

Physiopathologie de la maladie de Crohn. Rôle du microbiote

Grégoire Bister

▶ **To cite this version:**

Grégoire Bister. Physiopathologie de la maladie de Crohn. Rôle du microbiote. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01731893

HAL Id: hal-01731893
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731893

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 octobre 2014, sur un sujet dédié à :

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN. ROLE DU MICROBIOTE.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Grégoire BISTER**

né le 8 août 1989

Membres du Jury

Président : **Mme. Chantal FINANCE, PU-PH. Faculté de Pharmacie. CHU de Brabois.**

Juges : **M. Alain LE FAOU, Professeur. Faculté de Médecine (Directeur de thèse).**
Mme. Françoise GERARD, Pharmacien titulaire.
M. Jean-Dominique DE KORWIN, PU-PH. Faculté de Médecine. CHU de Brabois.

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 octobre 2014, sur un sujet dédié à :

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN. ROLE DU MICROBIOTE.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Grégoire BISTER**

né le 8 août 1989

Membres du Jury

Président : **Mme. Chantal FINANCE, PU-PH. Faculté de Pharmacie. CHU de Brabois.**

Juges : **M. Alain LE FAOU, Professeur. Faculté de Médecine (Directeur de thèse).**
Mme. Françoise GERARD, Pharmacien titulaire.
M. Jean-Dominique DE KORWIN, PU-PH. Faculté de Médecine. CHU de Brabois.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Brigitte LEININGER-MULLER
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Chantal FINANCE
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital :	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Hygiène sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de thèse,
Madame FINANCE Chantal,
PU-PH, Faculté de Pharmacie, CHU de Brabois, Service de virologie moléculaire.
Merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce travail.
Vos conseils et votre intervention du début à la fin de ce projet m'ont permis de le mener à son terme avec le plus grand soin.
Que ce travail soit l'expression de mon plus grand respect pour vous et vos enseignements de grande qualité.

A mon directeur de thèse,
Monsieur LE FAOU Alain,
Professeur, Faculté de Médecine, CITHEFOR Faculté de Pharmacie.
Merci pour la disponibilité et l'attention sans égal que vous avez portés à mon projet, pour vos conseils éclairés et pour toute ces choses passionnantes que vous m'avez apprises.
Votre investissement et votre patience ont joué pour beaucoup à l'aboutissement de ce travail.
Qu'il soit la digne représentation de toute ma reconnaissance.

A mon juge,
Monsieur DE KORWIN Jean-Dominique,
PU-PH, Faculté de Médecine, CHU de Brabois, Service de médecine interne et immunologie clinique.
Merci d'avoir accepté de juger et d'encadrer cette thèse et d'y avoir apporté ces corrections si précieuses.
Que ce travail soit le symbole du respect et la gratitude que je porte à votre contribution.

A mon juge et mentor,
Madame GERARD Françoise,
Pharmacien titulaire en officine.
Merci de m'avoir communiqué votre respect et votre passion pour la profession, ainsi que pour tous les enseignements que vous m'avez prodigués pendant toutes ces années.
Que cette thèse soit le digne reflet du grand respect que j'ai pour vous et la pharmacienne que vous êtes.

A ma merveilleuse épouse Aurélie,
Cette réussite, c'est d'abord à toi que je la dois.

A mes parents, Bénédicte et Jean-Marie et à mes grands-parents, Sabine, Raoul, Claude et Marie,
Merci de m'avoir aidé à me construire dans l'amour et la sagesse et de m'avoir aidé à devenir celui que je suis aujourd'hui.

A mes frères et sœurs, Adeline, Jean-Baptiste, Marie-Anne, Timothé,
Merci pour votre présence exceptionnelle dans ma vie depuis toujours et encore aujourd'hui.

A mes beaux-parents, Maryse et Denis, mes beaux-frères et mes belles-sœurs,
Merci pour les joies, les rires, les bons moments et merci pour cette aide précieuse apportée durant toutes mes études. Tout cela réuni a contribué à ma réussite.

A mon parrain, Paul, et à ma marraine, Nelly,
Merci pour cette présence sans faille dans mon cœur et dans ma vie.

A ma grande famille, mes cousins, mes cousines, mes oncles, mes tantes,
Merci d'être vous et de remplir ma vie de ce petit grand quelque chose qui la fait vibrer.

A tous mes amis, Hélène, Anastasia, Morgane, Léo, Julie, Lucie, Sandra, Camille, Audrey, Rémi, Céline, Chris, Dinah, Tristan, Rebecca, Justine,
Merci pour les fous-rires et tous ces grands moments qui m'ont toujours aidé à tenir le coup.

A MONSIEUR HAMELIN-BOYER Jean-Christophe, Pharmacien titulaire, mon maître de stage,

Qui aurait pu faire partie de mon jury de thèse tant il y aurait eu sa place.
Vous êtes un grand pharmacien et un véritable modèle.

A Françoise et à Sonia, les premières pharmaciennes à m'avoir enseigné ce métier,
Merci pour vos enseignements, votre patience et votre soutien dans ma vie de tous les jours.

A mes collègues, ceux d'hier et ceux d'aujourd'hui,
Merci de me rappeler chaque fois que j'ai fait le bon choix et combien j'aime mon métier.

Et à tous les autres,
Que j'oublie de citer ici, mais qui sont bel et bien dans mon cœur.
Merci d'avoir été là.

Cette thèse vous est dédiée.

SOMMAIRE

SOMMAIRE **1**

Liste des figures **4**

Liste des tableaux **6**

Abréviations **7**

Introduction **9**

1. La maladie de Crohn **10**

1.1. Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) 10

1.2. La maladie de Crohn 11

1.2.1. Clinique 11

1.2.2. Manifestations extra-intestinales 12

1.2.3. Evolution 12

1.2.4. Complications 13

1.2.5. Les facteurs de gravité 14

1.2.6. Mortalité 14

1.3. Diagnostic paraclinique 14

1.3.1. Imagerie 14

1.3.2. Endoscopie 16

1.3.3. Anatomie pathologique 17

1.3.4. Biologie 18

1.3.5. Diagnostic différentiel 20

1.3.6. Les critère de diagnostic d'une maladie de Crohn 20

1.4. Classification 23

1.5. Traitement de la maladie de Crohn 24

1.5.1. L'acide 5-aminosalicylique (ou Mésalazine) 24

1.5.2. Les corticoïdes 25
1.5.3. Les immunosuppresseurs 26
1.5.5. Antibiothérapies 27
1.5.6. Transplantation de microbiote fécal (TMF) 28
1.5.7. Probiotiques 28
1.5.8. Régime alimentaire 29
1.5.9. Chirurgie 29
2. Epidémiologie de la maladie de Crohn 31
2.1. La maladie de Crohn dans le monde 31
2.2. La maladie de Crohn en France 34
2.3. Maladie de Crohn et population 35
2.3.1. L'âge 35
2.3.2. Le sexe 36
2.3.3. L'ethnie 36
2.4. Maladie de Crohn et génétique 37
2.4.1. Liens de parenté 37
2.4.2. Etude génomique 37
2.5. Maladie de Crohn et environnement 38
2.5.1. Le mode de vie 38
2.5.2. L'alimentation 39
2.5.3. Le tabac 40
2.5.4. Les médicaments 41
2.5.5. Les facteurs psychologiques 41
3. Physiopathologie de la maladie de Crohn 43
3.1. Les modèles animaux 43
3.2. L'évolution de la notion de Maladie de Crohn 45

3.3. Les hypothèses physiopathologiques 46
3.3.1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défensines 46
3.3.2. L'immunité non spécifique, l'inflammation 46
3.3.3. L'immunité adaptative : rôle des lymphocytes Th1/Th17 48
3.3.4. La tolérance immunitaire au sein du tube digestif 49
3.3.5. La composante génétique 52
3.3.6. Le microbiote 53
Conclusions 63
Conclusion 1 63
Conclusion 2 63
Références bibliographiques 65

Liste des figures

Figure n°1 : Ulcérations coliques au cours d'une maladie de Crohn……..……...16

Figure n°2 : Comparaison des techniques de diagnostic de la maladie de Crohn par imagerie médicale en Europe et aux USA……17

Figure n°3 : Muqueuse d'iléon terminal à aspect en pavés chez un patient atteint de Maladie de Crohn……..……17

Figure n°4 : Algorithme d'utilisation de biomarqueurs pour aider au diagnostic différentiel d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique……19

Figure n°5 : Algorithme de diagnostic d'une maladie de Crohn……22

Figure n°6 : Algorithme de prise en charge d'un patient présentant une maladie de Crohn après un échec thérapeutique ……..….30

Figure n°7 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde…...31

Figure n°8 : Evolution en 50 ans de l'incidence de la maladie de Crohn dans 7 villes dans le monde…….33

Figure n°9 : Gradient nord/sud de la maladie de Crohn en France……34

Figure n°10: Incidence de la maladie de Crohn en fonction de l'âge du diagnostic……..35

Figure n°11 : Fréquence des 3 principaux allèles des variants du gène NOD2 incriminés dans la maladie de Crohn en Belgique : comparaison de deux populations de malades hospitalisés et de donneurs de sang sains…..……38

Figure n°12 : Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales avec des recoupements entre-elles correspondant aux données actuellement disponibles……..……..45

Figure n°13 : Modèle d'inflammation chronique provoquée par un trouble inné du macrophage chez les patients atteints de maladie de Crohn……..…….47

Figure n°14 : Régulation des phénomènes inflammatoires dans la maladie de Crohn……..49

Figure n°15 : Représentation schématique des évènements physiopathologiques actuellement identifiés dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales expérimentales……51

Figure n°16 : Facteurs affectant la stabilité et la complexité du microbiote intestinal et pouvant conduire à l'apparition d'une maladie chronique intestinale…….57

Figure n°17 : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité induite par des agents pathogènes..61

Liste des tableaux

Tableau I : Différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique……...……10

Tableau II : Complications extra-intestinales les plus communes des maladies inflammatoires chroniques intestinales aux Etats-Unis et en Europe…….……12

Tableau III : Avantages et inconvénients des différentes méthodes non invasives d'Imagerie Médicale dans la maladie de Crohn……...15

Tableau IV : Critères de diagnostic chez un patient suspecté d'être atteint de maladie de Crohn……..21

Tableau V : Comparaison des classifications de Montréal et Paris dans la maladie de Crohn……..23

Tableau VI : Formes galéniques indiquées dans la maladie de Crohn et disponibles en France…….24

Tableau VII : Incidence et prévalence de la maladie de Crohn dans le monde……..32

Tableau VIII : Risque relatif de développer une maladie de Crohn pour un sujet dont un membre de la famille est atteint……...……37

Tableau IX : Associations entre maladie de Crohn et équipements sanitaires domestiques avant l'âge de 5 ans……..39

Tableau X: Lien entre maladies inflammatoires chroniques intestinales et consommation de tabac……...……40

Tableau XI : Exemples de modèles expérimentaux murins pour les études physiopathologiques de la maladie de Crohn……..…….44

Tableau XII : Principaux agents infectieux incriminés dans la maladie de Crohn……58

Abréviations

- AHAC : Anticorps Humains Antichimériques
- AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANCA : Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ASCA : Anti-*Saccharomyces Cerevisiae* Antibodies
- CARD 15 : Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15
- CEI : Complications Extra-Intestinales
- CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- FOXP3 : Forkhead Box P3
- IL : Interleukine
- IM : Intra-Musculaire
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
- MC : Maladie de Crohn
- MDP : Muramyl Dipeptide
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- NF-κB : Nuclear Factor Kappa B
- NFS : Numération de Formule Sanguine
- NOD2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2
- OR : Odds Ratio
- RCH : Rectocolite Hémorragique
- RR : Risque Relatif
- SC : Sous-Cutanée
- TLR-4 : Toll Like Receptor 4
- TNFα : Tumor Necrosis Factor α

- Teff : Lymphocytes T effecteurs
- TGF : Transforming Growth Factor
- TH : Lymphocytes T-Helper (ou lymphocytes T auxiliaires)
- TMF : Transplantation de Microbiote Fécal
- Treg : Lymphocytes T régulateurs

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux entités nosologiques : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC), d'étiologies inconnue. Ces deux maladies chroniques sont caractérisées par une réponse inflammatoire excessive, évoluant par poussées, et se manifestent cliniquement par des diarrhées chroniques, des douleurs abdominales récurrentes, une importante perte de poids et des signes systémiques comme des malaises ou de la fièvre. Si les symptômes de ces deux maladies sont proches, les territoires atteints diffèrent. La RCH est un syndrome inflammatoire limité au gros colon et au rectum. La MC est une entérite chronique, régionale, qui affecte préférentiellement l'iléon terminal, mais qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif de la bouche à l'anus.

L'incidence et la prévalence de la MC sont en constante augmentation dans le monde. Son étiologie reste inconnue, bien que des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans sa survenue et son évolution. La maladie, qui est le plus souvent diagnostiquée chez le jeune adulte, est associée à des mutations de nombreux gènes, parmi lesquels le plus important est *NOD2,* récepteur du muramyl dipeptide, constituant du peptidoglycane bactérien. Les hypothèses actuelles sur le déclenchement de la MC s'orientent vers une réaction anormale à la flore intestinale, qui surviendrait sur un terrain prédisposé.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur la physiopathologie de la MC, en insistant sur le rôle de la flore endogène bactérienne (microbiote) dans sa survenue.

1. La maladie de Crohn

1.1. Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC), sont regroupées sous l'appellation de MICI, du fait de leur symptomatologie commune, caractérisée par une évolution par poussées, entrecoupées de périodes de rémissions. Elles sont parfois difficiles à distinguer l'une de l'autre. Cependant, la localisation des territoires touchés ainsi que leur physiopathologie diffèrent (Tableau I).

Ces deux maladies ont une intensité et une sévérité croissante avec le temps. Cependant l'évolution de la MC est plus variable et plus imprévisible que celle de la RCH (Rowe et Lichtenstein, 2012).

Tableau I : Différences entre la Maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH)

	MC	RCH
Segment du tube digestif concerné	N'importe lequel de la bouche à l'anus	Uniquement le gros intestin
Atteinte rectale	1 cas sur 2	Systématique
Atteinte anale	Fréquente	Jamais
Topographie des lésions	Discontinue	Ininterrompue
Histologie	Atteinte de toute l'épaisseur du tissu intestinal Présence de granulomes	Atteinte de la muqueuse uniquement Absence de granulomes
Saignements	Fréquents	Systématiques
Sténoses	Fréquentes	Peu communes
Fistules	Fréquentes	Jamais
Perte de poids	Fréquente	Rare

1.2. La maladie de Crohn

Au cours d'une MC n'importe quelle portion de tube digestif peut être atteinte mais avec de grandes disparités selon les patients : l'iléon et le colon chez 35% des patients, seulement le côlon chez 32%, l'intestin grêle est seul concerné chez 28% et la partie haute du tube digestif (bouche, langue, œsophage, estomac et duodénum) chez 5% (Boirivant et Cossu, 2012 ; Rowe et Lichtenstein, 2012). La région la plus fréquemment atteinte est le caecum et la partie adjacente de l'iléon. L'atteinte rectale, fréquente, n'est pas systématique.

La maladie est caractérisée par une atteinte inflammatoire transmurale (dans toute l'épaisseur de la muqueuse) et discontinue du tube digestif, accompagnée de sténoses, de fistules et d'abcès de la paroi. Son diagnostic peut être difficile, en particulier pour la différencier de la RCH, quand seul le colon est touché.

Il n'existe aucune relation entre l'évolution des lésions anatomiques et l'apparition des symptômes. Les fistules et les sténoses peuvent se développer pendant des années en l'absence de manifestations cliniques, tandis qu'une iléite sans signes anatomiques peut provoquer des crampes abdominales et une asthénie (Cosnes et al, 2011).

1.2.1. Clinique

La symptomatologie fonctionnelle est peu spécifique et associe diarrhées et importantes douleurs abdominales quand la partie distale du tube digestif est touchée. Par contre, dans les atteintes hautes, ce sont surtout des nausées, des vomissements et une anorexie qui sont plutôt observées. Associés aux signes digestifs, l'existence d'une fièvre, d'une tachycardie, d'une déshydratation et d'une perte de poids sont évocateurs d'une MICI. Un teint pâle évoque une anémie. Chez le patient jeune, on peut observer un retard de croissance.

A l'examen, des atteintes anales (fissures, fistules, abcès) sont régulièrement observées. La palpation abdominale peut révéler une masse dans l'hypochondre droit.

La maladie évolue sous forme de poussées symptomatiques, entrecoupées d'intervalles asymptomatiques, les deux étant de durées variables. Cependant, chez 10 à 15% des patients, l'évolution est continue sans période de rémission (Rowe et Lichtenstein, 2012).

1.2.2. Manifestations extra-intestinales

Les complications extra-intestinales (CEI) sont communes aux MICI (Tableau II) et doivent être systématiquement recherchées. Elles surviennent chez 20 à 25% des patients. Souvent plus symptomatiques que la maladie elle-même, elles sont plus liées au traitement qu'à la pathologie (Rowe et Lichtenstein, 2012), à l'instar de l'ostéoporose survenant après une corticothérapie au long cours. Cependant, certaines de ces manifestations sont d'origine immune et les MICI sont fréquemment associées à des atteintes auto-immunes à proprement parler (Danese et al, 2005).

Les CEI concernent le plus souvent la peau, les yeux, les articulations, les voies biliaires et les poumons. La grande concordance de CEI entre parents au premier degré et frères et sœurs suggère une contribution génétique dans leur apparition (Rothfuss et al, 2006).

Tableau II : Complications extra-intestinales les plus communes des maladies chroniques intestinales aux Etats-Unis et en Europe (Larson et al, 2010)

Complication	**Prévalence**
Sclérite	18%
Uvéite	17%
Calculs biliaires (en particulier dans la MC)	13-34%
Arthrite inflammatoire	10-35%
Anémie	9-74%
Ostéoporose	2-20%

1.2.3. Evolution

En règle générale, l'atteinte du colon s'accompagne de manifestations extra-intestinales, tandis qu'une pathologie iléale peut rester latente de nombreuses années. La résolution spontanée de la maladie est exceptionnelle. Le taux de rechute dans les dix ans qui suivent le diagnostic est de 90% et la probabilité de recourir à la chirurgie au cours de ces dix années est de 38%. Cependant, 80% des patients ayant eu une rémission d'au moins un an, présentent par la suite des rémissions

prolongées. A l'inverse, si la maladie est restée active pendant plus d'un an le risque de rechute précoce est de 70% (Rowe et Lichtenstein, 2012).

La progression de la maladie est totalement imprévisible et propre à chaque individu, mais quelques facteurs, comme un jeune âge au moment du diagnostic ou une atteinte péri-anale sont de mauvais pronostic.

1.2.4. Complications

1.2.4.1. Complications intestinales

Les sténoses (rétrécissement d'une partie du tube digestif) sont fréquentes. Elles peuvent entrainer une occlusion intestinale. Quand elles sont inflammatoires, elles rétrocèdent sous traitement médical. Si la lésion est cicatricielle, l'obstacle peut être levé sous endoscopie ou par la chirurgie.

Les fistules (communication anormale entre diverses cavités de l'organisme à travers les muqueuses) peuvent être entérovésicales, entéroentériques, entéromésentériques, entérocutanées, rectovaginales et péri-anales. Ces dernières sont observées chez 90% des patients. La présence d'une masse inflammatoire de l'hypochondre droit peut entrainer une compression urétérale avec hydronéphrose.

Les colites infectieuses sont une complication fréquente avec, au premier rang, celles à *Clostridium difficile.* Les fistules entéromésentériques sont sources de péritonites.

Le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est considéré comme plus élevé chez les patients atteints de MC avec un risque relatif (RR) de 31,2 comparé à la population générale. Cependant, le risque réel reste faible, du fait de la rareté de ces cancers qui représentent moins de 5% des cancers gastro-intestinaux. Par ailleurs, aucun moyen de surveillance n'est disponible (Boirivant et Cossu, 2012). Chez un patient atteint d'une MC touchant l'intégralité du côlon, le risque de cancer du côlon est le même que celui d'un patient avec une RCH et il augmente avec la durée de la maladie (Rowe et Lichtenstein, 2012). Sa prévention nécessite au minimum une coloscopie tous les deux ans, à partir des 8 ans suivant le diagnostic.

1.2.4.2. Les complications extra-intestinales

Elles peuvent être directement liées à la maladie : atteintes articulaires (spondylarthropathies, arthrites périphériques…), oculaires (épisclérite, iridocyclite), cutanées (érythème noueux, *Pyoderma gangrenosum* …), aphtes, cholangite sclérosante primitive, lithiase biliaire, anémie. Les traitements corticoïdes prolongés sont responsables d'ostéoporose et favorisent les infections.

1.2.5. Les facteurs de gravité

Plus la maladie s'est déclarée tôt et plus son évolution est péjorative. En phase d'état les facteurs de gravité sont : la présence de lésions anales, la nécessité de recourir aux corticoïdes, la consommation de tabac et l'extension des lésions. Par contre la notion de maladie familiale et les CEI n'influent pas sur le cours de la maladie.

1.2.6. Mortalité

La mortalité est plus élevée chez les patients atteints de MC que dans la population générale avec un OR (Odds Ratio) entre 1,52 et 5. Du fait des progrès dans la prise en charge des patients, cette mortalité a nettement diminué ces 30 dernières années (Cosnes et al, 2011).

La majorité des décès sont directement imputables aux complications de la MC (malnutrition, complications postopératoires, cancers intestinaux). La consommation de tabac entraîne des risques de décès plus élevés par complication respiratoire ou cancer des voies aériennes mais ils ne sont pas directement liés à la maladie (Jess et al, 2002).

1.3. Diagnostic paraclinique

1.3.1. Imagerie

L'imagerie utilise des examens non-invasifs et oriente le diagnostic avant de pratiquer un acte invasif (endoscopie) (Rowe et Lichtenstein, 2012).

Tableau III : Avantages et inconvénients des différentes méthodes non invasives d'Imagerie Médicale dans la maladie de Crohn (d'après Herfarth, 2013)

	Avantages	Inconvénients
Radiographie (avec baryte)	• Faible coût	• Irradiation
Scanner	• Bilan rapide et complet de l'état inflammatoire et des lésions	• Pas d'informations sur la mobilité intestinale • Irradiation
IRM	• Aucune irradiation • Détection des lésions inflammatoires actives	• Pas d'information sur la mobilité intestinale (sauf si fluoroscopie associée) • Longue et coûteuse • Pas toujours disponible
Echographie	• Aucune irradiation • Simple, rapide, peu coûteuse	• Opérateur-dépendant • Absence de standardisation • Quantification de l'inflammation difficile

- La radiographie abdominale simple, qui permet de mettre en évidence la présence de lithiases biliaires ou rénales ainsi qu'une ostéopénie ou une ostéoporose. L'usage des produits de contraste (lavement baryté en double contraste, transit du grêle), permettant de visualiser l'interface pariétale, est maintenant supplanté par la tomodensitométrie et l'IRM.
- La tomodensitométrie (ou scanner) met en évidence l'atteinte intra murale de l'intestin ainsi que les abcès et les fistules. Elle permet également un bon bilan de l'état inflammatoire de l'intestin.
- L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) fournit une cartographie complète des lésions de l'intestin et une évaluation de l'activité inflammatoire.
- L'échographie permet un bilan d'extension des lésions mais ne s'utilise pas en diagnostic. Elle est peu utilisée en France à l'inverse de l'Allemagne.

1.3.2. Endoscopie

Elle est indispensable pour évaluer l'atteinte du tube digestif et réaliser des biopsies (hepatoweb.com, juin 2012). C'est un précieux outil de diagnostic. Trois techniques sont utilisées.

- **La coloscopie avec iléoscopie terminale** montre l'étendue et la sévérité des lésions basses, permet de réaliser les biopsies indispensables pour poser le diagnostic et orienter le traitement (Rowe et Lichtenstein, 2012).



Figure n°1 : Ulcérations coliques au cours d'une maladie de Crohn (hepatoweb.com, juin 2012)

- **La gastroscopie** est utilisée pour estimer l'importance des lésions hautes du tube digestif (œsophage, estomac, duodénum). Elle permet d'éliminer un ulcère gastroduodénal (hepatoweb.com, juin 2012).

- **L'entéroscopie par vidéocapsule** (caméra miniature qui, après ingestion, chemine dans le tube digestif) fournit, grâce à des capteurs placés sur l'abdomen du patient, des images en continu tout au long du parcours de la capsule dans l'intestin. Cet examen est utilisé en cas de saignements digestifs dont l'origine n'a pu être déterminée par endoscopie. Il permet également de visualiser des lésions de petite taille du type ulcères ou fissures (Rowe et Lichtenstein, 2012).

- **L'entéroscopie par double-ballonnet** est utilisée en dernier ressort, lorsque les autres examens n'ont pas permis de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn. Elle consiste en l'utilisation d'un tube flexible, contenant l'entéroscope, encadré par un ballonnet à pression contrôlable à chaque extrémité. Les ballonnets permettent la progression de l'entéroscope de manière lente et minutieuse (fmcgastro.org, juin 2006)

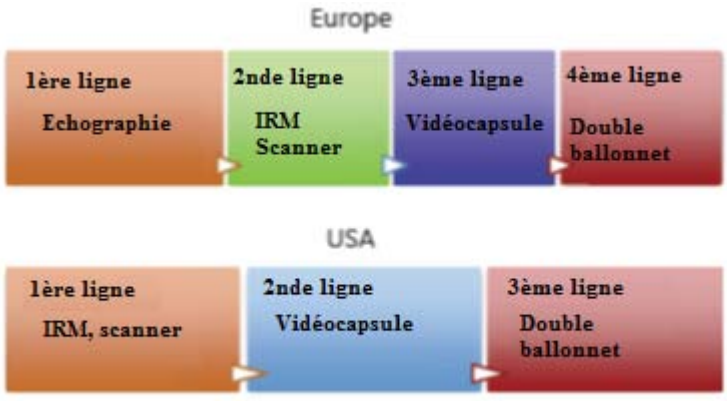


Figure n°2 : Comparaison des techniques de diagnostic de la maladie de Crohn par imagerie médicale en Europe et aux USA (D'après Herfarth, 2013)

1.3.3. Anatomie pathologique

1.3.3.1. Macroscopie

Le segment intestinal atteint présente, dans les cas typiques, un épaississement de la paroi, qui est œdématiée, avec une hyperplasie du tissu adipeux sous muqueux. Les zones de rétrécissement de la lumière intestinale sont de longueur variable (Cazals-Hatem, 2009).



Figure n°3 : Muqueuse d'iléon terminal à aspect en pavés chez un patient atteint de maladie de Crohn (Rowe et Lichtenstein, 2012)

La présence d'ulcères, de fissures et de crevasses, séparant des zones d'épithélium moins atteints, donne un aspect en pavé de la muqueuse. Des « pseudopolypes » (ou polypes inflammatoires) peuvent être très importants. Des ulcères et des fissures verticales sont fréquents et ces dernières aident à différencier MC et RCH.

1.3.3.2. Histopathologie

Les lésions sont dispersées, et les images les plus fréquentes sont :

- Des zones d'inflammation avec accumulation de plasmocytes et de lymphocytes au sein de la « lamina propria »,
- La présence de polynucléaires dans les cryptes,
- Des ulcérations, des abcès,
- Des fissures verticales, parfois longitudinales,
- Des fistules, des granulomes.

L'inflammation peut gagner toute l'épaisseur de la muqueuse avec présence d'agrégats de lymphocytes (Rowe et Lichtenstein, 2012). La présence de muqueuse saine au milieu de plages de lésions est caractéristique de la MC. La présence de néoplasies intraépithéliales doit être notée et classée en bas grade ou haut grade.

La RCH se distingue de la MC par la présence de lésions continues, mais aussi l'absence de granulome et de fissures et le caractère superficiel des lésions, qui sont limitées au gros colon et la partie adjacente de l'iléon.

L'anatomie pathologique peut aussi connaitre des difficultés diagnostiques. En effet, la différence entre RCH et MC peut ne pas être évidente et les colites infectieuses à *Mycobacterium tuberculosis* ou à Yersinia peuvent se traduire par des lésions peu différentes de celles de la MC.

1.3.4. Biologie

Il n'existe aucun test diagnostique spécifique de la MC. Les examens de laboratoire permettent d'éliminer les autres causes des symptômes observés comme les colites infectieuses par la coproculture. *Clostridium difficile* doit être systématiquement recherché en cas de signes digestifs (Boirivant et Cossu, 2012).

Un bilan hématologique complet permet d'évaluer l'intensité de l'anémie, et l'importance du syndrome inflammatoire : dosage de la protéine C-réactive, vitesse de sédimentation des

érythrocytes. Le statut nutritionnel peut également être évalué (dosage de la vitamine B12, des folates, de l'albumine et de la transferrine). Le dosage de la calprotectine fécale est maintenant proposé pour rechercher de manière non invasive la présence d'une inflammation intestinale. Le laboratoire permet ainsi le suivi du patient.

Des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont fréquemment présents dans le sérum de patients atteints de MC. Par contre les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), présents au cours de plusieurs maladies auto-immunes (vascularites à ANCA), sont plus fréquents en cas de RCH (pANCA) que de MC. Ces marqueurs peuvent être utilisés pour le suivi des patients et la réponse au traitement (Rowe et Lichtenstein, 2012).

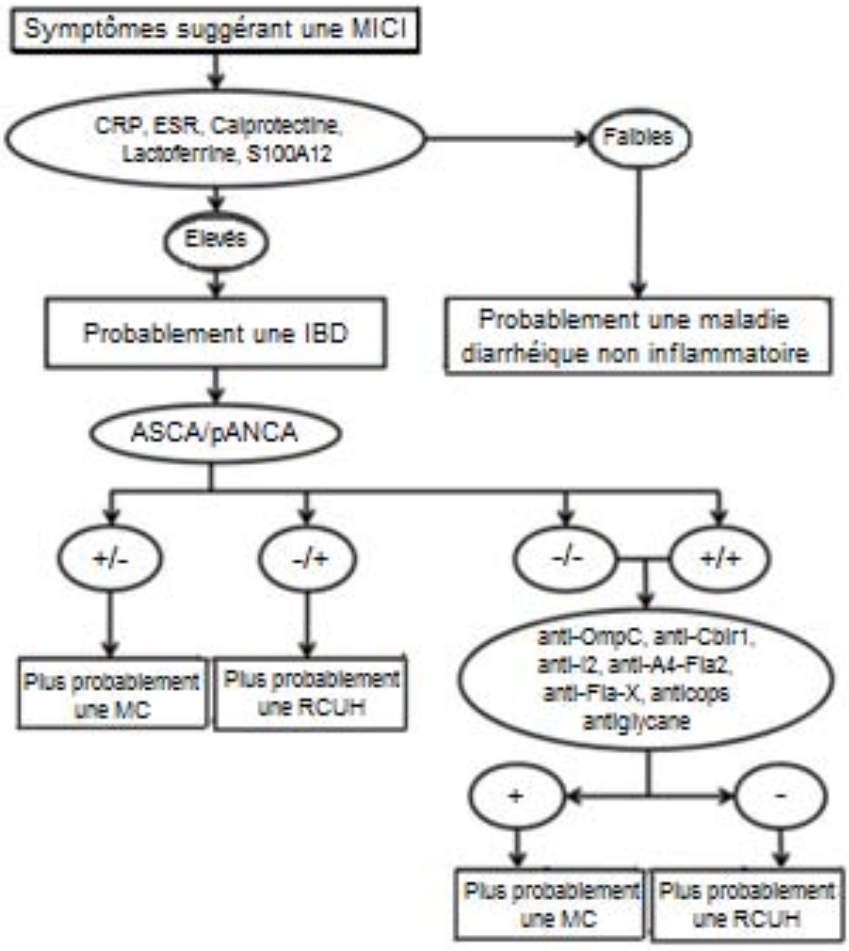


Figure n°4 : Algorithme d'utilisation de biomarqueurs pour aider au diagnostic différentiel d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique (Iskandar et Ciorba, 2012)

1.3.5. Diagnostic différentiel

1.3.5.1. La rectocolite hémorragique

Cette pathologie, principale source de confusion dans le diagnostic d'une MC, est limitée au côlon. Si un diagnostic précis ne peut être apporté (ce qui concerne jusqu'à 15% des patients), on parlera de colite indéterminée.

1.3.5.2. Les colites infectieuses

Des infections intestinales bactériennes (yersinioses, shigelloses) et parasitaires (amibiases) peuvent se traduire par des symptômes très proches de la MC. Les colites à *Clostridium difficil*e, qui peuvent mimer une MC, en complique l'évolution. Ces colites infectieuses se traduisent par une inflammation intestinale, accompagnée de diarrhées parfois sanglantes.

Cependant, une coproculture et, éventuellement, une biopsie permettent facilement d'exclure de telles infections (Boirivant et Cossu, 2012).

1.3.5.3. La tuberculose intestinale

Une tuberculose colique intestinale avec présence de Bacille de Koch, en l'absence d'autre localisation, peut évoquer une MC, d'autant plus que la localisation est souvent iléo-caecale. Cette pathologie provoque fièvre, anorexie, asthénie et douleurs abdominales accompagnées de violentes diarrhées, tableau clinique très proche de celui de la MC. Le diagnostic de tuberculose digestive, curable par les traitements antituberculeux, doit être éliminé avant de poser celui de MC (Nozières et al, 2008).

1.3.6. Les critère de diagnostic d'une maladie de Crohn

Le diagnostic de la MC repose sur un faisceau d'arguments : historiques personnelle et familiale, clinique, biologique, de l'imagerie, endoscopique et histologiques.

La fièvre, la tachycardie, la déshydratation, la perte de poids, une anémie sont autant de signes qui doivent faire penser à une MC quand ils accompagnent les symptômes intestinaux classiques.

Tableau IV : Critères de diagnostic chez un patient suspecté d'être atteint de maladie de Crohn (D'après Baugmart et Sandborn, 2012)

Historique	Début des symptômes Sang et/ou mucus dans les selles Crampes intestinales Incontinence intestinale/diarrhées nocturnes Voyage et mode d'alimentation récent Infection intestinale ou gastroentérite récente Utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) Tabagisme actif/passif Historique familial de maladie inflammatoire chronique intestinale Recherche de symptômes extra-intestinaux
Examen médical	Fréquence cardiaque, tension artérielle Poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) Examen clinique complet Recherche de fistules péri-anales Toucher rectal
Laboratoire	Electrolytes, azote uréique sanguin, créatinine, NFS, VS Fonction hépatique, bilirubine Transferrine, ferritine, vitamines B12 et B9 Bandelettes urinaires Inflammation : Protéine C-réactive, calprotectine fécale Coproculture (*Clostridium difficile*)
Endoscopie	Iléoscopie (inflammation, lésions, aspect de pavé, ulcères, fissures, sténoses, fistules) Oesophagogastroduodenoscopie et biopsies quand les symptômes se manifestent dans la partie supérieure du tube digestif. Entéroscopie par vidéocaspule : si l'iléon terminal ne peut pas être intubé ou si les autres techniques d'imagerie se révèlent négatives
Histopathologie	Au moins deux biopsies sur 5 segments d'intestins dont l'iléon : Lésions muqueuses, inflammation, granulomes
Imagerie	IRM Tomodensitométrie à la recherché de fistules et d'abcès Scanner ou IRM à la recherche de manifestations extra-intestinales Cholangiopancréatographie en cas de suspicion de cholangite sclérosante.
Consultations spécialisées selon les atteintes	Chirurgie Rhumatologie Dermatologie Ophtalmologie Urologie Gynécologie (en cas de fistules rectovaginales)

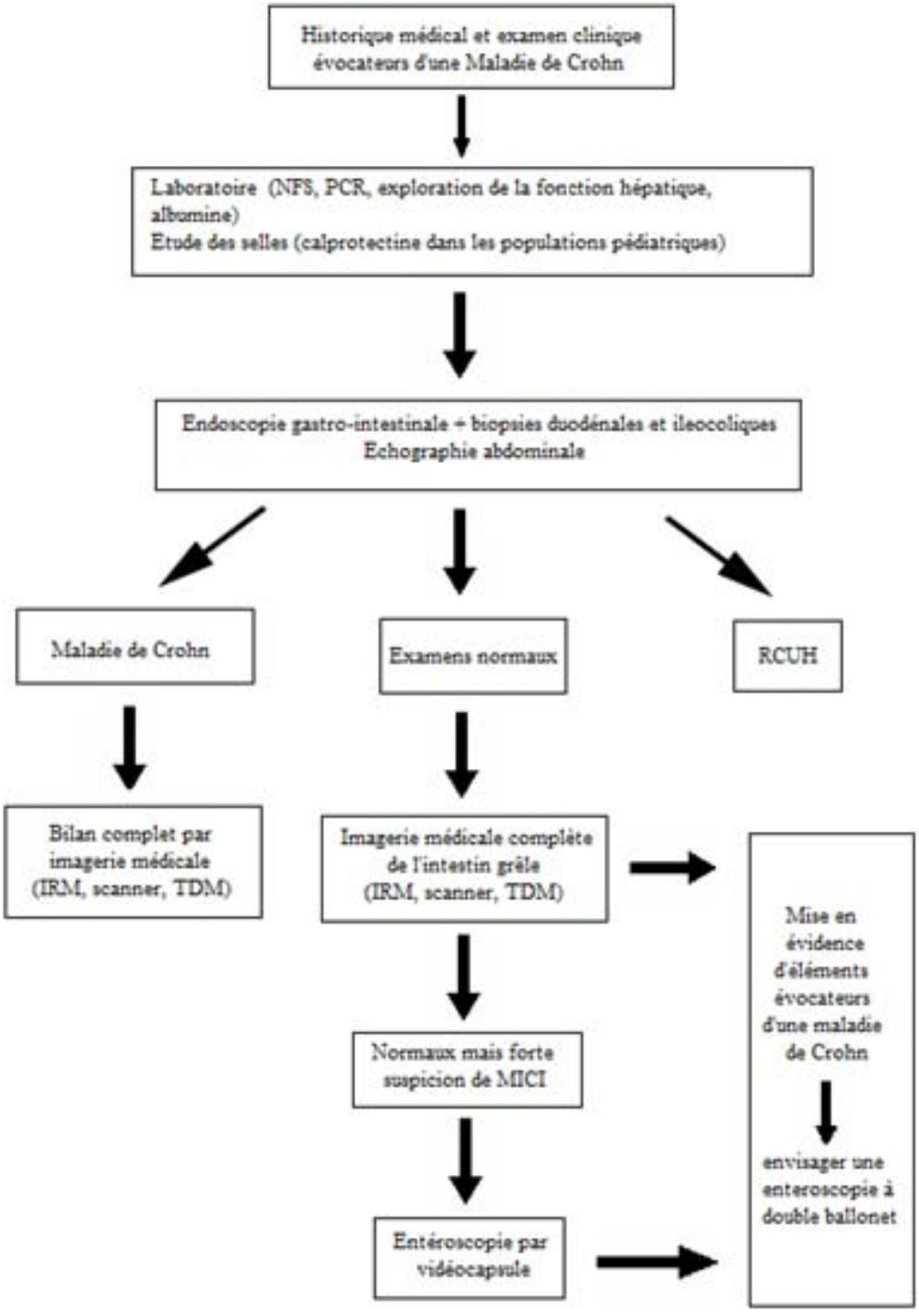


Figure n°5 : Algorithme de diagnostic d'une maladie de Crohn (D'après Herfarth, 2013)

1.4. Classification

La classification de la MC est potentiellement un précieux outil d'aide au suivi du patient malade, notamment en termes d'évolution de la pathologie mais surtout en ce qui concerne le choix d'un traitement adapté. Cependant, elle reste un domaine complexe dans la mesure où il n'existe pas de consensus international et que chaque clinicien a tendance à se référer à une classification différente.

En 2005, au congrès mondial de Gastroentérologie, a été présentée la classification de Montréal. Cependant, elle a fait l'objet de nombreux débats et discussions et n'a pas été adoptée par tous les praticiens, beaucoup lui préférant la classification de Vienne ou de Paris.

Tableau V : Comparaison des classifications de Montréal et Paris dans la maladie de Crohn (d'après Laass et al, 2014).

	Classification de Montréal	Classification de Paris
Age au diagnostic (A)	A1 : avant 17 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : après 40 ans	A1 : avant 10 ans A1b : entre 10 et 16 ans A2 : entre 17 et 40 ans A3 : après 40 ans
Localisation (L)	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4 : tractus gastro-intestinal (GI) supérieur. L4 n'est pas exclusif et peut être ajouté à L1-L3	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléocolique L4a : tractus GI supérieur proximal au ligament de Treitz L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon
Phénotype (B et p)	B1 : non sténosant, non fistulisant B2 : sténosant B3 : fistulisant p : atteinte péri-anale. Peut être ajouté à B1-B3 si atteinte péri-anale concomitante	B1 : non sténosant, non fistulisant B2 : sténosant B3 : fistulisant B2B3 : à la fois sténosant et pénétrant, soit en même temps soit à des moments différents p : atteinte périanale
Croissance (jeune)	-	G0 : pas de retard de croissance G1 : retard de croissance

Le quatrième duodénum se joint au jéjunum au niveau de l'angle de Treitz, angle qui résulte de la fixation haute de la jonction duodéno-jéjunale par le ligament de Treitz au pilier diaphragmatique droit. Le ligament de Treitz, ou muscle suspenseur du duodénum, marque la division formelle entre la première et la seconde partie de l'intestin grêle, à savoir le duodénum et le jéjunum.

1.5. Traitement de la maladie de Crohn

L'étiologie de la MC restant, à ce jour, inconnue et les mécanismes d'entretien des lésions et de survenue des poussées sujets d'hypothèses variées, les traitements proposés sont tous symptomatiques, visant avant tout à diminuer la fréquence et l'intensité des poussées et ne sont aucunement curatifs. Malgré les nombreux médicaments disponibles, les crises sont parfois difficiles à maîtriser et la chirurgie s'avère souvent nécessaire pour lever une occlusion. Le but du traitement est donc de maintenir une qualité de vie aussi proche que possible de la normale.

Le choix du traitement va dépendre de la localisation des lésions, de l'intensité des symptômes, de la présence éventuelle de complications et de manifestations extra-intestinales, mais aussi de la tolérance du patient aux traitements. Il faut arriver à un rapport bénéfice-risque optimal (Boirivant et Cossu, 2012).

1.5.1. L'acide 5-aminosalicylique (ou Mésalazine)

Utilisé per os, sous forme de comprimés gastrorésistants, son absorption intestinale est limitée et il agit directement sur la muqueuse (Tableau VI). Du fait de sa bonne tolérance et de sa faible toxicité, il est utilisé en première intention et comme traitement d'entretien, dans les formes modérées de la maladie (Boirivant et Cossu, 2012).

Cependant, l'activité de la mésalazine est remise en question et il est, de fait, principalement recommandé dans la prévention des rechutes après intervention chirurgicale (Rowe et Lichtenstein, 2012).

Tableau VI : Formes galéniques indiquées dans la maladie de Crohn et disponibles en France (D'après Dorosz, édition 2014)

DCI	Spécialité	Formes
Mésalazine	FIVASA®	Comprimés à 400 et 800mg
Mésalazine	PENTASA®	Comprimés à 500mg, 1g Granulés 1g, 2g
Mésalazine	ROWASA®	Comprimés à 250 et 500mg

DCI : Dénomination commune internationale.

Les autres dérivés aminosalicylés (Sulfasalazine) n'ont pas d'AMM dans la maladie de Crohn. Leur efficacité reste discutée.

1.5.2. Les corticoïdes

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans le traitement d'induction de rémission des poussées, ainsi que dans le maintien des rémissions. Bétaméthasone (BETNESOL®), dexaméthasone (DECTANCYL®), méthylprednisolone (MEDROL®), prednisolone (SOLUPRED®), prednisone (CORTANCYL®) sont utilisés par voie orale à raison de ½ à 1 mg/kg par jour per os pendant plusieurs semaines, suivi d'un arrêt à dose dégressive quand une amélioration est observée. La diminution ne doit pas être brutale pour éviter une rechute de la maladie (corticodépendance) ou un syndrome de sevrage des corticoïdes.

Le Budésonide (ENTOCORT®, MIKICORT®) est un corticoïde oral à action locale. Il est présenté sous forme de gélules gastrorésistantes dosées à 3 mg. Il diffuse faiblement dans la circulation sanguine, ce qui limite ses effets indésirables. Il est indiqué dans le traitement des poussées légères et modérées touchant l'iléon (dernier segment de l'intestin) et le côlon ascendant à raison de 9 mg par jour.

Des traitements locaux sont indiqués dans les atteintes coliques gauches ou rectales. De la bétaméthasone (BETNESOL®, solution rectale) ou de l'hydrocortisone (COLOFOAM®, mousse rectale) sont indiqués à raison d'une application par jour. Mais ces traitements doivent être courts (moins de deux semaines) du fait d'un risque d'absorption du corticoïde par la muqueuse lésée (Rowe et Lichtenstein, 2012).

Les effets secondaires des corticoïdes administrés au long cours sont nombreux : troubles hydroélectrolytiques, endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing, diabète, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire), musculosquelettiques (ostéoporose, atrophie cutanée, amyotrophie, ostéonécrose de la tête fémorale), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome). Ils sont contre-indiqués dans les états psychotiques non contrôlés. Une surveillance particulière est nécessaire en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal et de traitement concomitant par anticoagulants ou antidiabétiques en raison d'interactions possibles. Leur prescription peut s'accompagner de régime diététique adapté.

1.5.3. Les immunosuppresseurs

Leur utilisation est parfaitement justifiée dans la MC qui est associée à une activation excessive du système immunitaire. Cependant leur action étant longue à se mettre en place (2 à 3 mois), ils ne sont pas indiqués pour le traitement des poussées mais seulement pour un traitement de fond et le maintien des rémissions. Ils sont couramment utilisés en cas de corticorésistance ou de résistance aux salicylés (Rowe et Lichtenstein, 2012).

1.5.3.1. Azathioprine (IMUREL®)

L'azathioprine, qui agit par son métabolite actif, la 6-mercaptopurine, est utilisé pour le traitement de patients réfractaires ou dépendants aux traitements par corticoïdes, à raison de 2 à 2,5 mg/kg/j pour IMUREL®. La 6-mercaptopurine (PURINETHOL®) n'a pas d'AMM malgré son efficacité pour le traitement de la maladie de Crohn.

Les effets indésirables de l'azathioprine sont graves, fréquents et dose-dépendants. Ils sont hématologiques avec un risque de thrombopénie, de leucopénie et de myélosuppression, nécessitant un suivi rigoureux de la Numération de Formule Sanguine (NFS) (Engel et Neurath, 2010). Les autres effets indésirables sont principalement gastro-intestinaux (nausées, pancréatite, hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique). Ils sont tous réversibles à l'arrêt du traitement. Comme avec tout traitement immunosuppresseurs, le risque d'infections est accru.

1.5.3.2. Méthotrexate

Il est administré pour le traitement de la MC hors AMM, par voie SC ou IM, à la dose de 25 mg par semaine. De l'acide folique est prescrit en parallèle pour diminuer sa toxicité. Cette toxicité est très importante, surtout hématologique. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte et doit être prescrit avec une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

1.5.4. Les anti-TNFα

Les anticorps monoclonaux anti TNFα (tumor necrosis factor alpha), se lient à cette cytokine proinflammatoire pour en limiter l'action (Engel et Neurath, 2010). Ils sont utilisés dans la MC active, fistulisée ou en remplacement d'un traitement corticoïde ou immunosuppresseur inefficace ou mal toléré. La tuberculose évolutive et toute autre infection sévère sont des contre-indications à leur utilisation (Engel et Neurath, 2010). Ce traitement entraîne un risque plus élevé

de survenue de tumeurs malignes (cutanées, hématologiques…) et bénignes ainsi que d'infections graves.

1.5.4.1. Infliximab (REMICADE®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 (humain-murin) qui se fixe au TNFα, qu'il soit sous forme soluble ou membranaire et inhibe sa bioactivité. Il déclenche aussi une réponse cytotoxique vis-à-vis de cellules exprimant le TNFα membranaire Il est administré en perfusion intraveineuse, en traitement d'attaque, à raison de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Une fois la rémission obtenue, le traitement d'entretien consiste en l'administration de la même dose toutes les 8 semaines (Rowe et Lichtenstein, 2012). Il est indiqué en remplacement d'un traitement inefficace ou mal toléré ou pour le traitement d'une MC fistulisée. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

L'immunisation contre l'infliximab entraine une perte d'activité. Des réactions anaphylactiques sont possibles.

1.5.4.2. Adalimumab (HUMIRA®)

C'est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se fixe au TNFα. Il est administré par voie sous-cutanée, présenté en stylo ou seringue préremplis. Il peut être prescrit aux patients allergiques à l'infliximab ou ayant développé des anticorps humains antichimériques (AHAC) contre l'infliximab (Grosmann et Mamula, 2012). Il est utilisé en deuxième intention chez les enfants et les adolescents de plus de 6 ans. Sa prescription est hospitalière mais il peut être délivré en officine de ville.

Chez l'adulte, après un traitement d'induction hebdomadaire (jusqu'à 160 mg), la dose d'entretien est de 40 mg toutes les deux semaines (Rowe et Lichtenstein, 2012). Chez l'enfant jusqu'à 12 ans la dose est de 24 mg par m^2 de surface corporelle.

1.5.5. Antibiothérapies

Les antibiotiques sont prescrits en cas de complications, atteintes anales, fistulisations ou masses abdominales inflammatoires. Ils n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie. Le métronidazole (FLAGYL®) et la ciprofloxacine (CIFLOX®) sont les plus utilisés chez les

patients atteints de MC. Ils doivent être prescrits précautionneusement pour prévenir la survenue d'une diarrhée pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* (Rowe et Lichtenstein, 2012).

1.5.6. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

Utilisée avec succès dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*, cette pratique est encore peu répandue en France mais se développe fortement outre-Atlantique. Elle consiste en l'administration par sonde nasogastrique (voie supérieure) ou par lavement (voie inférieure) d'une suspension fécale préparée grâce aux selles d'un donneur sain. Elle repose sur l'hypothèse de l'existence d'un déséquilibre du microbiote, appelé dysbiose, dans certaines maladies. Cette dysbiose pourrait être corrigée par la TMF à partir d'un donneur sain (Barbut et al, 2014).

Son utilité dans la MC n'est pas encore démontrée et reste pour l'heure anecdotique, mais de nombreuses études mettent en avant une efficacité potentielle de ce type d'intervention (Anderson et al. 2012). Plusieurs protocoles sont à l'étude, notamment en France, où des essais cliniques ont été demandés pour la MC. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a constitué un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) appelé « Transplantation de microbiote fécal », et vient d'émettre les premières recommandations pour la réalisation des TMF, axées principalement sur la minimisation du risque associé à la transplantation de microbiote fécal dans le cadre de la recherche biomédicale (ansm.santé.fr, mars 2014).

1.5.7. Probiotiques

A l'instar de la TMF, les probiotiques sont utilisés dans le but de remanier la flore intestinale en lui apportant des micro-organismes non pathogènes et protecteurs (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus helveticus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*).

Il en existe un très grand nombre, sous forme de gélules, de sachets ou de suspension et commercialisés par divers laboratoires (LACTIBIANE IKI®, BIOTIC P10®).

Bien que leur efficacité ne soit pas démontrée scientifiquement, ils n'en demeurent pas moins inoffensifs et sont jugés réellement utiles pour un grand nombre de patients, notamment en terme de réduction de fréquence et d'intensité des crises.

1.5.8. Régime alimentaire

L'apport de l'alimentation dans le déroulement de la MC est encore assez méconnu. Cependant, certains aliments semblent jouer un rôle protecteur, tels que les fibres végétales ou le poisson. A l'inverse, la viande rouge et le sucre sont considérés comme potentiellement responsables de crises plus intenses et plus fréquentes et sont à éviter.

Certains médecins essayent de mettre en place un régime adapté avec l'aide du patient pour contrôler et prévenir les crises. Cependant, aucun consensus n'a été établi et il est conseillé à chaque patient d'identifier et établir lui-même les aliments qui semblent jouer un rôle protecteur ou délétère dans son propre cas, afin de trouver le régime qui lui convient le mieux (Andersen et al, 2012).

1.5.9. Chirurgie

Le traitement chirurgical est utilisé en cas de complications, pour lever un obstacle (sténose, occlusion) ou en cas de fistulisation. Une sténose peut être levée sous endoscopie. Cela n'a cependant aucun effet curatif (Rowe et Lichtenstein, 2011).

La cicatrice après résection de la zone atteinte peut donner lieu à des récidives, en particulier des fistulisations. On estime que 10 ans après le diagnostic de MC, un patient sur deux a subi au moins une intervention chirurgicale.

1.5.10. Principe de conduite du traitement

En l'absence de guérison, le traitement reste empirique bien que de plus en plus sophistiqué. Le but est d'assurer un confort au malade en limitant la survenue de poussée et en diminuant les symptômes, afin d'éviter le recours à la chirurgie et la survenue d'effets indésirables.
Le traitement sera fonction des données cliniques et paracliniques, une fois le bilan de la maladie fait, son histoire connue et les conseils hygiéno-diététiques donnés. Un échec thérapeutique doit entraîner un bilan avant de modifier le traitement (Figure n°6).

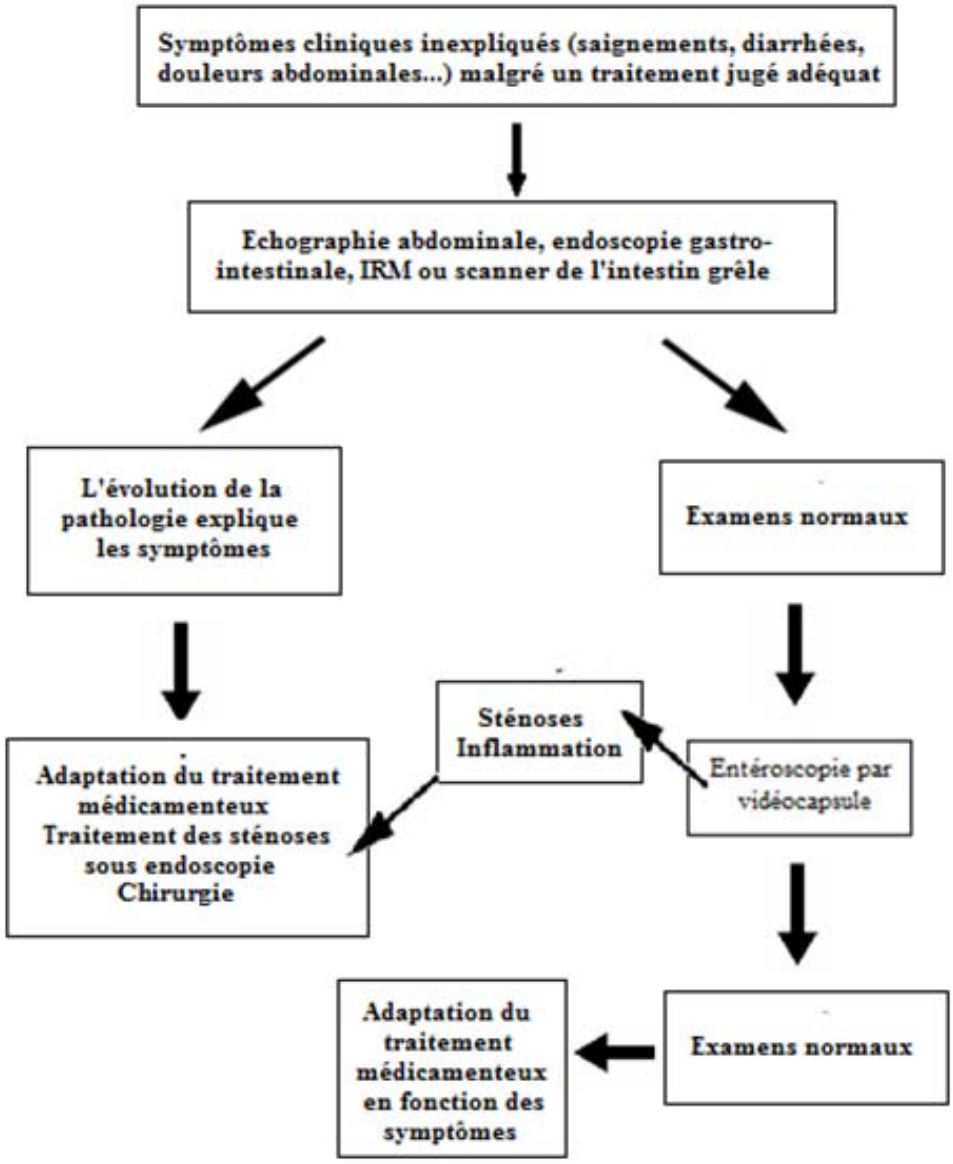


Figure n°6 : Algorithme de prise en charge d'un patient présentant une maladie de Crohn après un échec thérapeutique (D'après Herfarth, 2013)

2. Epidémiologie de la maladie de Crohn

L'étiologie de la MC reste inconnue. Cependant les études épidémiologiques ont apporté une connaissance des facteurs de risques, tant sur le plan de l'individu que sur celui de son environnement, qui ont permis de mieux comprendre la survenue de la maladie et de ses poussées, sans toutefois pouvoir en expliquer complètement les mécanismes.

2.1. La maladie de Crohn dans le monde

Les incidences les plus élevées de MC sont observées en Europe occidentale et nordique, en Amérique du Nord et en Nouvelle-Zélande (Cosnes *et al*, 2011) (Figure n°7). En Europe elle est estimée à 3,9-7 cas pour 100 000 habitants (Boirivant et Cossu, 2012) ce qui correspond à 23 000 à 41 000 nouveaux cas de MC par an pour l'ensemble de l'Europe (Edward et Loftus, 2004)

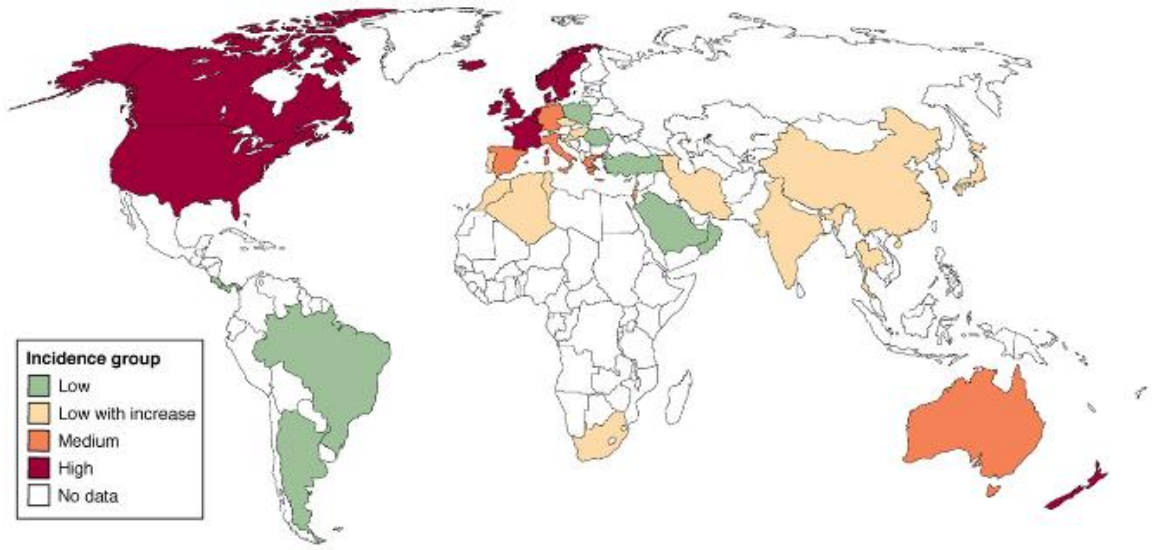


Figure n°7 : Incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le monde (Cosnes et al, 2011)

L'incidence de la MC montre donc de grandes disparités selon les pays (Figure n°7), mais elle évolue dans le temps. Ainsi une augmentation de son incidence est observée depuis 50 ans (Figure n°8) et dans presque toutes les régions du globe (Tableau VI). Cette augmentation a touché les pays occidentaux, mais aussi des pays où, il y a encore 15 ans, la maladie était peu

répandue comme la Corée du Sud, la Chine, l'Inde, l'Iran, l'Afrique du Nord ou encore la Thaïlande et le Japon (Tableau VI).

Au début des années 2000, l'incidence annuelle était de 1,3 pour 100 000 habitants en Corée du Sud contre 6,6 en Allemagne (Tableau VI). Par contre des pays comme le Brésil, la Turquie et la Pologne restent peu touchés (Cosnes et al, 2011).

Tableau VII : Incidence et prévalence de la maladie de Crohn dans le monde (Cosnes et al, 2011)

Country	Dates of studies (references)	Incidence (/10^5)	Prevalence (/10^5)
Japan	1974	0.08	5.8
	1991	0.5	21.2
	2005		
South Korea	1986–1990	0.5	11.2
	2001–2005	1.3	
Romania	2002–2003	0.5	8.3
Croatia	1980–1989	0.7	
Zagreb	2000–2004	7.0	
Primorsko-Goranska			
Czech Republic	1999	1.5	
South Africa	1980–1984	2.6 (White)	
		1.8 (Colored)	
		0.3 (Black)	
Spain	1981–1988	1.6	19.8
Navarra	2001–2003	5.9	
Northern Spain	2000–2002	7.5	
French West Indies	1997–1999	1.9	
Hungary	1977	0.4	52.9
	2001	4.7	
Italy (8 cities)	1989–1992	2.3	40.0
Italy (Florence)	1978	1.9	
	1992	3.4	
Finland (Helsinki)	1985	3.0	
Greece (Crete)	1990–1994	3.3	
Northern Greece	1983–2005	0.9	
12 Southern European cities[a]	1991–1993	3.6	
Olmsted County, Minnesota	1940–1993	5.8	133
	1990–2000	7.9	174
Denmark	1979–1987	4.1	54
Copenhagen County	2003–2005	8.6	151
North Jutland	1978–1982	4.1[b]; 3.21	
	1998–2002	10.7[b]; 8.5	
Sweden			
Orebro	1983–1987	6.7	146
Stockholm	1955–1989	4.6	
Stockholm	1990–2001	8.3	
South Norway	1990–1993	5.8	
Wales (Cardiff)	1986–1990	5.6	
	1996–2005	6.6	
8 North European cities[a]	1991–1993	6.3	
Northern France	1988–2005	6.3	
Germany	2004–2006	6.6	
Canada			
Alberta	1977–1981	10	44.4
Manitoba	1989–1994	14.6	198.5
British Colombia	1998–2000	8.8	161
Nova Scotia	1998–2000	20.2	319
United Kingdom (Derby)	1951	0.7	
	1985	6.7	
New Zealand (Canterbury)	2004–2005	16.5	155.2

NOTE. Colored refers to persons of a mixed origin.
[a]Multicenter European study that included 8 northern and 12 southern areas.
[b]Women; men.

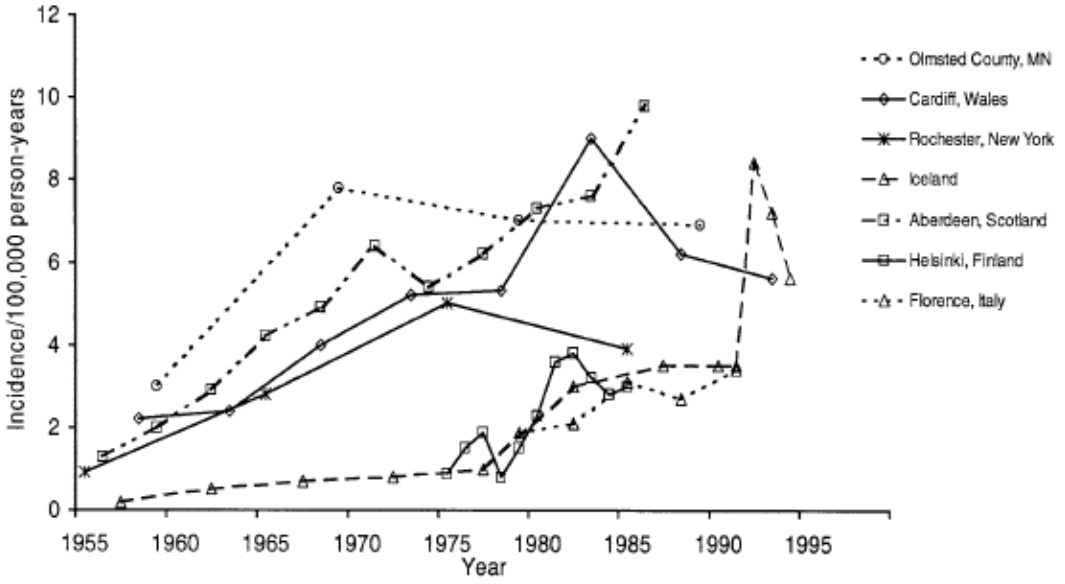


Figure n°8 : Evolution en 50 ans de l'incidence de la maladie de Crohn dans 7 villes dans le monde (Cosnes et al, 2011)

La prévalence de la MC est moins étudiée que son incidence. En Europe, elle varie de 8 à 214 cas pour 100 000 individus correspondant à environ 1 M de personnes atteintes, mais avec de grandes disparités selon les pays (Tableau VI). En Amérique du Nord, environ 500 000 personnes étaient touchées par la MC, il y a un peu plus de dix ans (Loftus *et al*, 2002).

Cependant, l'étude de la prévalence est intéressante et apporte quelques éléments de réponse sur l'origine de la maladie. En effet, deux éléments importants sont à considérer.

D'une part, on observe que les populations ayant migré depuis des pays peu touchés vers les pays à haute incidence sont beaucoup plus concernées par la pathologie que celles de leur pays d'origine. D'autre part, la prévalence de la MC dans certains pays a nettement augmenté depuis quelques décennies. Au Japon, elle s'est ainsi vue multipliée par 4. Cette évolution en l'espace d'à peine deux générations est beaucoup trop rapide pour être expliquée par la seule génétique ou par une amélioration des outils de diagnostic. Par contre, le Japon est entré dans l'ère industrielle à la fin du 19^{e} siècle.

Il est donc vraisemblable que cette rapide augmentation d'incidence de la MC est avant tout liée au mode de vie, mais peut-être aussi à des facteurs environnementaux émergents depuis une cinquantaine d'années.

2.2. La maladie de Crohn en France

La France présente une incidence plus élevée de MC que la plupart des pays d'Europe (8,2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants). La prévalence de la MC est estimée à 100 cas pour 100 000 habitants, soit un total d'environ 65 000 personnes atteintes en France.

On remarque par ailleurs l'existence d'un gradient Nord-Sud avec une incidence plus élevée dans le tiers Nord de la France (figure n°9), sans que l'on puisse pour le moment y apporter d'explications (hepatoweb.com).

Dans le Nord-Ouest de la France, l'incidence de la maladie a augmenté de 30% entre 1987 à 2008, passant de 5,3 à 7,6 cas pour 100 000 habitants, avec un pic particulièrement marqué pour la tranche d'âge 10-19 ans (augmentation de 100%, passant de 6,5 à 12,9 pour 100 000 habitants).

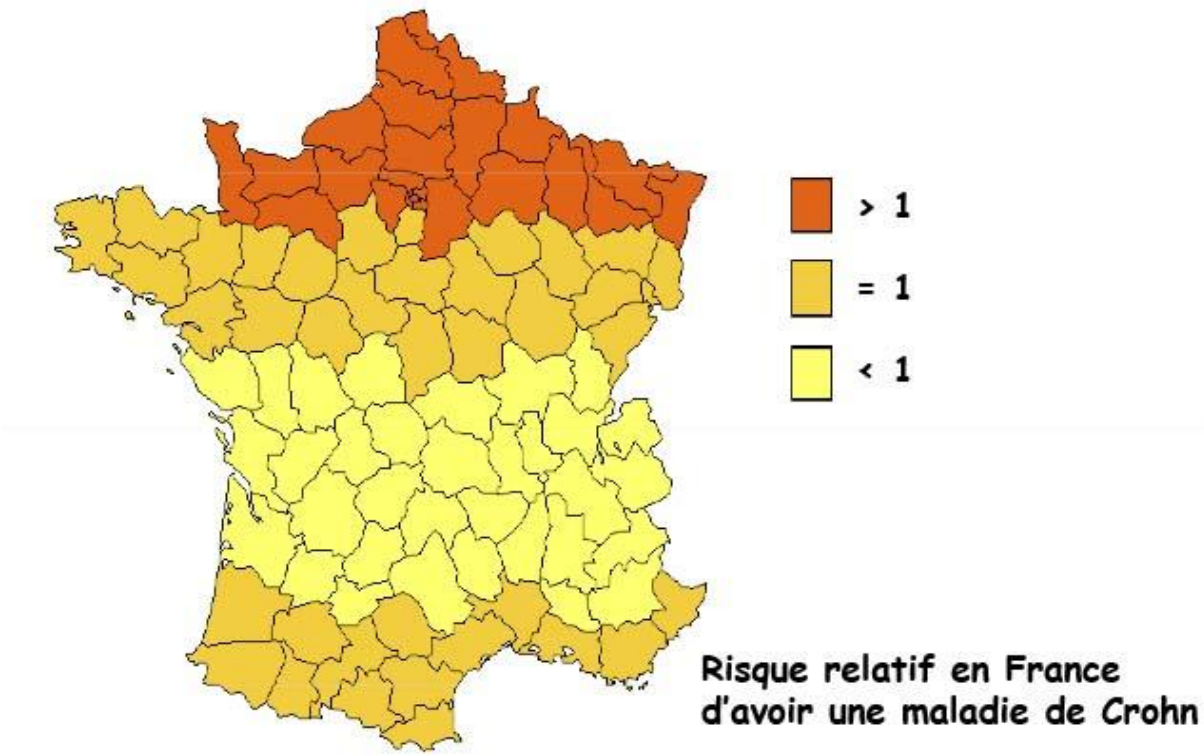


Figure n°9 : Gradient nord/sud de la maladie de Crohn en France (hepatoweb.com)

2.3. Maladie de Crohn et population

2.3.1. L'âge

Dans la majeure partie de la population, la MC est diagnostiquée entre 20 et 30 ans. Cependant les cas chez l'enfant sont loin d'être exceptionnels. Ainsi, environ 20 à 30% des symptômes apparaissent avant l'âge de 20 ans, quel que soit l'âge du diagnostic. C'est pourquoi la MC est considérée comme l'une des principales pathologies chroniques de l'enfant et de l'adolescent (Grossman et Mamula, 2012).

En fait l'âge du diagnostic présente une répartition bimodale avec un premier pic entre 20 et 30 ans, puis un second, bien moins marqué, entre 50 et 70 ans (Boirivant et Cossu, 2012) (Figure n°10). Cependant, les débuts des symptômes sont antérieurs, parfois de plusieurs années, à la date du diagnostic du fait de signes mineurs au début de l'évolution (Loftus *et al*, 2002).

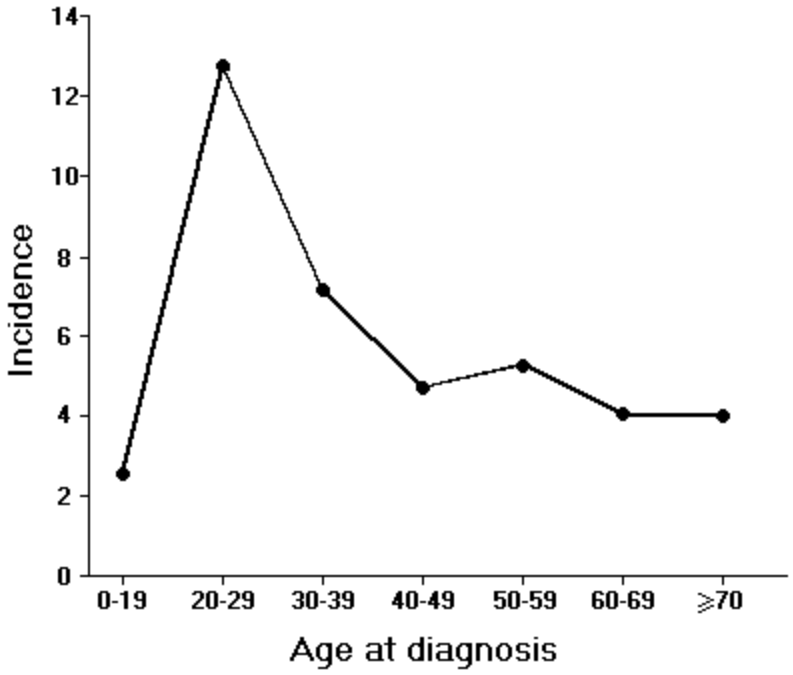


Figure n°10: Incidence de la maladie de Crohn en fonction de l'âge du diagnostic (Loftus et al., 1999)

Par ailleurs, on constate que, s'il existe bien un historique familial positif dans la pathologie, celui-ci est surtout mis évidence dans les formes précoces. Ainsi, 30% environ des patients chez lesquels la pathologie est diagnostiquée avant 20 ans sont concernés par ces formes familiales.

Ce pourcentage décroit à 18% quand le diagnostic se fait entre 20 et 39 ans puis à 13% après 40 ans (Grossman et Mamula, 2012).

2.3.2. Le sexe

La MC est une pathologie plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un « sex ratio » H : F de 0,7 à 0,8. Cela est observé surtout dans les régions de forte incidence (Cosnes et al, 2011). En revanche, dans les formes pédiatriques (avant 15 ans), la maladie prédomine chez les garçons. Ainsi, aux Etats-Unis le « sex ratio » garçon/fille est de 1,6 avant 20 ans (Grossman et Mamula, 2012).

2.3.3. L'ethnie

Au sein d'un même pays, l'incidence de la MC est peu différente quel que soit le groupe d'individus. Ainsi, en Californie, les taux d'hospitalisations pour MC sont les mêmes dans les populations blanches et Afro-américaines. Bien qu'ils soient plus faibles pour celles Hispano-américaines et d'origine asiatique (Cosnes et al, 2011) ces deux dernières populations, d'arrivée plus tardive dans le pays, voient l'incidence de la maladie croître plus rapidement que chez les deux autres.

Cette évolution rapide de l'incidence ne peut pas s'expliquer par la génétique mais plutôt par une modification du mode de vie et de l'environnement. Celle-ci peut être liée au développement de l'industrie et du commerce et de l'influence du mode de vie occidental.

Une autre illustration de l'importance du mode de vie dans le développement de la MC est l'étude des migrants. Ainsi, la fréquence de la maladie est plus élevée dans l'ensemble des populations juives. Parmi les populations juives vivant en dehors d'Israël, la prévalence de MC reste plus haute que parmi les populations non-juives. Mais dans les pays à forte prévalence de MC, comme la Suède, la prévalence dans la population juive du pays est plus élevée non seulement que celle de la population non-juive du pays mais aussi que celle des populations juives de pays de plus faible endémie.

De 1960 à 1970, une incidence inférieure de MC a été rapportée dans les populations de juifs ayant grandi en Asie, en Afrique et en Israël que dans celles dont les membres avaient grandi en

Europe et en Amérique du Nord. Dix ans plus tard, la prévalence de MC avait augmenté parmi tous les groupes ethniques, réduisant les différences précédemment rapportées. Ces données soutiennent l'idée d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux dans la pathogénie de la MC (Cosnes et al, 2011).

2.4. Maladie de Crohn et génétique

2.4.1. Liens de parenté

De 2,2 à 16 % des individus dont un parent au 1er degré (enfant, parent, frère ou sœur) est atteint de MC sont à risque de développer la maladie. Le risque relatif de développer une MC est donc élevé si un parent ou une sœur ou un frère est atteint et il est très élevé si c'est un jumeau homozygote (tableau VIII). De même si les deux parents sont atteints, les enfants ont 1 risque sur 3 de développer une MC (Russel et Satsangi, 2004).

Tableau VIII: Risque relatif (RR) de développer une maladie de Crohn pour un sujet dont un membre de la famille est atteint (d'après Russel et Satsangi, 2004)

	Lien de parenté				
	1er degré	Jumeau monozygote	Frère/sœur	Enfants	2ème ou au 3ème degré
RR	5-35	667	25-42	2-30	Inconnu

2.4.2. Etude génomique

Une méta-analyse de trois études de génomes a permis d'identifier plus de 30 loci associés à la maladie, avec des OR de 1,08 à 3,99 (Barrett et al, 2008). Cela indique que plusieurs gènes sont associés à la MC avec pour certains jusqu'à 4 sites mutés. Le gène qui est le plus souvent impliqué est celui qui code NOD2 (ou CARD15). Les facteurs génétiques jouent donc un rôle important dans la survenue de la MC mais même si un gène est prédominant, il n'est en aucun cas ni nécessaire ni suffisant pour déclencher la maladie.

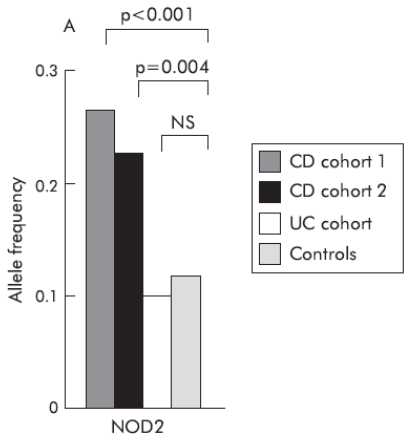


Figure n°11 : Fréquence des 3 principaux allèles des variants du gène NOD2 incriminés dans la maladie de Crohn en Belgique : comparaison de deux populations de malades hospitalisés (CD cohort 1 et 2) et de donneurs de sang sains (Controls) (Franchimont et al, 2004) *CD : Crohn's disease ; UC : Ulcerative colitis*

2.5. Maladie de Crohn et environnement

2.5.1. Le mode de vie

Les pays industrialisés sont plus sujets à la survenue de MC. De nombreux facteurs peuvent intervenir que ce soit le stress, l'alimentation, la pollution. Cependant, pour une période donnée, il n'existe pas, au sein d'un pays, de différences d'incidence notables entre les régions urbaines ou rurales, comme cela est décrit dans les pays scandinaves ou en Grande-Bretagne (Cosnes et al, 2011).

On peut ainsi en déduire que cette rapide augmentation d'incidence et de prévalence des MICI observées ces dernières années est, semble-t-il, avant tout liée à une évolution des modes de vie des populations ou à une influence environnementale très marquée depuis ces cinquante dernières années.

A titre d'exemple, il a été suggéré qu'un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance entraînait une réduction d'exposition aux micro-organismes intestinaux qui serait source d'une dérégulation du système immunitaire. Celle-ci favoriserait la survenue d'une MC (« hygiene hypothesis ») et pourrait expliquer l'augmentation d'incidence depuis quelques décennies. A l'inverse, la consommation d'eau de puits, de lait non-pasteurisé ou de porc cru, ainsi que la vie en famille nombreuse seraient des facteurs protecteurs de MC.

De nombreux arguments ont été avancés en faveur de cette hypothèse, appuyés par plusieurs études épidémiologiques montrant, par exemple une relation entre les équipements sanitaires dans l'enfance et la fréquence de survenue de MC à l'âge adulte (Gent et al, 1994) (Tableau IX).

Tableau IX : Associations entre maladie de Crohn et équipements sanitaires domestiques avant l'âge de 5 ans (d'après Gent et al, 1994)

Facteur de risque	Odds ratio (95% CI)
Eau (de la ville) au robinet	1,8 (0,6-5,4)
Eau chaude	5,0 (1,4-17,3)
Salle de bain séparée des toilettes	3,3 (1,3-8,3)
Toilettes équipées de chasse d'eau	1,1 (0,5-2,6)
Tout-à-l'égout	2,6 (0,6-3,4)

2.5.2. L'alimentation

Les régimes alimentaires sont directement liés au mode de vie des populations. Ils pourraient donc intervenir directement dans le déclenchement et l'évolution de la MC et expliquer ainsi les différences d'incidence entre les différents pays, ainsi que l'augmentation de cette dernière chez les populations migrantes. La consommation de sucre et un déficit en fibres alimentaires, ont été ainsi évoqués comme facteurs de risque d'apparition de la MC. Cependant les études épidémiologiques des habitudes alimentaires sont très difficiles à mener et les résultats souvent contradictoires (Andersen et al, 2012).

Un régime riche en fibres alimentaires pourrait avoir un rôle protecteur, or la modernisation de notre mode de vie a plutôt tendance à conduire à une diminution de cet apport. A l'inverse, une consommation importante de sucre pourrait entraîner l'apparition de phénomènes inflammatoires. Les nanoparticules de sulfate d'aluminium, d'oxyde de zinc ou de dioxyde de titane, présentes dans l'alimentation et les produits d'hygiène (dentifrices) pourraient stimuler une réaction immunitaire non spécifique en agissant en particulier sur les macrophages.

La composition de la flore bactérienne intestinale est directement liée à l'alimentation et au mode de vie. La présence de carbohydrates et de polyols en quantité importante augmenterait la

perméabilité intestinale et favoriserait la prolifération microbienne. Une altération de cette flore a été incriminée comme associée à la MC mais du fait de la complexité de cette flore, aucun résultat objectif n'est venu conforter cette hypothèse.

2.5.3. Le tabac

Alors que, de manière assez surprenante, la consommation de cigarettes diminue le risque de RCH (OR < 1 chez les fumeurs), il augmente le risque de développer une MC, qui est plus que doublé chez les fumeurs chroniques. Chez les fumeurs occasionnels, mais aussi en cas de tabagisme passif, le risque est moindre mais est bien réel (http://www.afa.asso.fr).

Le tabagisme influe également sur le développement de la maladie et augmente le risque de poussées, soit évolutives, soit après chirurgie. Aussi les complications de la MC, telles que les fistules et sténoses, sont plus courantes chez les fumeurs, au même titre que le recours à une thérapie immunosuppressive. Par contre, l'arrêt du tabac a un effet bénéfique et conduit à une diminution de la fréquence des crises et de ce fait de la consommation de médicaments.

Tableau X: Lien entre maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et consommation de tabac (http://www.diumici.org)

	Maladie de Crohn	**Rectocolite hémorragique**
Risque relatif de développer une MICI (fumeurs versus non-fumeurs)	2	0,4
Risque relatif de développer une MICI (ex-fumeurs versus non-fumeurs)	1,5 à 1,8	1,7
Influence de l'arrêt du tabac une fois la maladie déclarée	amélioration	aggravation
Effet de la consommation de tabac dans le développement de la maladie	délètère	bénéfique

Cette relation avec le tabac pourrait être liée à une perturbation du microbiote intestinal. En effet, une dysbiose avec un excès de *Bacteroides* et de *Prevotella* a été décrite chez les fumeurs, ce qui favoriserait la réaction inflammatoire locale (Parkes et akl, 2014). Un effet dépresseur de l'immunité innée de la nicotine et des dioxines, issues de la combustion de la cigarette, entraînerait, quant à lui, une exacerbation de la réaction des lymphocytes T (Parkes et al, 2014).

2.5.4. Les médicaments

La prise régulière d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), (ibuprofène, diclofénac) a été liée à la MC. Ces médicaments augmentent la perméabilité de l'épithélium et induisent une production de cytokines du fait d'une inhibition des prostaglandines (Frolkis et al, 2013).

Les antibiotiques ont été également incriminés, car ils favorisent un déséquilibre de la flore intestinale. Leur prise répétée dans l'enfance, en particulier les cyclines, est semble-t-il un facteur de risque de survenue d'une MC (Card et al, 2004).

Enfin, le rôle des hormones dans l'apparition et le développement de la maladie pourrait expliquer, de manière générale, la plus grande incidence de cette pathologie chez les femmes et un risque de survenue d'une MC augmenté chez les femmes sous contraception orale. Cependant, les résultats en faveur d'une telle corrélation sont contradictoires. Ainsi, certaines méta-analyses évoquent un RR entre 1,4 et 2 de développer une MC pour une femme sous contraceptifs oraux depuis au moins 6 ans, tandis que d'autres concluent à une association non significative entre MC et contraception (Loftus Jr, 2013).

2.5.5. Les facteurs psychologiques

Nombreux sont les patients qui attribuent l'origine et l'évolution de leur MC à des troubles psychosomatiques (stress, problème psychosocial, fatigue intellectuelle). Cependant, il est difficile d'établir un lien clair entre stress et MC dans la mesure où les études associant le déclenchement de la maladie et le stress sont rétrospectives, donc peu pertinentes et largement biaisées. En tout état de cause, les études vont majoritairement dans le sens d'une absence de corrélation entre grave événement de la vie (type décès d'un proche) et MC (Lerebours et al, 2007).

En revanche, une relation entre le stress et la fréquence et l'intensité des crises dans la MC est plus probable. Cependant, plusieurs études prospectives ont montré le plus souvent que le déroulement de la MC n'est pas influencé par le stress. De même, une thérapeutique visant à diminuer le stress (psychothérapie ou relaxation) n'apporte aucun bénéfice thérapeutique dans l'évolution d'une MC ou d'une RCH (Maunder, 2005). En fait, il semblerait que l'impact du stress sur la MC soit avant tout lié à la façon dont le patient perçoit et gère son stress. Plus que le stress en lui-même, c'est la capacité d'adaptation du patient à celui-ci qui influerait sur la survenue ou l'intensité des poussées. Ainsi, il ne faut pas chercher à diminuer le stress chez un patient, mais plutôt l'aider à être à même d'y faire face et de le gérer au mieux.

3. Physiopathologie de la maladie de Crohn

L'étiologie des IBD reste inconnue mais l'atteinte de la muqueuse intestinale est liée à un dysfonctionnement de l'immunité. Les hypothèses actuelles portent sur la survenue, chez les individus présentant des facteurs de risque génétiques, d'interactions anormales entre le système immunitaire et la flore intestinale qui provoque une réaction inflammatoire. L'étude des modèles animaux, les progrès des études génomiques et la meilleure connaissance de la physiologie cellulaire permettent de mieux comprendre la physiopathologie de la MC sans toutefois en élucider tous les mécanismes pathogéniques (Hisamatsu et al, 2013).

3.1. Les modèles animaux

Les connaissances physiopathologiques actuelles de la MC reposent, pour la quasi-totalité, sur les résultats d'études menées sur les modèles animaux, principalement les souris (Tableau X). Cependant, malgré les homologies entre les structures intestinales de l'homme et de la souris, et bien que les chercheurs s'efforcent de se rapprocher au mieux des conditions observées chez l'être humain, les résultats obtenus ne sont pas obligatoirement directement transposables à l'homme.

Les modèles animaux de MC sont nombreux et utilisent pour beaucoup des souris « knock-out » ou transgéniques. Par exemple les souris dont le gène de l'IL-10 est inactivé sont un très bon modèle de MC : elles présentent une colite chronique à lymphocytes Th1, qui peut être traitée par des composés anti-Th1. Les souris SAMP1/Yit obtenues par sélection de mutations spontanées, présentent, vers l'âge de 15 semaines, une iléite qui évolue progressivement et qui peut être associée à une colite proximale. Les lésions inflammatoires intestinales présentent de nombreuses similitudes anatomiques importantes avec la MC, et ce modèle animal est celui qui se rapproche le plus de cette maladie (Neurath, 2012).

L'induction d'une colite (aiguë ou chronique) peut être obtenue par l'administration de toxiques, comme le Sulfate de Dextran sodique ajouté à l'eau de boisson. Ce modèle simple, très utilisé, a permis d'obtenir de nombreuses données sur la physiopathologie des MICI malgré l'absence d'implication des lymphocytes T. L'administration d'allergène par voie intra-rectale tels l'acide 2,4,6 trinitrobenzène sulfonique (TNBS), l'acide 2,4 dinitrobenzène sulfonique (DNBS) ou l'oxazolone entraîne une inflammation intestinale. Ces haptènes qui se lient à des acides aminés

constituant des protéines intracoliques (par exemple les résidus lysines) déclenchent une réaction d'hypersensibilisation retardée. Les lésions engendrées sont proches de celles observées dans la MC.

Tableau XI : Exemples de modèles expérimentaux murins pour les études physiopathologiques de la maladie de Crohn (d'après Nancey et al, 2008)

Modèles d'inflammation spontanée		
Souris mutantes : SAMP1/Yit C3H/HeJ	 Mutation du TLR4	 Iléite spontanée Diminution de reconnaissance du LPS
Souris transgéniques : Souris « knock-in »	 IL-7 ou TGF-RII	 Augmentation de l'activité inflammatoire
Souris « knock-out » **Cible :** *Lymphocytes T *Cytokine anti-inflammatoire *Barrière intestinale	 TcRαβ, CMHII IL-10, TGFβ1 MDR_1	 Diminution des composantes anti-inflammatoires
Modèles d'inflammation induite		
Administration de toxiques : Par lavement Par voie orale :	 Formaline Esters de phorbols Capsaïcine Sulfate de dextran sodique Indométacine	 Colite aiguë ou chronique
Administration intra-rectale **Haptène** :	 DNBS TNBS Oxazolone	 Hypersensibilité retardée type IV Inflammation intestinale
Animal immunodéprimé Souris SCID Souris Nude	 Transfert de LT $CD4^+$ naïfs $CD45RB^{hi}$ (+) $CD72L^{hi}$ (+)	 Réaction inflammatoire contrôlée

Les souris immunodéprimées SCID ou Nude permettent le transfert de cellules T CD4+ $CD45RB^{hi}$ humaines qui gagnent le tube digestif et subissent une différenciation en Th1 et Th17. Il en résulte une inflammation intestinale chronique contrôlée par des cellules T régulatrices dont les caractéristiques histologiques sont proches de celles observées lors de la MC (Nancey et al, 2008).

3.2. L'évolution de la notion de Maladie de Crohn

Avant le 19e siècle, la maladie était principalement rattachée à des phénomènes de sorcellerie ou de magie. Les débuts de la médecine scientifique n'ont apporté que des observations de symptômes qui ont été *a posteriori* considérés comme compatibles avec une MC. Par contre, à la suite de la description par Crohn de l'« iléite terminale », les descriptions de cas similaires se sont multipliées sans qu'aucune cause ne soit identifiée.

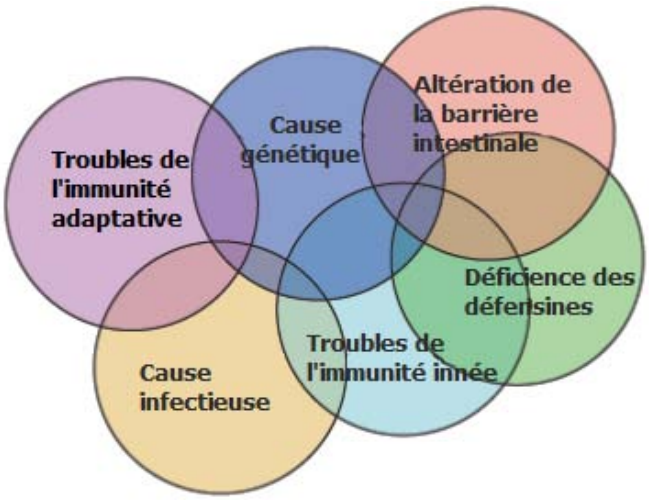


Figure n°12 : Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales avec des recoupements entre-elles correspondant aux données actuellement disponibles (d'après Rogler, 2013)

La relation avec des agents infectieux, parmi lesquels *Mycobacterium avium paratuberculosis*, remonte au début du 20ème siècle. Mais cette hypothèse étiologique, comme celles mettant en cause d'autres microorganismes, a été abandonnée (Tableau XII). Par la suite, les progrès dans la connaissance du système immunitaire ont amené à définir successivement la MC comme maladie

auto-immune puis comme maladie de l'immunité non spécifique. Une prédisposition génétique a également été identifiée, mais elle ne peut à elle seule expliquer la survenue de la maladie. Actuellement, les hypothèses s'orientent plutôt vers le microbiote intestinal comme agent déclenchant, et peut-être d'entretien de la maladie. Aussi, plusieurs hypothèses étiologiques sont à ce jour proposées, présentant entre elles des recoupements (Figure n°12). En fait l'évolution des concepts sur l'étiologie de la MC suit les progrès des connaissances et il apparaît qu'une théorie unifiée de sa physiopathologie ne sera sans doute pas acceptée dans un avenir proche, si elle l'est un jour (Rogler, 2013).

3.3. Les hypothèses physiopathologiques

3.3.1. Altération de la barrière intestinale et rôle des défensines

La barrière intestinale dispose de multiples structures qui préviennent la pénétration de microorganisme ou de composés toxiques :

- Les cellules de Paneth sécrètent les défensines, peptides antibactériens qui dégradent les membranes bactériennes tout en préservant les cellules intestinales, ainsi que du lysozyme qui lyse le peptidoglycane et les phospholipases
- Les jonctions serrées, qui contrôlent le flux de molécules dans l'espace intracellulaire, sont des complexes protéiques dont les « claudins » sont un des composants principaux
- Les cellules caliciformes produisent le mucus qui agit comme une barrière physique contre les bactéries commensales et qui empêche l'apparition de réactions inflammatoires contre ces agents

Une altération de l'épithélium intestinal et de ces différentes structures favorise la pénétration de bactéries et entraîne une inflammation locale.

3.3.2. L'immunité non spécifique, l'inflammation

L'inflammation chronique est la composante principale de la MC. Si la barrière épithéliale est un composant important dans la résistante à une agression, son altération mène à une immunité non spécifique, avec sa composante indissociable : la réaction inflammatoire. L'épithélium intestinal est en contact avec la flore commensale et tous les antigènes apportés par l'alimentation.

Contre eux l'organisme ne doit pas développer d'immunité, ce qui se traduit par une tolérance locale finement régulée.

Les « Toll-like receptors » (TLR), le « nucleotide oligomerization domain-like receptors » (NOD-LR), les « C-type lectine receptors » (CLR), les « retinoic acid-inducible gene like receptors » (RLR) situés à la surface des cellules dendritiques, des macrophages et des autres cellules de la *lamina propria* sont des protéines transmembranaires. Ces récepteurs déclenchent, au contact de composants microbiens, une réaction inflammatoire par l'intermédiaire de cytokines.

Les macrophages intraluminaux, chez l'individu en bonne santé, régulent négativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires contribuant à la tolérance immunitaire locale.

Par contre dans la MC, ces macrophages exacerbent la réponse immunitaire, avec en particulier une expression augmentée de TNF-α.

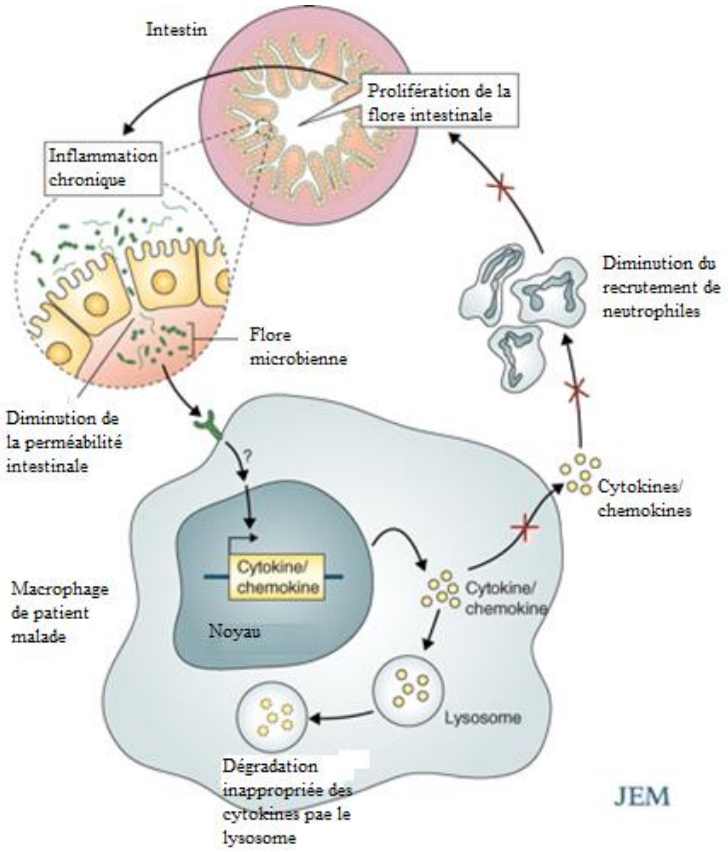


Figure n°13 : Modèle d'inflammation chronique provoquée par un trouble inné du macrophage chez les patients atteints de maladie de Crohn (Casanova et Abel, 2009)

Une proposition d'étiologie unifiée de la MC a été proposée, reliant cette maladie à une atteinte des macrophages, qui présenteraient une sécrétion de lymphokines altérée par dégradation au sein des lysosomes intracytoplasmiques (Figure n°13). On constate ainsi qu'un traitement visant à inhiber les lysosomes restaure la sécrétion de cytokines. Les macrophages n'assurent plus le recrutement des polynucléaires, ce qui diminue la capacité de la muqueuse intestinale à éliminer une population bactérienne ainsi que les débris microbiens. Ceci entraine une réponse granulomateuse médiée par les cellules T. Cette atteinte des macrophages serait généralisée à l'ensemble de l'organisme. La présence d'une flore abondante dans l'intestin favoriserait la survenue d'une réaction inflammatoire locale, et du fait d'une sensibilité particulière à l'infection, l'atteinte des macrophages se traduirait par la survenue de symptômes principalement intestinaux (Casanova et Abel, 2009). Cette hypothèse étiologique est compatible avec une origine systémique, et non purement intestinale, de la pathologie. En effet, les atteintes extra-digestives de la MC sont en faveur d'une maladie de système.

Les atteintes articulaires, cutanées ou oculaires ne sont pas spécifiques de la MC et sont fréquentes dans d'autres atteintes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la RCH ou la spondylarthrite ankylosante, ce qui est en faveur d'une immunodéficience primaire similaire dans ces pathologies.

3.3.3. L'immunité adaptative : rôle des lymphocytes Th1/Th17

Les macrophages, activés en présence d'une lésion de l'épithélium ou de microorganismes, secrètent de l'IL-23 qui provoque la différenciation de lymphocytes CD4 naïfs en TH17. Pour le moment, les antigènes contre lesquels sont dirigés les lymphocytes TH ne sont pas connus. Ces cellules secrètent l'IL-17, lymphokine pro-inflammatoire. La présence des TH-1 et TH-17 au sein de la muqueuse est caractéristique de la MC comme l'ont confirmé tous les modèles animaux (De Hertogh et al, 2008). L'action de ces cellules est réprimée par les cellules régulatrices Th3 [FOXP3(+)] (elles expriment le forkhead box P3 ou « scurfin », régulateur de la transcription) et Treg [FOXP3(-)] qui préviennent l'installation d'une réaction inflammatoire (Figure n°14) par la sécrétion d'IL-10 et de TGF-β (« Transforming Growth Factor β ») et d'IL-35. Ces cellules régulatrices préviennent également la maturation des cellules dendritiques et des lymphocytes γδ (Figure n°14) (Boirivant et Cossu, 2012).

Les cellules B régulatrices (BREG), qui assurent la régulation des cellules T, B et NKT par l'intermédiaire de la sécrétion d'IL10, de TGF-β et d'anticorps anti-molécules proinflammatoires, pourraient également jour un rôle (Peterson, 2012). Le dysfonctionnement de ces systèmes de régulation entraîne la diminution de production des lymphokines anti-inflammatoires, en particulier de l'IL-10 (Casanova et Abel, 2009). Ceci favorise une inflammation locale qui induit un recrutement des polynucléaires neutrophiles.

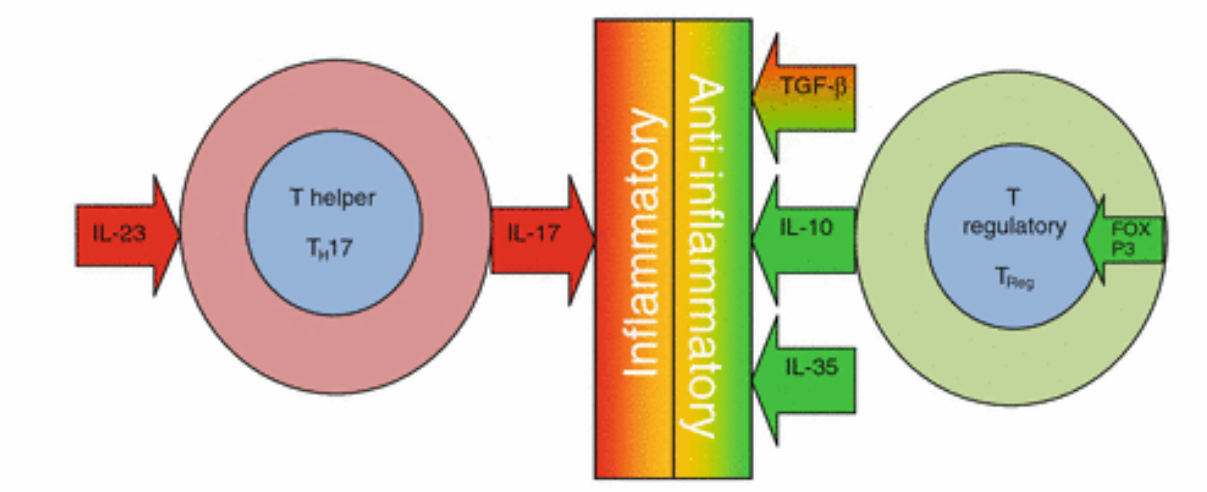


Figure n°14 : Régulation des phénomènes inflammatoires dans la maladie de Crohn (Boirivant et Cossu, 2012)

3.3.4. La tolérance immunitaire au sein du tube digestif

La présence dans l'intestin de la très grande variété antigénique des bactéries du microbiote, ainsi que des produits ingérés (en particulier par l'alimentation), soumet l'individu à une pression continue. Chez le sujet en bonne santé, une tolérance immunitaire de ces antigènes est nécessaire afin, en particulier, d'assurer une homéostasie du microbiote.

Cette tolérance immunitaire est possible du fait de plusieurs éléments qui restent, cependant, imparfaitement connus (etudes.univ-rennes1.fr) :

- Absence de contact direct entre le microbiote et la surface de l'épithélium intestinal par effet mécanique du mucus ;
- Absence de récepteurs TLR à la surface apicale des entérocytes ;

- NOD2 n'est exprimé qu'à la surface des cellules de Paneth au fond des cryptes. Il est présent sur les entérocytes (uniquement au niveau des parois latérales) et il n'est activé qu'en cas de rupture de l'intégrité de l'épithélium ;
- Excrétion par les bactéries de métabolites qui contribuent à l'homéostasie en agissant sur les cellules épithéliales (butyrate) ;
- Production de défensines (peptides antibactériens) par les cellules de Paneth ;
- Présence de cellules régulatrices ;
- Sécrétion de lymphokines à activité anti-inflammatoire (IL-10 et TGF-β) par les cellules dendritiques quiescentes qui assurent la différenciation des cellules T naïves en Treg ;
- Sécrétions locales d'IgA qui opsonisent les bactéries commensales au sein du mucus ainsi que les microorganismes pathogènes et en limitent la prolifération.

Une rupture de cet équilibre entre les différents composants, quelle qu'en soit la cause, se traduit par une altération du microbiote et favorise la survenue de phénomènes inflammatoires.

Il est vraisemblable qu'une altération de l'immunité mucosale, ainsi que des mécanismes de régulation immunitaire, sont des facteurs principaux de la maladie et pour le moment, la thérapeutique immunodépressive reste la clef de voûte du traitement.

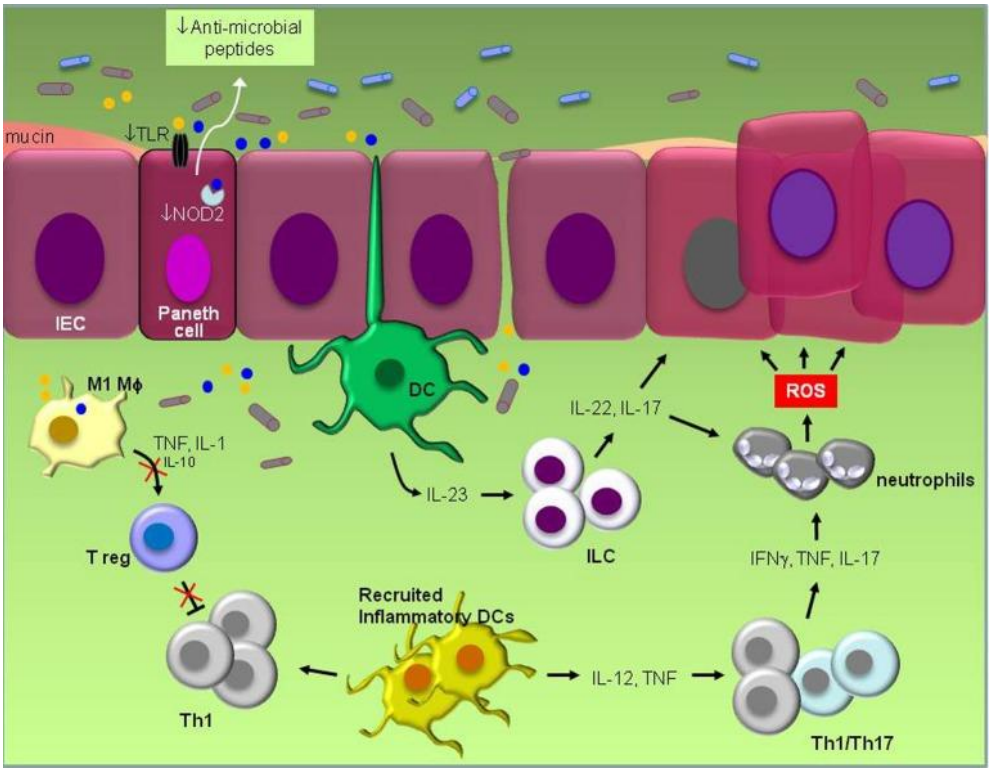


Figure n°15 : Représentation schématique des évènements physiopathologiques actuellement identifiés dans les maladies inflammatoires chroniques expérimentales (Gkouskou et al, 2014)

Une signalisation déficiente des TLR et de NOD à la surface des cellules de Paneth conduit à une réduction de la détection des produits bactériens (points jaunes et bleus) et une production diminuée de peptides antibactériens (cylindres bleu-clair). Le déséquilibre du microbiote qui s'ensuit (qui peut être influencé également par la diète ou les antibiotiques) stimule la réaction inflammatoire qui est « orchestrée » surtout par les cellules dendritiques (DC) résidentes. Leur activation par les produits des bactéries pathogènes induit la sécrétion d'IL-23 qui à son tour induit la sécrétion de IL-22 et IL-17 par les cellules lymphoïdes innées (ILC). L'inflammation se traduit également par le recrutement de DC inflammatoires qui sécrètent de l'IL-12 et du TNF et une augmentation des cellules Th1/Th17, productrices d'INFγ, de TNF et d'IL-17. Les cytokines sécrétées par les ILC et les cellules Th1/Th17 induisent le recrutement de neutrophiles qui produisent des espèces réactives de l'oxygène (ERO ; ROS, « reactive oxygen species ») et la survie des cellules épithéliales intestinales (IEC) pouvant conduire à une transformation maligne. La suppression de l'activité des cellules régulatrices (Treg) par les macrophages M1 (M1-MΦ) pro-inflammatoires qui sécrètent fortement du TNF et de l'IL-1 mais très peu d'IL-10 active l'inflammation et permet aux macrophages de produire des composés oxydants et des agents mutagènes que l'on pense contribuer à la carcinogenèse. La formation réduite de mucus par les cellules caliciformes retentit sur la composition de la flore microbienne et la fonction de la barrière intestinale.

3.3.5. La composante génétique

Le gène *NOD2,* localisé sur le chromosome 16, code la protéine NOD2 (« Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 ») également appelée CARD15 (« caspase recruitment domain-containing protein 15 ») ou IBD1 (« inflammatory bowel disease protein 1 »). Ce récepteur cytosolique, qui reconnait le muramyl dipeptide (monomère entrant dans la composition du peptidoglycane constituant de la paroi des bactéries), est un activateur du système immunitaire.

Trois mutants principaux de ce gène ont été identifiés correspondant aux codons A902T, G908R et L1007stop, ainsi que 27 variants peu fréquents. Au total 140 loci associés à la maladie ont été identifiés. Toutes ces mutations sont associées à la MC. Elles sont absentes dans les populations japonaises, coréennes et chinoises, qui présentent pourtant des MC.

La population juive ashkénaze a un risque de 4,3 à 7,7 fois plus élevé de MC que les autres populations européennes, sans doute du fait d'un relatif isolement et d'une endogamie. Cette particularité a été récemment rattachée à un haplotype unique, présent seulement dans cette population, associée à une mutation également unique R642S du gène HEATR3 qui fait partie de la voie du NF-κB (Zhang et al, 2013).

Il est à noter que des mutations de *NOD2* sont également associées à la RCH. Malgré l'association de NOD2 à la MC (ses mutations sont associées à une plus grande fréquence de recours à la chirurgie), son rôle exact dans la maladie est inconnu et plusieurs hypothèses sur le mode d'action ont été avancées. La protéine mutée pourrait entraîner une réponse inappropriée de l'immunité innée aux bactéries. Mais ces mutations ne sont pas nécessaires, puisqu'elles ne sont pas présentes chez tous les individus atteints de MC.

D'autres gènes, également associés à cette maladie, sont impliqués dans l'immunité ou la physiologie du tube digestif. Par exemple, un dysfonctionnement du toll-like receptor 4 (TLR-4) a été mis en avant. Cette protéine membranaire, exprimée par les macrophages et les cellules dendritiques détecte le lipopolysaccharide des bactéries à Gram (-). Elle contribue à la mise en œuvre de l'immunité innée et induit la production de NF-κB, à l'instar de la protéine NOD2 (Franchimont et al, 2012). De mêmes les voies de signalisation Wnt, qui induisent une régulation de la transcription, sont surexprimées dans les cellules souches intestinales présentes dans les cryptes par rapport à celles d'un colon sain (Hughes et al, 2011).

La survenue d'une MC et son entretien met en jeu des phénomènes complexes au sein desquels la structure génétique de l'individu reste, bien entendu, un facteur de risque. Pour le moment la mise en évidence de ces mutations n'a eu aucune conséquence thérapeutique.

3.3.6. Le microbiote

3.3.6.1. Composition et rôle physiologique

Le microbiote intestinal est défini comme l'ensemble des populations microbiennes peuplant l'intestin d'un individu. La densité de cette flore montre un gradient de l'estomac et l'intestin supérieur, très peu colonisés, jusqu'à la partie distale de l'intestin grêle et le côlon où la densité bactérienne atteint 10^{12} à 10^{14} bactéries par ml de contenu intestinal. Cette flore, composée principalement de bactéries, Eubacteria et Archae, comprend plus de 500 espèces. Des champignons, des levures et des parasites (amibes commensales) sont également présents. Le tout vit en un équilibre unique et propre à chaque individu. Le microbiote n'est pas indispensable à la vie puisque les animaux axéniques sont élevés en environnement stérile. Chez l'homme les « enfants-bulle », souffrant d'un déficit immunitaire sévère, attendent en enceinte stérile une greffe pour la restauration de leur immunité.

Ses principaux rôles physiologiques sont la stimulation du système immunitaire, la dégradation de composés carcinogènes, la fermentation de nutriments avec libération de nombreux métabolites dont des éléments essentiels (vitamines, co-enzymes….) et il contribue au développement du tube digestif et de ses formations lymphoïdes (Corthier et Doré, 2010a).

Au moment de la naissance, l'être humain est axénique. Les revêtements cutanés et muqueux sont très rapidement colonisés et l'intestin se peuple de bactéries d'origine maternelle (fécales, cutanées, vaginales) et environnementales. Tant que le bébé est nourri exclusivement au lait maternel, la flore est composée principalement de lactobacilles et de bifidobacterium. Cette flore se diversifie en même temps que l'alimentation, mais aussi au contact de l'environnement ou après une prise d'antibiotiques jusqu'à l'âge de deux ans, âge auquel l'alimentation se rapproche de celle de l'adulte. Quand la flore a atteint un équilibre à peu près stable, on parle d'homéostasie. Pour un individu donné, les espèces dominantes de la flore intestinale restent sensiblement les mêmes dans le temps et sont très résistantes aux modifications. Par exemple, les antibiotiques ou les probiotiques ne conduisent qu'à des altérations transitoires du microbiote

intestinal. Cette capacité de l'intestin à faire face à un stress et à récupérer sa composition initiale est appelée résilience (Doré et Corthier, 2010).

Si les espèces constituant la flore intestinale sont spécifiques de chaque individu, les principaux genres et groupes phylogénétiques auxquels appartiennent ces bactéries sont les mêmes et présentent des proportions voisines chez tous les sujets en bonne santé (Doré et Corthier, 2010).

La majorité des bactéries appartient à 3 phylums ; par ordre d'importance :

- les Firmicutes (30 à 53% des bactéries totales) avec en majorité des *Clostridia* et des *Bacilli*,
- les Bacteroidetes (9 à 42%), principalement des *Bacteroides*,
- les *Actinobacteria* (1 à 13%).

Des bactéries aérobies-anaérobies facultatives comme les Enterobacteria (par exemple *Escherichia coli*) sont également présentes mais la flore intestinale est composée principalement de bactéries anaérobies strictes.

La normobiose est définie comme l'état normal du microbiote intestinal chez un individu sain et à l'inverse, la dysbiose, correspond à un écart par rapport à la normobiose. Par exemple, la MC a été associée à une diminution de présence de *Clostridium leptum* (Doré et Corthier, 2010). Une dysbiose, qu'elle soit due à une altération de la composition du microbiote ou la conséquence d'une susceptibilité génétique de l'hôte, peut induire une réponse immune indue.

Les muqueuses de l'estomac et de l'intestin sont protégées par une couche de mucus de 100 à 700 µm dont le composant principal est la mucine, glycoprotéine excrétée par les cellules caliciformes. Dans les MICI, la flore bactérienne est altérée et présente dans les cryptes ce qui favorise le contact avec l'épithélium sans que l'on connaisse, pour le moment, la signification de ce phénomène.

Le rôle physiologique de la flore intestinale est important :

- Effet de barrière en empêchant le développement d'une flore pathogène ;
- Stimulation de récepteurs, comme les TLR, prévenant l'invasion par des agents pathogènes ;
- Eutrophie de l'épithélium ;
- Participation à la digestion (hydrolyse des polysaccharides non digestibles par l'homme) ;

- Fermentation des glucides source d'acides gras à courte chaîne qui servent de nutriment aux entérocytes et qui peuvent avoir des propriétés particulières comme le butyrate à activité immunomodulatrice ;
- Production de vitamines (B12, B6, B9, K) ;
- Transformation de la bilirubine en stercobilinogène et déconjugaison des acides biliaires,

3.3.6.2. Rôle du microbiote dans la survenue d'une maladie de Crohn

3.3.6.2.1. Arguments épidémiologiques

Bien que relativement stable dans le temps, le microbiote intestinal est très sensible aux perturbations environnementales, notamment dans les premières années de la vie. De nombreux facteurs extérieurs modifient la flore intestinale :

- Le tabac, responsable d'une dysbiose ;
- L'alimentation et les boissons, par l'apport de microorganismes, d'une part, mais aussi d'éléments nutritifs pour la flore et d'antigènes ;
- La prise de médicaments et notamment d'antibiotiques, qui ont une action directe sur la composition du microbiote ;
- Les agents infectieux (helminthes, bactéries, virus, champignons) pathogènes ou non qui peuvent s'implanter au sein de la flore intestinale ;
- Le stress et les facteurs psychosomatiques ;
- L'hygiène de vie ;

Tous ces éléments ont été associés à la MC (de manière plus ou moins pertinente) et sont directement liés à la modernisation du mode de vie (augmentation de la consommation de tabac, amélioration de l'hygiène personnelle et publique, diversification de l'alimentation…). Le rôle de l'environnement dans l'apparition et le développement de la MC est bien établi. En effet, la génétique ne peut, à elle seule, expliquer l'évolution rapide de l'incidence de cette pathologie dans le monde. Cependant, tous les facteurs environnementaux incriminés dans la MC n'ont, à ce jour, probablement pas été répertoriés et certains ont été surement avancés à tort.

Le microbiote semble donc bien jouer un rôle dans le développement de la MC. Même si son apport dans la maladie n'est pas formellement démontré, de nombreuses observations viennent étayer cette hypothèse et les mécanismes physiopathologiques évoqués demeurent plausibles.

3.3.6.2.2. Agents infectieux mis en cause dans la maladie de Crohn

De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans la genèse de la MC (Tableau XII). Mais à ce jour, aucune preuve suffisante n'a cependant été apportée de l'implication d'un ou plusieurs micro-organismes dans la MC et il plus probable que c'est l'ensemble de la flore qu'il faut considérer. Aussi, si quelques espèces bactériennes ou virales ont été mises en cause du fait d'une plus forte prévalence chez les patients souffrant de MC, il s'agit sans doute plus d'une conséquence des perturbations locales que de leur cause.

Par exemple une altération des fonctions des macrophages pourrait favoriser le développement de bactéries intracellulaires *(Listeria monocytogenes, Mycobacterium paratuberculosis ...)*, contre lesquelles ils ne pourraient plus lutter efficacement. La persistance de macrophages infectés entraînerait une stimulation continue de l'immunité cellulaire favorisant une inflammation locale. Mais la présence de ces bactéries ne ferait que refléter un dysfonctionnement cellulaire, se traduisant par un déficit de l'immunité innée.

3.3.6.2.3. Rôle de la dysbiose dans la maladie de Crohn

L'étude du microbiote intestinal s'avère délicate puisqu'il y a encore peu, elle reposait uniquement sur la culture bactérienne. Or, 70% des espèces du microbiote ne sont pas cultivables avec les techniques usuelles aérobies et anaérobies, ce qui ne permet pas son exploration. Les données microbiologiques disponibles ne concernent principalement que les études bactériologiques classiques, qui étudiaient la flore fécale et ne mettaient en évidence que des bactéries considérées comme pathogènes (*Salmonella, Yersinia ; Escherichia coli* pathogènes…), ne tenant pas compte des autres espèces. L'intérêt porté aux dérèglements de la flore fécale, la découverte d'agents pathogènes opportunistes et le développement des techniques de biologie moléculaire ont abouti à une meilleure caractérisation du microbiote. Parmi les dérèglements de la composition du microbiote au cours de la MC ont été décrits une diminution des espèces du groupe *C. leptum* et des bactéries de la famille *Enterobacteriaceae* (Seksik P., 2010) ou encore

une sous-représentation du phylum Firmicutes et des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Kostic et al, 2014).

Malgré ces observations, on ne sait toujours pas si la dysbiose est une cause ou une conséquence de la pathologie. Cependant son dérèglement à la suite de perturbations immunitaires locales pourraient contribuer à l'altération de l'épithélium intestinal, entraînant la pénétration de bactéries dans la muqueuse qui se traduirait par une mise en jeu de l'immunité non spécifique, aboutissant à un processus inflammatoire chronique. Dans cette hypothèse, certaines classes de bactéries à propriétés pro-inflammatoires pourraient entrer en jeu. C'est par exemple le cas de certaines espèces de *Bacteroides* ou de *Clostridia,* capables de produire des entérotoxines ou possédant des propriétés protéolytiques, favorisant une baisse de perméabilité intestinale et l'accumulation de bactéries (Tamboli et al, 2004). A l'inverse, d'autres bactéries pouvant préserver la muqueuse intestinale de l'hôte d'une inflammation, comme les *Bifidobacterium* ou les *Lactobacillus* (capables de stimuler la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoires) sont en proportions réduites chez la plupart des individus malades (Kostic et al, 2014).

Le dérèglement de la composition du microbiote pourrait être favorisé par des facteurs environnementaux ou individuels intermittents (stress, alimentation, prise de médicaments…), favorisant la survenue de poussées. Le microbiote pourrait également contribuer à aggraver la symptomatologie des poussées survenant du fait de causes autres.

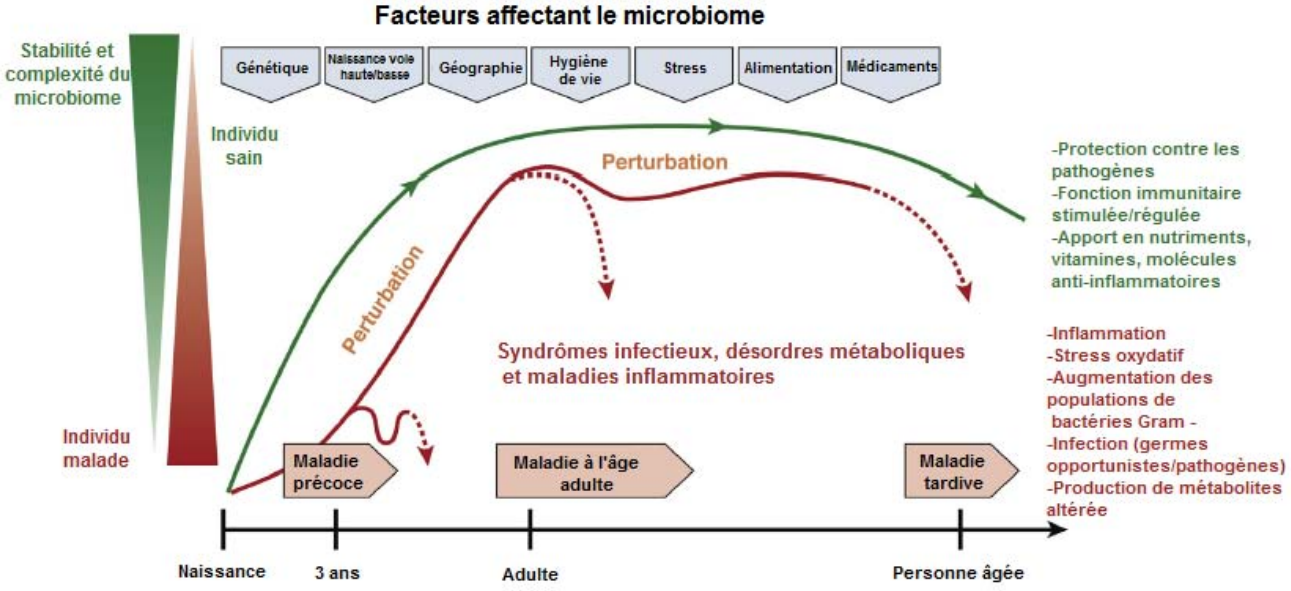


Figure n°16 : Facteurs affectant la stabilité et la complexité du microbiote intestinal et pouvant conduire à l'apparition d'une maladie chronique intestinale (D'après Kostic et al, 2014)

Tableau XII : Principaux agents infectieux incriminés dans la maladie de Crohn

Agent infectieux	Argument positifs	Discussion
Bactéries		
Listeria monocytogenes **(Chen et al, 2000)**	*Infections à *L. monocytogenes* beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de MC	*Taux de détection après biopsie équivalent chez le malade et le sujet sain *Infections secondaires à un traitement par Infliximab
Bactéries sulfato-réductrices **(Loubinoux et al, 2002)**	*Production d'hydrogène sulfuré, cytotoxique, pouvant conduire à une inflammation chronique * Prévalence de *Desulfovibrio piger* 4 fois plus importante lors de MICI	*Aucune corrélation entre présence de bactérie et intensité des crises *Commensal du tube digestif
Mycoplasma **(Roediger et Macfarlane, 2002)**	*Infections intracellulaires, chroniques avec inhibition du système immunitaire *Associés à des colites chez le chien	*Pas d'isolement chez les patients
Yersinia enterocolitica **(Hugot et al, 2003)**	*Bactérie se développant jusqu'à -1°C *Lien temporel et géographique entre le développement de la maladie et l'utilisation de réfrigérateur *Bactérie présente dans les lésions de MC	*Eradication (Ciprofloxacine) sans effet sur la MC
Mycobacterium avium paratuberculosis (MAP) **(Autschbach et al, 2005)** **(Seksik, 2010)**	*Présent dans le lait fermenté et l'eau non potable *Présent dans les zones ulcérées de l'intestin chez la moitié des malades	* Antibiothérapie inefficace *Pas d'infection sévère chez les patients sous Infliximab
Adherent-invasive Escherichia coli (AIEC) **(Bringer et al, 2006)** **(Meconi et al, 2007)**	*Présent chez 36,7% des patients dans les lésions de la muqueuse iléale de MC *Adhère à l'épithélium intestinal, présence dans les macrophages *Activité de la MC corrélée au nombre d'*E. Coli* dans l'iléon	*AIEC adhère préférentiellement à une muqueuse altérée par une MC *Activité pro-inflammatoire

Agent infectieux	**Argument positifs**	**Discussion**
Chlamydia **(Müller et al, 2006)**	*Responsables d'arthrites auto-immunes	*Pas de détection chez les patients
Helicobacter pylori et autres Hélicobacters **(Hansen et al, 2010)**	*Prévalence élevée dans les populations pédiatriques atteintes de MC *Responsable de colites chez l'animal (Cotton-top Tamarin)	*Aucune preuve d'une implication
Virus		
Paramyxovirus (rougeole) **(Ghosh et al, 2001)**	*Infecte les cellules immunitaires *Lien entre vaccination et MC ?	*Absence d'ARN viral chez les patients *Pas de confirmation des données anciennes
Cytomegalovirus (CMV) **(Yi et al, 2013)**	*Prévalence d'ADN et d'IgG anti-CMV plus élevée dans MC *Infection à CMV : sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6) effet immunosuppresseur	*Absence d'effet d'un traitement anti-CMV *Peut entretenir une réaction inflammatoire
Parasites		
Helminthes **(Elliott et al, 2000)** **(Hansen et al, 2010)**	*Prévalence de MC plus faible chez les sujets exposés aux helminthes *Infection par *S. mansoni* sur modèle murin : diminution de réaction Th1 et diminution des colites	*Effet protecteur des MICI dues aux propriétés immunorégulatrices *Diminution des infestations n'explique pas l'essor de la maladie

3.3.6.2.4. Importance du microbiote dans la survenue et l'évolution de la maladie

Les hypothèses sur le rôle du microbiote dans la MC sont nombreuses.

- L'amélioration de l'hygiène, depuis plus d'un siècle (découverte de l'asepsie et des bactéries), s'est traduite par un moindre contact avec les bactéries dès la prime enfance et une modification de la flore intestinale. Celle-ci a pu se traduire par une diminution, au sein de la flore, de bactéries à propriétés anti-inflammatoires au bénéfice de bactéries qui, bien qu'*a priori* non pathogènes, seraient plus susceptibles d'entrainer une inflammation locale (*Escherichia coli* entéro-adhérent par exemple).
- Une stimulation antigénique locale moins importante dans les premières années de la vie, période d'établissement du microbiote, pourrait être responsable d'une plus grande sensibilité aux agents microbiens.
- Le contact entre le contenu intestinal et l'épithélium met en relation le système immunitaire avec une très grande diversité d'antigènes. Cela peut se traduire par trois phénomènes :
    - Tout d'abord, la population d'antigènes contient des épitopes qui présentent des analogies de structure avec des antigènes « du soi », correspondant à des structures non accessibles lors du développement. Les lésions engendrées par l'altération de la muqueuse pourraient mettre en jeu l'immunité innée. En effet, l'organisme a pu ne pas développer d'anticorps contre une structure qui n'est pas directement accessible mais qui le devient à la faveur d'un évènement mécanique (rupture de barrière anatomique) ou inflammatoire.
    - D'autre part, il existe des homologies de séquence d'épitopes intra-luminaux avec des structures du soi contre lesquelles subsiste une tolérance. Cette dernière pourrait également jouer en faveur du microorganisme qui aurait envahi la muqueuse et contre lequel l'organisme ne pourrait pas lutter, entretenant un phénomène inflammatoire. Dans ces deux premiers cas, identifier le ou les épitopes mis en jeu et leur origine peut se révéler une tâche longue et difficile.
    - Enfin, la flore microbienne peut porter des superantigènes (*Staphylococcus aureus* par exemple) qui déclenchent de manière non spécifique une activation des cellules de l'immunité.

D'autres mécanismes mettant en jeu des microorganismes sont possibles (Figure n°17).

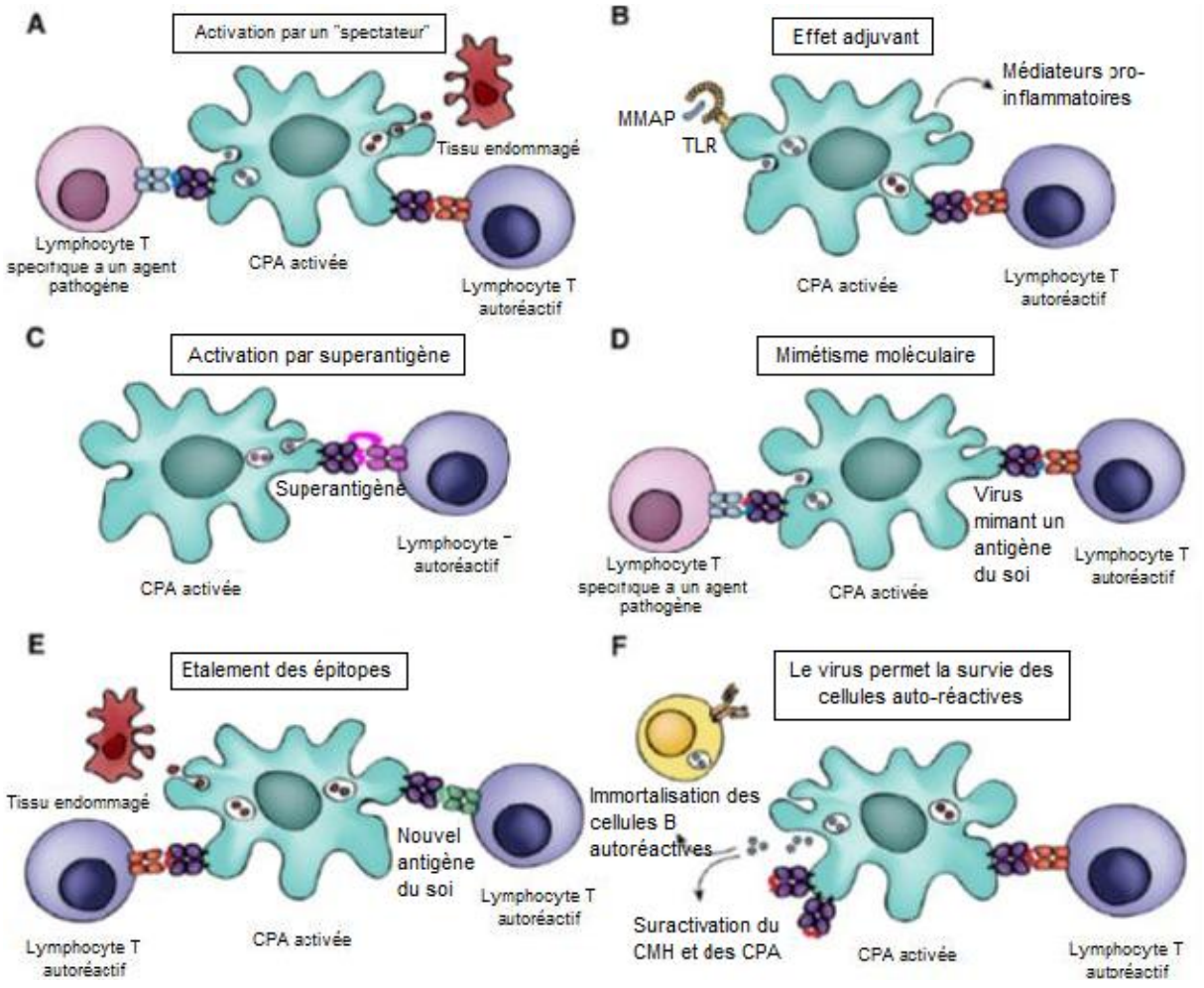


Figure n°17 : Mécanismes moléculaires de l'auto-immunité induite par des agents pathogènes (d'après Kakalacheva et al, 2011)

A : Les cellules présentant l'antigène (CPA), peuvent (une fois activées) présenter des antigènes du soi provenant de cellules mortes à des cellules T autoréactives selon un processus dit activation par un « spectateur »
B : La reconnaissance d'un motif moléculaire associée à un pathogène (MMAP) par la CPA (notamment grâce au toll-like receptor TLR), engendre la production de médiateurs pro-inflammatoires, qui peuvent stimuler à leur tour les lymphocytes auto-réactifs
C : Les superantigènes microbiens peuvent se lier à des molécules du CMH-II (portées par les CPA) et induire une activation antigénique non spécifique des cellules T autoréactives
D : Certains antigènes provenant d'agents pathogènes partagent des similarités structurales avec des peptides du soi, provoquant une activation des cellules T autoréactives par mimétisme moléculaire.
E : Le processus d'étalement des épitopes stimule la réponse immune en activant les cellules T autoréactives à ce « nouvel » antigène pendant l'évolution de la maladie.
F : Les agents viraux peuvent augmenter l'état d'activation des cellules présentant des auto-antigènes et induire une survie des lymphocytes autoréactifs.

Cependant, le microbiote ne peut pas être seul en cause dans l'établissement d'une inflammation chronique. Une prédisposition individuelle est vraisemblablement nécessaire pour permettre une telle évolution. Dans l'état actuel des connaissances, des facteurs génétiques de prédisposition ont été identifiés, ils sont nombreux, diffèrent avec les populations étudiées et ne sont associés qu'à environ la moitié des cas de MC. De plus du fait de leur diversité, la relation avec un processus physiopathologique est difficile à établir. D'autres facteurs sont sans doute à découvrir.

Aussi, pour le moment, un cascade d'évènements peut-elle être proposée mais sans que les mécanismes mis en jeu soient élucidés :

- Un dérèglement de l'environnement intestinal, du fait d'évènements extérieurs, pourrait survenir chez les individus prédisposés. Une altération de la flore accompagnant l'atteinte organique (perméabilité intestinale, perturbation génétique de reconnaissance des pathogènes, troubles de la tolérance immunitaire) qui aboutirait à la pénétration dans la muqueuse intestinale de micro-organismes.
- L'altération du microbiote se ferait en faveur du développement ou de la persistance d'espèces pro-inflammatoires aggravant le processus.
- Une réaction inflammatoire incontrôlée s'installerait du fait d'une altération des fonctions de défense (déficit fonctionnel des macrophages, perte d'activité des lymphocytes Treg),
- Puis une sécrétion non contrôlée de cytokines pro-inflammatoires engendrerait la survenue des symptômes de la MC (douleurs, diarrhées, état fébrile…)

Cette cascade d'évènements surviendrait non seulement au début de maladie (avec peut être une installation progressive) mais également au moment des crises. Les lésions finiraient chez la plupart des patients par cicatriser jusqu'à la survenue de l'épisode suivant. Leurs répétitions entraîneraient à la longue des troubles fonctionnels importants.

Du fait qu'il n'existe pas une cause unique de MC et en l'absence d'une compréhension de sa physiopathologie, le traitement est difficile et repose, à ce jour, sur une prise en charge symptomatique.

Conclusions

Conclusion 1

Si le microbiote intestinal semble bien jouer un rôle important, peut-être essentiel, dans la survenue et l'évolution de la MC, l'impact de sa composition, soit initiale, soit du fait d'un dérèglement provoqué par une altération des fonctions locales, n'est pas clairement établi. Par ailleurs, les traitements par antibiotiques ou probiotiques ou les transferts de matière fécale sont sans effet notable sur l'évolution de la maladie.

Un autre exemple très parlant de l'implication de la flore dans la MC est l'absence complète de lésion dans les parties d'intestin shuntées à la suite d'une dérivation chirurgicale. Par contre dès le rétablissement de la continuité, le processus reprend dans le segment qui était resté indemne de toute lésion (Boirivant et Cossu, 2012).

La MC est une maladie liée à une altération des défenses immunitaires et pour le moment, un mécanisme unique, s'il existe, reste à découvrir permettant d'unifier toutes les hypothèses physiopathologiques, parfois contradictoires, qui ont été proposées. Elle reste une maladie liée à l'industrialisation de la société et qui voit augmenter son incidence depuis plusieurs décennies.

Conclusion 2

Le microbiote intestinal a récemment acquis une importance qui s'est traduite par plusieurs hypothèses de sa mise en jeu dans des pathologies non limitées au tube digestif, voire n'ayant *a priori* aucun lien avec lui. Ainsi, la présence d'agents pathogènes que l'on pourrait qualifier de traditionnels, qui se développent dans le tube digestif, sont transmis par voie féco-orale et peuvent provoquer des symptômes digestifs (diarrhées, gastro-entérites) ou systémiques (typhoïde) n'est pas nécessaire dans des atteintes comme la MC. En revanche, des bactéries considérées jusqu'à présent comme commensales, appartenant à une flore complexe, pourraient déclencher ou entretenir des atteintes liées à des maladies dites de système.

Ceci est plausible pour la MC, et peut être la RCH, dont les manifestations principales sont essentiellement digestives. Mais un rôle du microbiote a récemment été suggéré dans la survenue

de sclérose en plaque. Des parentés antigéniques entre Acinetobacter et la myéline ont été décrites pouvant expliquer la survenue par un phénomène auto-immun de destruction de la myéline du fait d'une activation du système immunitaire contre cette structure. De même une action du microbiote dans des pathologies hépatiques a été évoquée. La flore intestinale, très complexe et encore mal connue, connait ainsi un regain d'intérêt ce qui contribuera à mieux définir son rôle physiologique et comprendre son implication dans des phénomènes pathologiques.

Références bibliographiques

- ABRAMSON O., DURANT M., MOW W., FINLEY A., KODALI P., WONG A., TAVARES V., MC CROSKEY E., LIU L., LEWIS J.-D., ALLISON J.-E., FLOWERS N., HUFTLESS S., VELAVOS F.-S., PERRY G.-S., CANNON R., HERRINTON L.-J. (2010). Incidence, prevalence, and time trends of pediatrics inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr,* **157:** 233-239.
- ANDERSEN V., OLSEN A., CARBONNEL F., TJONNELAND A., VOGEL U. (2012). Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig and Liver dis.* **44:** 185-194.
- ANDERSON J.L., EDENEY R.J., WHELAN K. (2012). Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther,* **36:** 503-516.
- AGARWAL A., RHODES J.M. (2003). Smoking and IBD. *IBD Monitor*, **4:** 114-119.
- AUTSCHBACH F., EISOLD S., HINZ U., ZINSER S., LINNEBACHER M., GIESE T., LOFFLER T., BUCHELER M.W., SCHMIDT J. (2005). High prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease. *Gut*, **54:** 944–949.
- BARBUT F., COLLIGNON A., BUTEL M.-J., BOURLIOUX P. (2014). Le transfert de flore digestive : une revue de la littérature. *Ann Pharm Fr*, **358:** 1-9.
- BARRET J.C., HANSOUL S., NICOLAE D.L. (2008). Genome wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*, **40:** 955-962.
- BAUGMART D.C., CARDING S.R. (2007). Inflammatory bowel diseases: cause and immunobiology. *Lancet*, **369:** 1627-1640.
- BAUGMART D.C., SANDBORN W.J. (2012). Crohn's disease. *Lancet,* **380:** 1590-1605.
- BOIRIVANT M., COSSU A. (2012). Inflammatory Bowel Diseases. *Oral Dis*, **18:** 1-15.
- BRINGER M.-A., GLASSER A.-L., TUNG C.-H., MERESSE S., DARFEUILLE-MICHAUD A. (2006). The Crohn's disease-associated adherent-invasive Escherichia coli strain LF82 replicates in mature phagolysosomes within J774 macrophages. *Cellular Microbiology*, **8:** 471–484.

- CARD T., LOGAN R.F.A, RODRIGUES L.C., WHEELER J.G. (2004). Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*, **53:** 246–250.
- CASANOVA J-L., ABEL L. (2009). Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J Exp Med*, **206:** 1839-1843.
- CASANOVA J-L., FIESCHI C., ZHANG S-Y., ABEL A. (2008). Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Me*, **264:** 115-127.
- CAZALS-HATEM D. (2009). Aspects histologiques de la maladie de Crohn iléale. *J radiol*, **90:** 1381-1382.
- CHEN W., LI D., PAULUS B., WILSON I., CHADWICK V.S. (2000). Detection of Listeria monocytogenes by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol*, **10:** 1145-1150.
- CLARKSTON W.K., PRESTI M.E., PETERSEN P.F., ZACHARY P.E.JR, FAN W.X., LEONARDI C.L., VERNAVA A.M.III, LONGO W.E., KREGGER J.M. (1998). Role of Mycobacterium Paratuberculosis in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, **41:** 195-199.
- CORTHIER G., DORE J. (2010). Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine. *Gastroenterol Clin Biol*, **34:** 1-6.
- COSNES J., GOWER-ROUSSEAU C., SEKSIK P., CORTOT A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, **140:** 1785-1794.
- DANESE S., SEMERARO S., PAPA A., ROBERTO I., SCALDAFERRI F., FEDELI G., GASBARRINI G., GASBARRINI A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, **11:** 7227-7236.
- DE HERTOGH G., AERSSENS J., GEBOES K.P., GEBOES K. (2008). Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's Disease. *World J Gastroenterol*, **14:** 845-852.
- DORE J., CORTHIER G. (2010). Le microbiote intestinal humain. *Gastroen Clin Biol*, **34:** 7-16.
- DUSKO EHRLICH S. (2010). Métagénomique du microbiote intestinal : les applications potentielles. *Gastroen Clin Biol*, **34:** 24-30.

- EDWARD V., LOFTUS JR. (2004). Clinical Epidemiology of Inflamatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence and Environmental Influences. *Gastroenterology*, **126:** 1504-1517.
- ELLIOTT D.E., URBAN J.F., ARGO C.K., WEINSTOCK J.V. (2000). Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *Faseb J*, **14:** 1848-1855.
- ENGEL M.A., NEURATH M.F. (2010). New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*, **45:** 571-583.
- FRANCHIMONT D., VERMEIR S., EL HOUSNI H., PIERIK M., VAN STEEN K., GUSTOT T., QUERTINMONT E., ABRAMOWICKZ M., VAN GOSSUM A., DEVIERE J, RUTGEERTS P. (2004). Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, **53:** 987–992.
- FROLKIS A.,DIELMAN L.A., BARKEMA H.W., PANACIONNE R., MD, GHOSH S., FEDORAK R.N., MADSEN K., KAPLAN G. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. **27:** 18–24.
- GEERLING B.J., DAGNELIE P.C. BADART-SMOOK A., RUSSEL M.G., STOCKBRUGGER R.W., BRUMMER R.J. (2000). Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, **95:** 1008-1013.
- GENT A.E., HELLIER M.D., GRACE R.H., SWARBRICK E.T., COGGON D. (1994). Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*, **343:** 766-767.
- GHOSH S., ARMITAGE E., WILSON D., MINOR P.D., AFZAL M.A. (2001). Detection of persistent measles virus infection in Crohn's disease: current status of experimental work. *Gut*, **48:** 748–752.
- GKOUSKOU K., DELIGIANNI C., TSATSANIS C., ELIOPOULOS A.G. (2014). The gut microbiota in mouse models of inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol.* **4:**28.
- GODET P.G., MAY G.R., SUTHERLAND L.R. (1995). Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel diseases. *Gut*, **37:** 668-673.
- GROSSMAN A.B., MAMULA P. (2012) Pediatric Crohn disease. *Voir webographie.*

- HALFVARSON J., BODIN L., TYSK C., LINDBERG E., JARNEORT G. (2003). Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort : a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*, **124:** 1767-1773.
- HANSEN R., THOMSON J-M., EL-OMAR E.M., HOLD G.L. (2010). The role of infection in the etiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, **45:** 266-276.
- HERFARTH R. (2013). Update Imaging in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis*, **31:** 345-350.
- HISAMATSU T., KANAI T., MIKAMI Y., YONENO K., MATSUOKA K., HIBI T. (2013). Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther*, **137:** 283-287.
- HUGHES K. R., SABLITZKY F., MAHIDA Y.R. (2011). Expression profiling of Wnt family of genes in normal and inflammatory bowel disease primary human intestinal myofibroblasts and normal human colonic crypt epithelial cells. *Inflamm Bow Dis,* **17:** 213-220.
- HUGOT J.P., ALBERTI C., BERREBI D., BINGEN E., CEZAR J-P. (2003). Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*, **362:** 2012-2015.
- ISKANDAR H.N., CIORBA M.A. (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res,* **159**: 313-325.
- JESS T., WINTHER K.V., MUNKHOLM P. (2002). Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*, **122:** 1808-1814.
- KAKALACHEVA K., MUNZ C., LUNEMANN J.D. (2011). Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*, **1812:** 132-140.
- KELSEN J., BALDASSANO R.N. (2008). Inflammatory bowel diseases: the difference between children and adults. *Inflamm Bowel Dis*, **14:** 9-11.
- KOLOSKI N.A., BRET L., RADFORD-SMITH G. (2008). Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World J Gastroenterol*, **14:** 165-173.

- KOSTIC A.D., RAMNIK J.X., GEVERS D. (2014). The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterol*, **146:** 1489-1499.
- LAAS M.W., ROGGENBUCK D, CONRAD K. (2014). Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev,* **13:** 467-471.
- LARSON S., BENDTZEN K., NIELSEN O.H. (2010). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease : epidemiology, diagnosis and management. *Ann Med*, **42:** 97-114.
- LEREBOURS E., GOWER-ROUSSEAU C, MERLE V. (2007). Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population based case control study. *Am J Gastroenterol*, **102**: 122-131.
- LOFTUS JR. (2013). Epidemiology of inflammatory bowel diseases. *GI epidemiol,* **2:** 273-282.
- LOFTUS JR., SCHOENFELD P., SANDBORN W.J. (2002). The epidemiology and natural history of Crohn's in population-based patient cohorts from North America : a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*, **16:** 51-60.
- LOFTUS JR, SILVENSTEIN M.D., SANDBORN W.J., TREMAINE W.J., HARMSEN W.S., ZINSMEISTER A.R. (1999). Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterol,* **114:** 1161-1168.
- LORBER B. (2012). Infectious Causes of Chronic Ilness: an Overview. *Microbe magazine*, **2:** 59-63.
- LOUBINOUX J., BRONOWICKI J.-P., PEREIRA I.A.C., MOUGENEL J.-L., LE FAOU A.E. (2002). Sulfate-reducing bacteria in human feces and their association with inflammatory bowel diseases. *FEMS Microbiol Ecol*, **40:** 107-112.
- MAUNDER R.G. (2005). Evidence that stress contributes to inflammatory bowel diseases: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis*, **11:** 600-608.
- MECONI S., VERCELLONE A., LEVILLAIN F., PAYRE B., AL SAATI T., CAPILLA F., DESREUMAUX P., DARFEUILLE-MICHAUD A., ALTARE F. (2007). Adherent-invasive Escherichia coli isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cellular Microbiology,* **9:** 1252–1261.

- MULLER S., ARNI S., VARGA L., BALSIGER B., HERSBERGER M., MALY F., SEIBOLD F. (2006). Serological and DNA-based evaluation of Chlamydia pneumonia infection in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **18:** 889-894.
- NANCEY S., HACINI F., DURAND P.-Y., MILHAU N., KALSERLIAN D., FLOURIE B. (2008). Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépato-Gastro*, **15:** 33-41.
- NEURATH M.F. (2012). Animal models of inflammatory bowel diseaeses : Illuminating the pathogenesis of colitis, ileitis and cancer. *Dig dis*, **30(suppl 1):** 91-94.
- NOZIERES C., PARISET C., ASSAAD S., BACHET P. (2008). La tuberculose intestinale: une forme méconnue d'une infection trop connue. *Med maladies infect*, **38:** 400-402.
- PARKES G.C., WHELAN K., LINDSAY J.O. (2014). Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*, **8**: 717-25.
- PEACH S., LOCK M.R., KATZ D., TODD I.P., TABAQCHALI S. (1978). Mucosal-associated bacterial flora of the intestine in patients with Crohn's disease and in a control group. *Gut*, **19:** 1034-1042.
- PETERSON R.A. (2012). Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicol Pathol*. **40:**186-204.
- ROEDIGER W.E.W., MACFARLANE G.T. (2002). A role for intestinal mycoplasmas in the aetiology of Crohn's disease? *J Appl Microbiol*. **92:** 377-381.
- ROGLER G. (2013). The History and Philosophy of Inflammatory Bowel Disease. *Dig dis*, **31:** 270-277.
- ROTHFUSS K.S., STANGE E.F, HERRLINGER K.R. (2006). Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, **12:** 4819-4813.
- ROOK G.A.W. (2012). A Darwinian View of the Hygienic or "Old Friends" Hypothesis. *Microbe Magazine*, **7:** 173-180.
- ROWE W.A., LICHTENSTEIN G.R. (2012). Inflammatory bowel diseases. *Voir webographie.*
- RUSSELL R.K., SATSANGI J. (2004). IBD: a family affair. *Best Pract Res Cl Ga*, **18:** 525-539.

- SEKSIK P. (2010). Microbiote intestinal et MICI. *Gastroen Clin Biol*, **34:** 48-55.
- SOKOL H., PIGNEUR B., WATTERLOT L., LAKHDARI O., BERMUDEZ HUMARAN L.G., GRATADOUX J.-J., BLUGEON S., BRIDONNEAU C., FURET J.-P., CORTHIER G., GRANGETTE C., VASQUEZ N., POCHART P., TRUGNAN G., THOMAS G., BLOTTIERE H.M., DORE J., MARTEAU P., SEKSIK P., LANGELLA P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci*, **105:** 16731-16736.
- SUTHERLAND L., SINGLETON J., SESSIONS J., HANAUER S., KRAWITT E., RANKIN G., SUMMERS R., MEKHJIAN H., GREENBERGER N., KELLY M., LEVINE J., THOMSON A., ALPERT E., PROKIPCHUK E. (1991). Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*, **32:** 1071-1075.
- TAMBOLI C.P., NEUT C., DESREUMAUX P., COLOMBEL J.F. (2004). Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. **53:** 1-4.
- TRAGNONE A., VALPIANI D., MILGIO F., ELMI G., BAZZOCCHI G., PIPITONE E., LANFRANCHI G.A. (1995). Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **7:** 47-51.
- WEINBERG I., NEUMAN T., MARGALIT M., AYMAN F., WOLF D.G., BEN-YEHUDA A. (2009). Epstein-Barr Virus-Related Diarrhea or Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease: Diagnostic Dilemma. *J Clin Microbiol*, **47:** 1588-1590.
- YI F., ZHAO J., LUCKHEERAM R.V., LEI Y., WANG C., HUANG S., SONG L., WANG W, XIA B. (2013). The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, central China. *Virol J,* **10:**43.
- ZHANG W., HUI K.Y., GUSEV A., WARNER N., FERGUSON J., CHOI M., BURBERRYA., ABRAHAM C., MAYER L., DESNICK R.J., CARDINALE C.J., HAKONARSON H., WATERMAN M., CHOWERS Y., KARBAN A., BRANT S.R.. SILVERBERG M.S., GREGERSEN P.K., KATZ S., LIFTON R.P., ZHAO H., NUÑEZ G., PE'ER I., PETER I., CHO J.H. (2013). Extended haplotype association study in Crohn's disease identifies a novel, Ashkenazi Jewish-specific missense mutation in the NF-κB pathway gene, HEATR3. *Genes Immun*, **14:** 310-316.

- **WEBOGRAPHIE :**

  - ROWE W.A., LICHTENSTEIN G.R. (2012). Inflammatory bowel diseases. Disponible sur: http://emedicine.medscape.com/article/179037-overview, septembre 2012.
  - www.hepatoweb.com/Crohn-examens.php , juin 2012
  - www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2006-paris/I%E2%80%99enteroscopie-a-double-ballonet-evolution-ou-revolution/, juin 2006
  - GROSSMAN A.B., MAMULA P. (2012) Pediatric Crohn disease. Disponible sur : http://emedicine.medscape.com/article/928288-overview, juin 2012
  - http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf , mars 2014
  - etudes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/38/38432_Poligne_systeme_immunitaire.pdf, mars 2011
  - http://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/01/3ff190bb0f4ec6a77e1a3fff7cd76b3badd7463d.pdf, mars 2011
  - http://www.diumici.org, mars 2014

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 octobre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Grégoire BISTER

Sujet :

Physiopathologie de la maladie de Crohn.
Rôle du microbiote.

Jury :

Président : Mme Chantal FINANCE, Professeur des universités - Praticien hospitalier

Directeur : M. Alain LE FAOU, Professeur
Juges : Mme Françoise GERARD, Pharmacienne
M. Jean-Dominique DE KORWIN, Professeur des universités - Praticien hospitalier

Vu,
Nancy, le 22/09/2014

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

Mme Chantal FINANCE — M. Alain LE FAOU

Vu et approuvé,
Nancy, le 22.09.2014

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

p.o *Francine PAULUS*

Francine KEDZIEREWICZ
Vice-doyen

Vu,
Nancy, le 26 SEP. 2014

Le Président de l'Université de Lorraine,

Université de Lorraine — Le Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6676.

N° d'identification : 6676

TITRE

Physiopathologie de la maladie de Crohn. Rôle du microbiote.

Thèse soutenue le 28 octobre 2014

Par Grégoire BISTER

RESUME :

La maladie de Crohn (MC) appartient au groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle est caractérisée par une réponse inflammatoire excessive, évoluant par poussées, et se manifestent cliniquement par des diarrhées chroniques, des douleurs abdominales récurrentes, une importante perte de poids et des signes systémiques comme des malaises ou de la fièvre.
L'incidence et la prévalence de la MC sont en constante augmentation dans le monde. Son étiologie reste inconnue, bien que des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans sa survenue et son évolution.
L'objectif de ce travail est de faire le point sur la physiopathologie de la MC, en insistant sur le rôle de la flore endogène bactérienne (microbiote) dans sa survenue.

MOTS CLES : **Maladie de Crohn, Physiopathologie, Microbiote, Environnement**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Alain LE FAOU	**EA 3452 - CITHEFOR**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ■ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**