. (2014). Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease. Gut and Liver 8, 1–6.
- 3) Carter, G.P., Chakravorty, A., Pham Nguyen, T.A., Mileto, S., Schreiber, F., Li, L., Howarth, P., Clare, S., Cunningham, B., Sambol, S.P., et al. (2015). Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during Clostridium difficile Infections. MBio 6, e00551.
- 4) Kuehne, S.A., Cartman, S.T., Heap, J.T., Kelly, M.L., Cockayne, A., and Minton, N.P. (2010). The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. Nature 467, 711–713.
- 5) Ausch, C., Madoff, R.D., Gnant, M., Rosen, H.R., Garcia-Aguilar, J., Hölbling, N., Herbst, F., Buxhofer, V., Holzer, B., Rothenberger, D.A., et al. (2006). Aetiology and surgical management of toxic megacolon. Colorectal Disease 8, 195–201.
- 6) Vaishnavi, C. (2010). Diagnostic approach to Clostridium difficile infection. Indian Journal of Gastroenterology 29, 137–139.
- 7) Biswal, S. (2014). Proton pump inhibitors and risk for Clostridium difficile associated diarrhea. Biomed J 37, 178–183.
- 8) Kazanowski, M., Smolarek, S., Kinnarney, F., and Grzebieniak, Z. (2014). Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities—a systematic review. Techniques in Coloproctology 18, 223–232.
- 9) Leffler, D.A., and Lamont, J.T. (2015). Clostridium difficile infection. N. Engl. J. Med. 372, 1539–1548.
- 10) Olsen, M.A., Stwalley, D., Demont, C., and Dubberke, E.R. (2018). Increasing Age Has Limited Impact on Risk of Clostridium difficile Infection in an Elderly Population. Open Forum Infect Dis 5, ofy160.
- 11) Sachu, A., Dinesh, K., Siyad, I., Kumar, A., Vasudevan, A., and Karim, S. (2018). A prospective cross sectional study of detection of Clostridium difficile toxin in patients with antibiotic associated diarrhoea. Iran J Microbiol 10, 1–6.
- 12) Schwan, C., Stecher, B., Tzivelekidis, T., van Ham, M., Rohde, M., Hardt, W.-D., Wehland, J., and Aktories, K. (2009). Clostridium difficile Toxin CDT Induces Formation of Microtubule-Based Protrusions and Increases Adherence of Bacteria. PLoS Pathogens 5, e1000626.
- 13) Martínez-Meléndez, A., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, R., Maldonado-Garza, H.J., Villarreal-Treviño, L., and Garza-González, E. (2017). Current knowledge on the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. World J. Gastroenterol. 23, 1552–1567.

- 14) Ogielska, M., Lanotte, P., Le Brun, C., Valentin, A.S., Garot, D., Tellier, A.-C., Halimi, J.M., Colombat, P., Guilleminault, L., Lioger, B., et al. (2015). Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases* 37, 36–41.
- 15) Dicks, L.M.T., Mikkelsen, L.S., Brandsborg, E., and Marcotte, H. (2018). *Clostridium difficile*, the Difficult “Kloster” Fuelled by Antibiotics. *Curr. Microbiol.*
- 16) Evans, C.T., and Safdar, N. (2015). Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis.* 60 *Suppl 2*, S66-71.
- 17) Tariq, R., Singh, S., Gupta, A., Pardi, D.S., and Khanna, S. (2017). Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 177, 784–791.
- 18) Lübbert, C., Johann, C., Kekulé, A.S., Worlitzsch, D., Weis, S., Mössner, J., Behl, S., and Seufferlein, T. (2013). [Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of *clostridium difficile* infection (CDI)]. *Z Gastroenterol* 51, 1251–1258.
- 19) Depestel, D.D., and Aronoff, D.M. (2013). Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 26, 464–475.
- 20) Schäffler, H., and Breitrück, A. (2018). *Clostridium difficile* - From Colonization to Infection. *Front Microbiol* 9, 646.
- 21) Debast, S.B., Bauer, M.P., Kuijper, E.J., and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 20 *Suppl 2*, 1–26.
- 22) Ofosu, A. (2016). *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Annals of Gastroenterology* 29.
- 23) Di Bella, S., Nisii, C., and Petrosillo, N. (2015). Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. *Int. J. Antimicrob. Agents* 46, 8–12.
- 24) Gergely Szabo, B., Kadar, B., Szidonia Lenart, K., Dezsényi, B., Kunovszki, P., Fried, K., Kamotsay, K., Nikolova, R., and Prinz, G. (2016). Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 22, 990–995.
- 25) Thomas, A., Khan, F., Uddin, N., and Wallace, M.R. (2014). Tigecycline for severe *Clostridium difficile* infection. *Int. J. Infect. Dis.* 26, 171–172.
- 26) Rao, K., and Safdar, N. (2016). Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Med* 11, 56–61.
- 27) Dieterle, M.G., Rao, K., and Young, V.B. (2018). Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*
- 28) Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., and Stange, E.F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int* 113, 72–82.
- 29) Knigge, K.L. (2002). Inflammatory bowel disease. *Clin Cornerstone* 4, 49–60.

- 30) Bernstein, C.N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Gearry, R., Goh, K.-L., Hamid, S., Khan, A.G., Khalif, I., Ng, S.C., et al. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J. Clin. Gastroenterol.* *50*, 803–818.
- 31) Harlan, W.R., Meyer, A., and Fisher, J. (2016). Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J* *77*, 198–201.
- 32) Biernacka, K.B., Barańska, D., Grzelak, P., Czkwianianc, E., and Szabelska-Zakrzewska, K. (2019). Up-to-date overview of imaging techniques in the diagnosis and management of inflammatory bowel diseases. *Prz Gastroenterol* *14*, 19–25.
- 33) Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., and Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* *140*, 1785–1794.
- 34) Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J.C.Y., Chan, F.K.L., et al. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* *390*, 2769–2778.
- 35) Molodecky, N.A., Soon, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W., et al. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* *142*, 46-54.e42; quiz e30.
- 36) Uniken Venema, W.T., Voskuil, M.D., Dijkstra, G., Weersma, R.K., and Festen, E.A. (2017). The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J. Pathol.* *241*, 146–158.
- 37) Ek, W.E., D’Amato, M., and Halfvarson, J. (2014). The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* *27*, 294–303.
- 38) Loddo, I., and Romano, C. (2015). Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol* *6*, 551.
- 39) Abegunde, A.T., Muhammad, B.H., Bhatti, O., and Ali, T. (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J. Gastroenterol.* *22*, 6296–6317.
- 40) Vedamurthy, A., and Ananthkrishnan, A.N. (2019). Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* *15*, 72–82.
- 41) Jones, D.T., Osterman, M.T., Bewtra, M., and Lewis, J.D. (2008). Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* *103*, 2382–2393.
- 42) Lindoso, L., Mondal, K., Venkateswaran, S., Somineni, H.K., Ballengee, C., Walters, T.D., Griffiths, A., Noe, J.D., Crandall, W., Snapper, S., et al. (2018). The Effect of Early-Life Environmental Exposures on Disease Phenotype and Clinical Course of Crohn’s Disease in Children. *Am. J. Gastroenterol.* *113*, 1524–1529.
- 43) Marion-Letellier, R., Amamou, A., Savoye, G., and Ghosh, S. (2019). Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames! *Nutrients* *11*.

- 44) Zhang, Y.-Z., and Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* *20*, 91–99.
- 45) Becker, C., Neurath, M.F., and Wirtz, S. (2015). The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *ILAR J* *56*, 192–204.
- 46) Yoon, S.-H., Ha, S.-M., Kwon, S., Lim, J., Kim, Y., Seo, H., and Chun, J. (2017). Introducing EzBioCloud: a taxonomically united database of 16S rRNA gene sequences and whole-genome assemblies. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* *67*, 1613–1617.
- 47) Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G.R., and Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* *13*, 3–10.
- 48) Coufal, S., Galanova, N., Bajer, L., Gajdarova, Z., Schierova, D., Jiraskova Zakostelska, Z., Kostovcikova, K., Jackova, Z., Stehlikova, Z., Drastich, P., et al. (2019). Inflammatory Bowel Disease Types Differ in Markers of Inflammation, Gut Barrier and in Specific Anti-Bacterial Response. *Cells* *8*.
- 49) Warner, B., Johnston, E., Arenas-Hernandez, M., Marinaki, A., Irving, P., and Sanderson, J. (2018). A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD. *Frontline Gastroenterol* *9*, 10–15.
- 50) McLean, L.P., and Cross, R.K. (2014). Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* *8*, 223–240.
- 51) Crohn (maladie de) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL.
- 52) Herfarth, H.H., Kappelman, M.D., Long, M.D., and Isaacs, K.L. (2016). Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* *22*, 224–233.
- 53) Colombel, J.-F., Sands, B.E., Rutgeerts, P., Sandborn, W., Danese, S., D’Haens, G., Panaccione, R., Loftus, E.V., Sankoh, S., Fox, I., et al. (2017). The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* *66*, 839–851.
- 54) Engel, T., Ungar, B., Yung, D.E., Ben-Horin, S., Eliakim, R., and Kopylov, U. (2018). Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohns Colitis* *12*, 245–257.
- 55) Schreiner, P., Neurath, M.F., Ng, S.C., El-Omar, E.M., Sharara, A.I., Kobayashi, T., Hisamatsu, T., Hibi, T., and Rogler, G. (2019). Mechanism-Based Treatment Strategies for IBD: Cytokines, Cell Adhesion Molecules, JAK Inhibitors, Gut Flora, and More. *Inflamm Intest Dis* *4*, 79–96.
- 56) Amiot, A., and Peyrin-Biroulet, L. (2015). Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol* *8*, 66–82.
- 57) Weisshof, R., El Jurdi, K., Zmeter, N., and Rubin, D.T. (2018). Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther* *35*, 1746–1762.
- 58) Zuo, T., and Ng, S.C. (2018). The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol* *9*, 2247.
- 59) Neumann, P.-A., and Rijcken, E. (2016). Minimally invasive surgery for inflammatory bowel disease: Review of current developments and future perspectives. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* *7*, 217–226.
- 60) Ferrari, L., Krane, M.K., and Fichera, A. (2016). Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg* *8*, 363–370.

- 61) Sartor, R.B., and Wu, G.D. (2017). Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* 152, 327-339.e4.
- 62) Ni, J., Wu, G.D., Albenberg, L., and Tomov, V.T. (2017). Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 573–584.
- 63) Khanna, S., Pardi, D.S., Aronson, S.L., Kammer, P.P., Orenstein, R., St Sauver, J.L., Harmsen, W.S., and Zinsmeister, A.R. (2012). The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 107, 89–95.
- 64) Nitzan, O., Elias, M., Chazan, B., Raz, R., and Saliba, W. (2013). *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J. Gastroenterol.* 19, 7577–7585.
- 65) Rao, K., and Higgins, P.D.R. (2016). Epidemiology, Diagnosis, and Management of *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 22, 1744–1754.
- 66) Navaneethan, U., Venkatesh, P.G., and Shen, B. (2010). *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J. Gastroenterol.* 16, 4892–4904. .
- 67) D’Aoust, J., Battat, R., and Bessissow, T. (2017). Management of inflammatory bowel disease with *Clostridium difficile* infection. *World J. Gastroenterol.* 23, 4986–5003.
- 68) Sehgal, K., Yadav, D., and Khanna, S. (2021). The interplay of *Clostridioides difficile* infection and inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 14, 17562848211020284.
- 69) Bien, J., Palagani, V., and Bozko, P. (2013). The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 6, 53–68.
- 70) Del Vecchio, L.E., Fiorani, M., Tohumcu, E., Bibbò, S., Porcari, S., Mele, M.C., Pizzoferrato, M., Gasbarrini, A., Cammarota, G., and Ianiro, G. (2022). Risk Factors, Diagnosis, and Management of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms* 10, 1315.
- 71) Sandhu, A., and Chopra, T. (2021). Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile*, safety, and pitfalls. *Therap Adv Gastroenterol* 14, 17562848211053104.
- 72) Osman, M., Budree, S., Kelly, C.R., Panchal, P., Allegretti, J.R., Kassam, Z., and OpenBiome Collaborators (2022). Effectiveness and Safety of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridioides Difficile* Infection: Results From a 5344-Patient Cohort Study. *Gastroenterology* 163, 319–322. [10.1053/j.gastro.2022.03.051](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.051).
- 73) Villanacci, V., Reggiani-Bonetti, L., Salviato, T., Leoncini, G., Cadei, M., Albarello, L., Caputo, A., Aquilano, M.C., Battista, S., and Parente, P. (2021). Histopathology of

IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica* 113, 39–53. [10.32074/1591-951X-235](https://doi.org/10.32074/1591-951X-235).

- 74) Harris, C., and Cummings, J.R.F. (2021). JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)* 60, ii45–ii51. [10.1093/rheumatology/keaa896](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa896).
- 75) Weissshof, R., Aharoni Golan, M., Sossenheimer, P.H., El Jurdi, K., Ollech, J.E., Pekow, J., Cohen, R.D., Sakuraba, A., Dalal, S., and Rubin, D.T. (2019). Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci* 64, 1945–1951. [10.1007/s10620-019-05492-y](https://doi.org/10.1007/s10620-019-05492-y).
- 76) Lamb, C.A., Kennedy, N.A., Raine, T., Hendy, P.A., Smith, P.J., Limdi, J.K., Hayee, B., Lomer, M.C.E., Parkes, G.C., Selinger, C., et al. (2019). British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 68, s1–s106. [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484).
- 77) Rodríguez, C., Romero, E., Garrido-Sanchez, L., Alcaín-Martínez, G., Andrade, R.J., Taminiou, B., Daube, G., and García-Fuentes, E. (2020). MICROBIOTA INSIGHTS IN CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gut Microbes* 12, 1725220. [10.1080/19490976.2020.1725220](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1725220).

IV. Annexes

Conventional treatment strategies for primary and recurrent CDI.

Type of CDI	Associated Signs / Symptoms	Usual Treatment(s) ²⁰
Primary CDI, non-severe	Diarrhea without signs of systemic infection, WBC <15,000 cells/mL, and serum creatinine <1.5 times the premorbid level	metronidazole 500 mg by mouth three times daily for 10–14 days OR vancomycin 125 mg by mouth three times daily for 10–14 days OR fidaxomicin 200 mg by mouth twice daily for 10 days ^a
Primary CDI, severe	Signs of systemic infection and/or WBC ≥15,000 cells/mL, or serum creatinine ≥1.5 times the premorbid level	vancomycin 125 mg by mouth three times daily for 10–14 days OR fidaxomicin 200 mg by mouth twice daily for 10 days ^a
Primary CDI, complicated	signs of systemic infection including hypotension, ileus, or megacolon	vancomycin 500 mg by mouth four times daily AND vancomycin 500 mg by rectum four times daily AND intravenous metronidazole 500 mg three times daily
Recurrent CDI	Return of symptoms with positive <i>C. difficile</i> testing within 8 weeks of onset, but after initial symptoms resolved with treatment	<u>First recurrence</u> same as initial treatment, based on severity. <u>Second recurrence</u> Start treatment based on severity, followed by a vancomycin pulsed and/or tapered regimen over six or more weeks

Annexe 1: Stratégies conventionnelles de traitement des infections à *C.difficile* (26).

	CU distale	CU étendue	MC
Légère	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	5-ASA topique et per os	Pour atteinte colique seule : sulfasalazine ou autre 5-ASA Métronicidazole ou ciprofloxacine pour maladie périnéale BUD pour maladie iléale et/ou côlon droit
Modérée	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	Corticostéroïdes per os 5-ASA topique et per os AZA ou 6-MP Anti-TNF	GCS per os AZA ou 6-MP MTX Anti-TNF
Sévère	5-ASA par voie rectale et per os GCS par voie orale ou intraveineuse CS par voie rectale	Corticostéroïdes i.v. CSA i.v. ou Infliximab i.v.	Corticostéroïdes per os ou i.v. MTX s.c. ou i.m. Infliximab i.v. ou Adalimumab s.c. ou Certolizumab s.c.
Réfractaire ou dépendante aux CS	AZA ou 6-MP ou de préférence anti-TNF ou AZA/6-MP + anti-TNF combinés	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère
Rémission	5-ASA per os ou par voie rectale AZA ou 6-MP per os	5-ASA per os AZA ou 6-MP per os	AZA ou 6-MP ou MTX
Péri-anale			Antibiotiques oraux AZA ou 6-MP Infliximab i.v. Adalimumab s.c.

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; 6-MP, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; BUD, budésonide; CSA, cyclosporine A; CS, corticostéroïdes; i.m., intra-musculaire; i.v., intra-veineuse; MTX, méthotrexate; s.c., sous-cutané; TNF, tumor necrosis factor.

Annexe 2 : Synthèse des différents formes de la maladie et du traitement médicamenteux (30 : Bernstein, C.N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Geary, R., Goh, K.-L., Hamid, S., Khan, A.G., Khalif, I., Ng, S.C., et al. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J. Clin. Gastroenterol.* 50, 803–818.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : DEBUE
Prénom : Matthieu

**Titre de la thèse : RISQUES D'INFECTIONS A *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*
DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Mots-clés : Pathologies digestive ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; Rectocolite ; Maladie de Crohn ; Rectocolite ; *Clostridioides difficile*

Résumé : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies ayant un impact croissant sur la santé publique au niveau mondial. *Clostridioides difficile* est un pathogène opportuniste du microbiote intestinal. Cette thèse a pour objet de mettre en relation les traitements utilisés pour soigner les MICI et les risques qu'ont ces patients de contracter une infection à *C.difficile* dans un contexte de dysbiose du microbiote intestinal.

Inflammatory bowel diseases have a growing impact on worldwide public health. *Clostridioides difficile* is an opportunistic pathogen of gut microbiota. The thesis aim to discuss the relationship between IBD treatment and risk for the patient to catch a *C.difficile* infection, in a gut microbiota dysbiosis context.

Membres du jury :

Président : Monsieur Benjamin BERTIN, Professeur des universités
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Assesseur(s) : Monsieur Benoît FOLIGNE, Professeur des universités
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

- Monsieur Nicolas BLONDIAUX, Biologiste Médical - Praticien Hospitalier
Laboratoire – Microbiologie, Centre Hospitalier Gustave DRON de Tourcoing
- Madame Vanessa CHEMAM, Pharmacienne d'officine