



HAL
open science

Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge

Emmanuelle Di Maria, Coline Mousques

► To cite this version:

Emmanuelle Di Maria, Coline Mousques. Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00667010

HAL Id: dumas-00667010

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667010v1>

Submitted on 7 Feb 2012

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

n°

**MICROBIOTE ET MALADIE DE CROHN
ETAT DES LIEUX EN 2011
PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

EMMANUELLE DI MARIA

Née le 21/09/1985 à SAINT MARTIN D'HERES

COLINE MOUSQUES

Née le 22/03/1988 à ANNECY

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Le 3 Février 2012 à 17h30

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président et Directeur du jury : Mme HININGER-FAVIER Isabelle (Maître de conférences)

Membres :

Dr BAUDRANT-BOGA Magalie (Pharmacien hospitalier)

Dr BELLET Béatrice (Professeur associé à l'UFR de pharmacie)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie, à partir du 1 ^{er} novembre)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

ATER (n= 6)

BIROS Camille	ATER	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI Abdellatif	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI Marion	ATER	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM Esther	½ ATER	Pharmacologie (HP2, LER)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=8)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 08/09/2011 08/09/2011

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université
Joseph Fourier
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotecnologie (LAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

**Université
Joseph Fourier** 
GRENOBLE

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

REMERCIEMENTS

Nous remercions les personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

Nous tenons à remercier sincèrement Madame Hininger-Favier (Maître de conférences) qui, en tant que Directeur et Président de thèse s'est toujours montré à l'écoute tout au long de la réalisation de cette thèse.

Nos remerciements s'adressent également à Madame Baudrant-Boga (Pharmacien hospitalier, Pôles Pharmacie et Digidune, CHU de Grenoble) et à Madame Bellet (Docteur en Pharmacie) qui nous font l'honneur d'être membre de notre jury.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos parents, fiancés, proches et amis qui nous ont toujours soutenus et encouragés au cours de ces années d'études et dans la réalisation de cette thèse.

Merci à toutes et à tous.

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique
Ac : Anticorps
AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
AIEC : Adherent Invasive E.coli
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANC : Apports nutritionnels conseillés
ASCA: Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*
ATG16 L1: Autophagy related protein 16 like 1
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation
BALT : Bronchus Associated Lymphoid Tissu
CD : Cellule dendritique
CE : Commission Européenne
CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes
CS : Cortico-surrénale
DER : Dépense énergétiques de repos
DHA : Acide docosapentaénoïque
EPA : Acide eicosapentaénoïque
Fab : Fraction antigen binding
FAO : Food and Agriculture Organisation
Fc : Fraction cristallisable
FISH : Fluorescent In Situ Hybridization
GALT : Gut Associated lymphoid Tissu
HE : Huile essentielle
HGPRT : Hypoxanthine guanine phosphoribosyl
Ig : Immunoglobuline
IMC: Indice de masse corporelle
IRGM : Immunity relatedGTPase family M
LB : Lymphocytes B
LPS : Lipopolyssacharides
LT : Lymphocytes T
MALT : Mucous Associated Lymphoid tissu
MAM : Microbiote associé à la muqueuse
MetaHIT : Metagenomics of the Human Intestinal Tract
MC : Maladie de Crohn
MDP : Muramyl-dipeptide
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales
NK : Cellule natural killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : Pathogen associated molecular pattern

PCR : Polymerase chain reaction

PRR: Pattern Recognition Receptor

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCUH : Rectocolite Ulcéro Hémorragique

SII : Système immunitaire intestinal

TLR : Toll Like Receptor

TMPT : Thiopurine S-méthyltransférase

UFC/CFU : Unité formant une colonie

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

Figure 1: Structure fondamentale du tube digestif	18
Figure 2: Système nerveux entérique	20
Figure 3: Voies réflexes nerveuses.....	21
Figure 4: Figure simplifiée représentant la structure tissulaire de la plaque de Peyer	24
Figure 5: Réponse immunitaire muqueuse intestinale	27
Figure 6: Organisation fonctionnelle schématique du tissu lymphoïde associé au tube digestif	28
Figure 7: Présentation d'un peptide exogène par la protéine CMH II	30
Figure 8: Populations de lymphocytes T CD4+ en fonction du profil des cytokines qu'elles sécrètent.....	32
Figure 9: L'intestin grêle	33
Figure 10: Modifications structurales de l'intestin grêle	35
Figure 11: Le gros intestin	37
Figure 12: Résumé de la dégradation de l'amidon	43
Figure 13: Absorption des glucides par les entérocytes	44
Figure 14: Absorption des acides aminés par les entérocytes	45
Figure 15: Action de la lipase pancréatique	47
Figure 16: Absorption des lipides	48
Figure 17: Arbre phylogénétique de la vie	49
Figure 18: Répartition de la flore le long du tube digestif (concentrations bactériennes aux différents étages du tube digestif, exprimées en nombre de bactéries par gramme de contenu intestinal).....	55
Figure 19: Vue générale sur la microflore du colon humain. Adapté de Gibson & Roberfroid (1995).....	56
Figure 20: Mécanisme d'action du gène NOD2 dans la MC	71
Figure 21 : Réponse immunes locales : différence entre sujet sain et porteur de la MC	72
Figure 22: Dysfonctions immunitaires et MC.....	77
Figure 23: Proportion des patients MC en rémission avec des concentrations plasmatiques en micronutriments inférieures aux valeurs de références.....	83
Figure 24: Cliché de microscopie électronique à transmission de macrophage infecté par des bactéries AIEC mettant en évidence une forte multiplication de ces bactéries dans une large vacuole de phagocytose.....	88
Figure 25 : <i>E.coli</i> adhérent invasif	89
Figure 26: La formation des médiateurs de l'inflammation	94
Figure 27: La métabolisation de l'azathioprine	98
Figure 28: les anti TNF α	102
Figure 29: Le mode d'action des probiotiques mieux cerné.....	112
Figure 30: Gravité de la colite évaluée par son score histologique chez les souris en fonction de la prise de lait fermenté irradié et d'eau	113

Figure 31: Gravité de la colite évaluée par son score histologique chez les souris en fonction de la prise de lait fermenté (av <i>B. lactis</i>), de lait fermenté irradié et d'eau	113
Figure 32: Comparaison des patients traités avec Symbiotic 2000® (« Active treatment ») ou le placebo	117
Figure 33: Rémission clinique et endoscopique dans le groupe LGG et le groupe placebo..	118
Figure 34: Gravité des lésions endoscopiques chez les patients recevant LA1 ou le placebo	121
Figure 35: Score endoscopique moyen dans chacun des deux groupes	122
Figure 36: Classification des patients de chaque groupe en fonction de la sévérité de la récurrence endoscopique	122
Figure 37: Représentation de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un stress	129
Figure 38: Devenir des huiles alimentaires dans l'organisme	137

Tableaux :

Tableau 1: Médiateurs chimiques 1	22
Tableau 2: Médiateurs chimiques 2	23
Tableau 3: Cytokines dans la réponse immune	31
Tableau 4: Classification des bactéries par phylum	50
Tableau 5: Classification des bactéries selon leurs caractéristiques respiratoires	52
Tableau 6: Microbiote fécal	64
Tableau 7: Principaux gènes de prédisposition :	74
Tableau 8: causes et mécanisme de la dénutrition au cours des MICI.....	80
Tableau 9 : Microbiote fécal et microbiote associé à la muqueuse chez un patient MC	90
Tableau 10: Glucocorticoïdes: effets métaboliques et effets indésirables	95
Tableau 11: Tableau récapitulatif des études décrites	124
Tableau 12: Régime sans résidus	132
Tableau 13: Régime pauvre en fibres	134
Tableau 14: Synthèse des nutriments déficients dans la MC	139
Tableau 15: Composition d'Azinc Probiotiques.....	141
Tableau 16: Phytothérapie et stress	143

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble.....	2
Remerciements	6
Listes des principales abréviations	7
Liste des figures et tableaux	8
Table des matières	10
Introduction	15
1. <u>Chapitre 1 : Physiologie intestinale</u>	16
1.1. Le tube digestif	16
1.1.1. Structure générale de la paroi du tube digestif.....	17
1.1.2. Contrôle de la digestion.....	19
1.1.3. Immunité intestinale.....	23
1.1.3.1. La barrière épithéliale.....	25
1.1.3.2. La réponse acquise.....	26
1.1.4. Anatomie et motilité intestinale.....	33
1.1.4.1. L'intestin grêle.....	33
1.1.4.2. Le gros intestin.....	37
1.1.5. Digestion chimique et absorption.....	39
1.1.5.1. Les glucides.....	40
1.1.5.2. Les protéines.....	44
1.1.5.3. Les lipides.....	46

1.1.5.4. Les vitamines et les électrolytes.....	48
1.2. Classification bactérienne.....	49
1.3. Le microbiote intestinal.....	52
1.3.1. Généralités.....	52
1.3.1.1. Répartition topographique.....	53
1.3.1.2. Etablissement de la flore intestinale.....	56
1.3.1.3. Rôle physiologique de la flore intestinale.....	57
1.3.2. Microbiote de l'homme sain.....	61
1.3.3. Impact de l'alimentation sur le microbiote.....	65
2. <u>Chapitre 2 : La Maladie de Crohn</u>.....	66
2.1. Description.....	66
2.1.1. Epidémiologie.....	68
2.1.2. Etiologie.....	68
2.1.3. Physiopathologie et clinique.....	75
2.1.3.1. Manifestations cliniques.....	75
2.1.3.2. Evolution des symptômes.....	76
2.1.3.3. Rupture de l'homéostasie.....	76
2.1.4. Autres manifestations.....	78
2.1.4.1. Articulaire.....	78
2.1.4.2. Cutanéomuqueuse.....	78
2.1.4.3. Hépatobiliaire.....	79
2.1.4.4. Carences nutritionnelles.....	79
2.2. Microbiote et Maladie de Crohn : qualité et spécificité.....	85

2.2.1. Microbiote fécal.....	85
2.2.2. Microbiote associé à la muqueuse.....	86
3. <u>Chapitre 3 : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn</u>.....	91
3.1. Aminosalicylés.....	91
3.2. Glucocorticoïdes.....	93
3.3. Immunosuppresseurs.....	97
3.3.1. Thiopurines.....	98
3.3.2. Méthotrexate.....	100
3.3.3. Tacrolimus et Ciclosporine.....	101
3.3.4. Mycophénolate mofétil.....	102
3.4. Biothérapies.....	102
3.5. Nutrition artificielle.....	106
4. <u>Chapitre 4 : Maladie de Crohn : nouvelles stratégies thérapeutiques</u>.....	106
4.1. Les probiotiques	107
4.1.1. Généralités.....	107
4.1.1.1. Définitions et critères de sélection.....	107
4.1.1.2. Efficacité et mode d'action.....	110
4.1.2. Etudes expérimentales.....	113
4.1.2.1. Levures.....	114
4.1.2.2. Mélanges de probiotiques.....	115
4.1.2.3. Lactobacillus.....	117
4.1.2.4. Tableau récapitulatif.....	124
4.2. Maladie de Crohn et stress.....	127

5. <u>Chapitre 5 : Conseils à l'officine : le pharmacien face à la maladie de Crohn</u>	130
5.1. Nutrition et maladie de Crohn	130
5.1.1. Régime alimentaire.....	130
5.1.1.1. Régime sans résidus.....	131
5.1.1.2. Régime pauvre en fibres.....	134
5.1.1.3. Réintroduction d'un régime normal.....	136
5.1.2. Compléments alimentaires et limites.....	137
5.2. Gestion du stress à l'officine	142
5.2.1. Phytothérapie.....	142
5.2.2. Aromathérapie.....	146
5.2.3. Homéopathie.....	148
5.2.4. Fleurs de Bach.....	150
5.2.5. Magnésium.....	151
5.2.6. Oligothérapie.....	153
5.2.7. Oméga 3.....	153
5.2.8. Divers.....	154
5.2.9. Stress et énergétique.....	154
5.3. Fiches conseils	155

INTRODUCTION

La Maladie de Crohn est une pathologie inflammatoire chronique du tube digestif en réelle émergence. En effet, l'incidence ne fait qu'augmenter surtout dans les régions du Nord et de l'Ouest du Monde. En France plus de 60 000 personnes sont touchées.

Bien que des progrès aient été récemment faits, en particulier dans le domaine de la génétique et dans la compréhension de la physiologie, les causes de cette maladie restent à ce jour inconnues.

Les recherches sur la pathologie se concentrent aujourd'hui sur des études moléculaires qui ont mis en évidence des anomalies et une instabilité du contenu bactérien intestinal, ou microbiote, fécal et muqueux. La flore intestinale a de nombreux rôles notamment dans l'immunité et le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale et colique.

La variation de la composition du microbiote, ou dysbiose, est un élément important puisqu'elle permet d'envisager une approche thérapeutique différente, qui viserait à restaurer une normobiose. Un des moyens de modifier la flore intestinale est l'apport de probiotiques.

La question que l'on peut alors se poser est :

Est-ce que ces bactéries ingérées vivantes pourraient avoir une influence sur le développement de la flore intestinale et par conséquent avoir un impact sur les symptômes de la maladie ?

En s'appuyant sur les connaissances actuelles, nous ferons un rappel sur la physiologie du tube digestif et sur la flore intestinale.

Dans une deuxième partie, nous décrirons la maladie de Crohn ainsi que la spécificité de son microbiote. La prise en charge thérapeutique fera l'objet d'un troisième chapitre.

Les traitements médicamenteux n'étant pas effectifs chez tous les patients et présentant de nombreux effets indésirables, nous tenterons en quatrième partie d'évaluer l'efficacité des nouvelles stratégies thérapeutiques comme les probiotiques et l'hypnose.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous ferons un point sur les conseils que peut apporter le pharmacien d'officine pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de la MC. Ces

conseils porteront sur deux facteurs décisifs et avec un fort impact dans la maladie : l'alimentation et le stress.

1. Chapitre 1 : Physiologie intestinale

1.1. Le tube digestif

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

Le processus digestif se compose de :

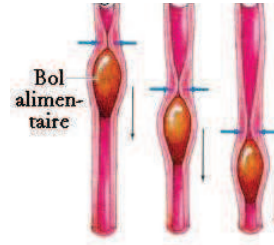
- l'ingestion,
- la propulsion : déglutition et péristaltisme (action mécanique par contraction)
- la digestion mécanique : mastication, pétrissage et segmentation
- la digestion chimique : les sécrétions digestives exocrines qui forment les sucs digestifs et se déversent dans le milieu extracorporel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

✓ Motilité gastro intestinale : 4 mouvements sont reproduits le long du tube digestif :

Le péristaltisme correspond littéralement à la contraction de certains organes creux entraînant des mouvements de leur contenu. Il s'agit donc de zones de contractions qui se déplacent dans un sens unique suivies en aval de zones de relaxations. Ce sens unique n'est pas exclusif et dans certains segments, le déplacement se fait en sens inverse (en direction de la

bouche). Le péristaltisme permet donc la progression des aliments, tout le long du tube digestif pendant leurs différentes transformations. Il est possible grâce à la contraction des fibres musculaires lisses circulaires de la paroi et se produit dans l'œsophage, l'intestin et le colon.

Le deuxième mouvement mécanique est le brassage possible grâce aux fibres obliques présentes uniquement dans l'estomac, en plus des fibres musculaires lisses circulaires et longitudinales. Il s'agit d'un mouvement pour mélanger les aliments aux sécrétions gastriques.



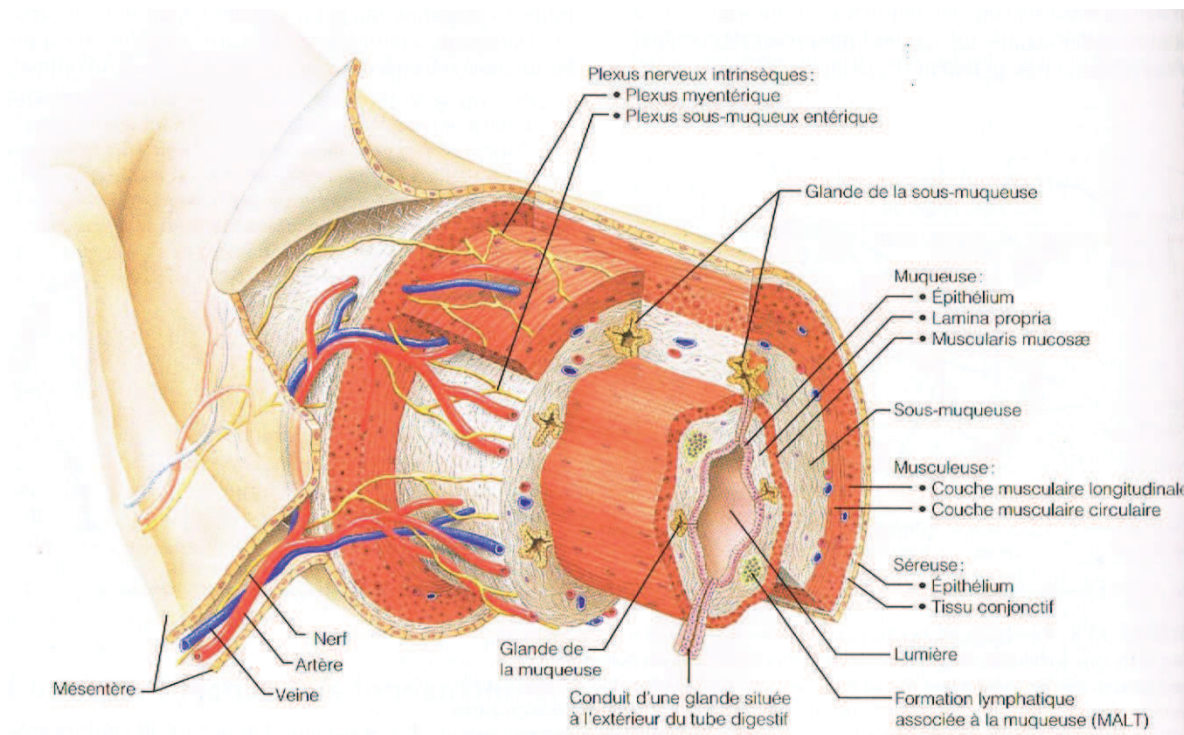
Il existe par la suite un mouvement de segmentation. Ce mouvement est retrouvé uniquement dans l'intestin grêle en plus du péristaltisme. En effet, il s'agit d'une contraction des muscles lisses suivis d'une relaxation au même endroit par intervalle. Le but ici est de favoriser le mélange du chyme avec les sels biliaires, digestifs et pancréatiques et également de favoriser le contact entre la paroi et les aliments.

Le dernier mouvement observé est le mouvement de masse qui consiste en de fortes contractions qui propulsent les matériaux résiduels le long du colon sur des distances considérables. Il permet l'expulsion des selles.

1.1.1. Structure générale de la paroi du tube digestif

Le pharynx jusqu'au tiers supérieur de l'œsophage est formé de fibres musculaires striées, donc avec un contrôle volontaire. Le reste du tube digestif est constitué de fibres musculaires lisses.

Figure 1: Structure fondamentale du tube digestif



(2)

La paroi du tube digestif a toujours la même organisation en fonction des différents segments du tube digestif. C'est-à-dire qu'il y a toujours les mêmes types cellulaires et la même succession de tuniques. Cependant, un type de cellule peut être plus ou moins représenté en fonction du segment du tube digestif et de sa fonction.

La muqueuse est constituée de :

- L'épithélium de revêtement en contact direct avec les aliments. Il contient plusieurs types de cellules avec une action surtout exocrine : cellules caliciformes qui produisent le mucus, gel protecteur qui tapisse l'épithélium. Ces cellules se regroupent parfois en glandes ce qui forme un épithélium plus ou moins lisse. Ainsi dans l'œsophage et le colon, il devra être lisse pour faire passer aisément les aliments. Puis au niveau de l'estomac, il s'épaissira dans le but de protéger les couches sous muqueuses de la grande acidité. En revanche dans l'intestin, les enterocytes, cellules de l'absorption sont plus nombreuses à ce niveau là et l'épithélium sera découpé pour augmenter la surface d'échange et faciliter l'absorption.
- La lamina propria est constituée d'un tissu conjonctif lâche parcourue par des capillaires sanguins. Elle a donc un rôle essentiel de nutrition et de drainage. Cette partie renferme les follicules lymphatiques disséminés mais dont certains sont regroupés

(amygdales, appendices ou plaques de Peyer). Le rôle immun est donc essentiel ici avec la production de lymphocytes et la défense du tube digestif des agressions exogènes des aliments. La lamina propria joue le rôle de barrière.

- La muscularis mucosae est constituée de muscle lisse avec un fonctionnement automatique. Elle produit de petits mouvements circulaires afin de déloger les particules adhésives. Cette couche est particulièrement nécessaire dans l'intestin où à cause des valvules conniventes, les particules peuvent se « bloquer » et ainsi provoquer une inflammation.

La sous muqueuse est constitué d'une couche épaisse contenant des fibres élastiques, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des follicules lymphatiques et des fibres nerveuses : le plexus sous muqueux appartenant au système nerveux entérique. Elle abrite également du tissu conjonctif lâche.

La musculature permet les mouvements mécaniques du tube digestif. En effet elle est constituée de cellules musculaires lisses : une couche de cellules circulaires interne et une couche de cellules longitudinales externe, à l'exception du début et de la fin du tube digestif. Quand cette couche musculature s'épaissit, elle forme un sphincter qui permet d'isoler les segments du tube digestif. Il existe deux vrais sphincters : le pylore (passage de l'estomac à l'intestin grêle) et le sphincter anal. Le sphincter œsophagien inférieur (le cardia) a une action de séparation et ne résulte pas de l'épaississement de la musculature mais d'un tonus élevé des fibres musculaires lisses, et n'est donc pas considéré comme un vrai sphincter.

La séreuse et l'adventice formées par le péritoine viscéral, sont composées de tissu conjonctif lâche. La séreuse permet « d'envelopper » les organes dans la partie intra péritonéale ce qui leur permet de rester en place. Ainsi, l'œsophage ne possède pas de séreuse.

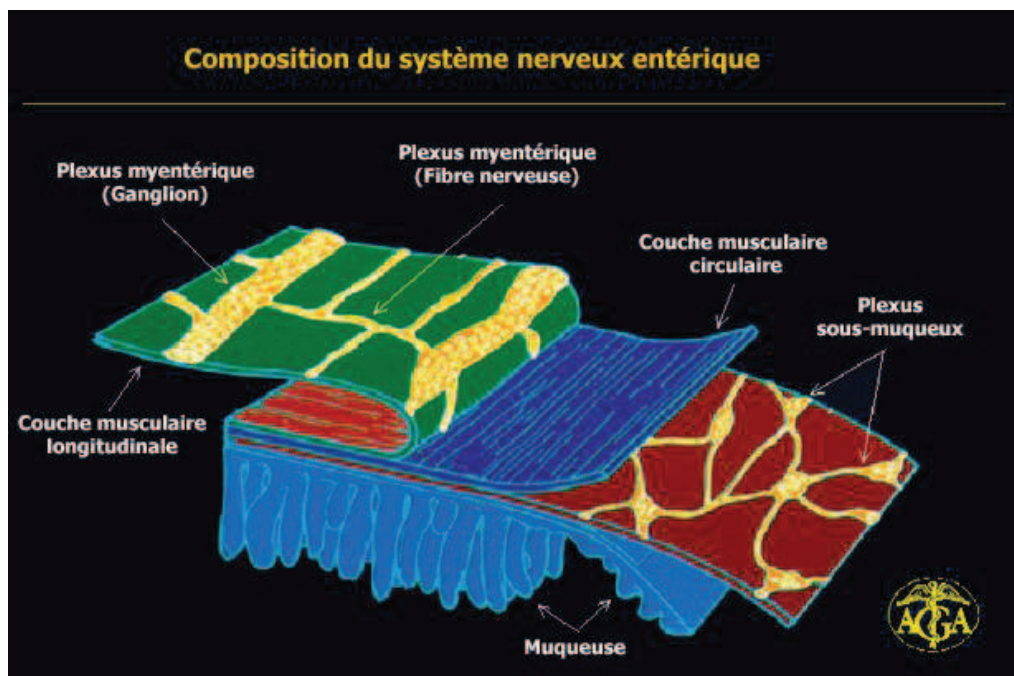
1.1.2. Contrôle de la digestion :

- Système nerveux autonome:

Le système digestif possède un système nerveux intrinsèque appelé le système entérique. (2)
Il se divise en deux plexus ganglionnaires qui s'étendent sur toute la longueur du tube digestif :

- Plexus myentérique (Plexus d'Auerback) : il se trouve au niveau de la musculuse entre ses deux couches musculaires : il se situe donc entre la couche longitudinale et la couche circulaire. Ce plexus est surtout responsable du contrôle moteur (induit par la musculuse).
- Plexus sous muqueux entérique (Plexus de Meissner) : il se trouve au niveau de la sous muqueuse, entre la muqueuse et la couche de cellules circulaires de la musculuse. Ce plexus est surtout responsable du débit sanguin local et contrôle l'activité des glandes (sécrétion) et des muscles lisses (contraction) de la sous muqueuse.

Figure 2: Système nerveux entérique



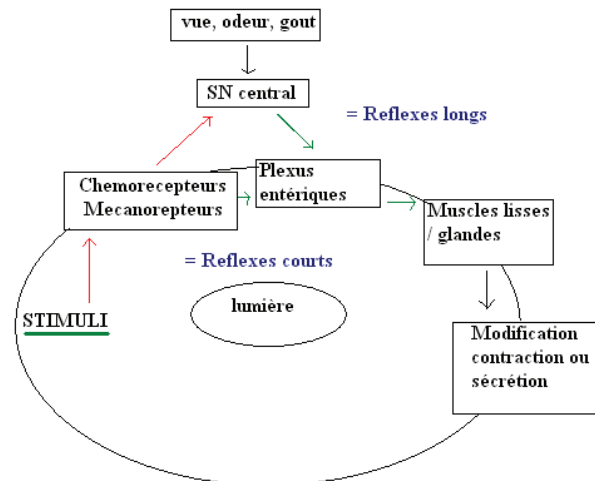
<http://www.fmed.ulaval.ca/med-18654/prive/Cours%2006.htm>

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

Ce système entérique comporte environ deux cent millions de neurones sensitifs (mécano, thermo et chémorécepteurs) et de neurones effecteurs (moteurs ou glandulaires). Ce sont ces neurones effecteurs moteurs qui sont à l'origine des mouvements mécaniques et les neurones

effecteurs glandulaires sont à l'origine des sécrétions exocrines, paracrines, autocrines et endocrines.

Figure 3: Voies réflexes nerveuses



En réponse à des stimuli tels que l'étirement de la paroi (action des mécano-récepteurs), modification de l'osmolarité du contenu gastrique, de son pH ou de la présence de substrats ou de nutriments (chémo-récepteurs), médié par les fibres afférentes sensibles, les neurones des plexus nerveux ont deux types de réflexes :

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

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

Ce contrôle nerveux est responsable du contrôle neurocrine : sécrétions de médiateurs chimiques neuronaux par le motoneurone sécréteur. Ces médiateurs vont agir sur les cellules

cibles afin de réguler les mouvements ou les sécrétions des cellules cibles. Ces médiateurs chimiques sont repris dans le tableau ci-joint.

Tableau 1: Médiateurs chimiques 1

Hormones	Source	Sécrétion	Action	Voies empruntées
VIP (vasoactive intestinal peptide)	✓ Neurone du tube digestif ✓ Duodénum	✓ Influx nerveux ✓ Gras	✓ Relaxation des muscles lisses ✓ Vasodilatation ✓ ↓ sécrétion gastrique ✓ ↑ sécrétion H ⁺ ✓ ↑ sécrétion d'enzymes pancréatiques	✓ Neurocrine
GRP (gastrin releasing peptide)	✓ Terminaison du nerf vague	✓ Anticipation d'un repas	✓ Provoque la libération de gastrine	✓ Neurocrine
Somatostatine	✓ ç de l'antra gastrique	✓ Acidité intraluminale	✓ ↓ sécrétion de gastrine, VIP et GIP	✓ Neurocrine ✓ Paracrine
Acétylcholine	✓ Neurones	✓ Activation du système parasympathique	✓ Contraction des muscles lisses ✓ ↑ sécrétion d'acide et de pepsinogène	✓ Neurocrine
Histamine	✓ ç à histamine	✓ Gastrine ✓ Acétylcholine	✓ ↑ sécrétion H ⁺	✓ Paracrine

- Contrôle hormonal :

Lors de l'étirement des muqueuses, les cellules sécrétrices ont une activité endocrine (passage de l'hormone dans le sang) et paracrine (transmission de l'information à une cellule proche) et libèrent des hormones qui permettent la régulation des fonctions digestives.

Le tableau ci-joint résume les principales hormones :

Tableau 2: Médiateurs chimiques 2

Hormones	Source	Sécrétion	Action	Voies empruntées
Gastrine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ e G de l'estomac ✓ Pancréas (peu chez l'adulte) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ↑ par : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Oligopeptides ✓ Distension de l'estomac ✓ ↓ par : <ul style="list-style-type: none"> ✓ GRP ✓ pH bas ✓ Somatostatine ✓ Sécrétine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Agit a/n des p pariétales pour ↑ la concentration de H⁺ ✓ Action trophique sur la muqueuse de l'estomac 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine ✓ Paracrine
CCK (cholécystokinine)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ e du duodénum surtout 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peptides ✓ Acides aminés ✓ Acides gras 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Contraction de la vésicule biliaire ✓ Relâchement du sphincter d'Oddi ✓ ↑ des sécrétions pancréatiques ✓ ↓ de la motilité gastrique 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine ✓ Paracrine ✓ Neurocrine
Sécrétine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ e S du grêle proximal 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Oligopeptides ✓ H⁺ dans le duodénum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sécrétion de HCO₃⁻ pancréatique ✓ ↓ sécrétion H⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine
GIP (glucose insulino-tropique peptide)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ e K du duodénum/ jejunum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glucose dans le duodénum 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stimule la sécrétion d'insuline 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrine

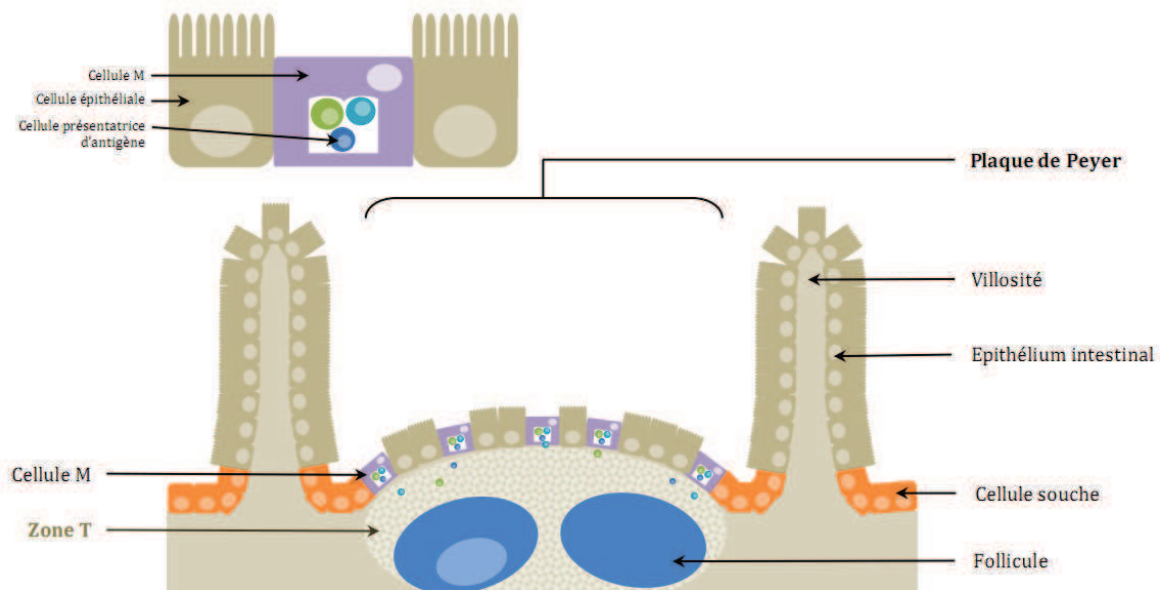
1.1.3. Immunité intestinale:

La surface intérieure du tube digestif bordant la lumière intestinale est d'environ 100m² et doit être dotée d'un système immunitaire très efficace. Ainsi, les constituants salivaires et le lysozyme empêchent la pénétration de germes. Le suc gastrique a lui, une action bactéricide. Le tube digestif possède également son propre tissu lymphatique immunocompétent comprenant des lymphocytes et des plasmocytes répartis dans l'épithélium (lymphocytes T intra épithéliaux) et le tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous muqueuse des parois intestinales et coliques. (3)

Ainsi, ce tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) comporte à la fois des follicules lymphoïdes isolés et des cellules lymphoïdes (lymphocytes B, T, et plasmocytes sécréteurs d'IgA), mais aussi des agrégats de follicules : les amygdales, l'appendice iléocœcale et les plaques de Peyer.

Nous parlerons plus particulièrement des plaques de Peyer qui siègent au niveau de la lamina propria de la muqueuse, partie terminale de l'iléon.

Figure 4: Figure simplifiée représentant la structure tissulaire de la plaque de Peyer



<http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>

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

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

La réponse immune est un phénomène complexe dont la finalité est la défense de l'organisme.

On distingue la réponse innée qui est immédiate et non spécifique de la réponse acquise, qui est spécifique et qui nécessite une phase de latence.

L'immunité innée est assurée par les monocytes-macrophages, cellules dendritiques (CD), cellules natural killer (NK) et polynucléaires neutrophiles. Ce sont les sentinelles de

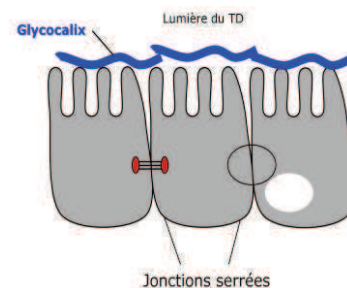
l'organisme. Ainsi, grâce à l'activité phagocytaire des CD, et surtout des macrophages, les organismes étrangers à l'hôte sont phagocytés et détruits.

Parmi l'immunité acquise, on distingue l'immunité humorale (production d'anticorps) et l'immunité à médiation cellulaire. L'immunité humorale est assurée par les anticorps, produits par les cellules B. L'immunité cellulaire est assurée par les lymphocytes T sensibilisés, qui agissent localement au contact de l'antigène, par cytotoxicité ou libération de médiateurs non spécifiques, les lymphokines.

La production d'anticorps et l'immunité à médiation cellulaire sont induites par des déterminants antigéniques (antigènes T-dépendants) proches mais non identiques. Il existe aussi des antigènes qui induisent uniquement la production des anticorps par les cellules B sans activation des lymphocytes T (antigènes T-indépendants). (3)

1.1.3.1. 1er niveau de défense : La barrière épithéliale

- Grande capacité de renouvellement
- Jonctions serrées intercellulaires : présence de protéines transmembranaires (claudine et occludine) qui permettent l'adhérence des cellules entre-elles et empêchent le passage de micro-organismes.
- Présence du glycocalix (barrière semi-perméable diminuant l'accessibilité aux cellules épithéliales) sur la face apicale des cellules épithéliales.
- Synthèse de peptides anti-microbiens : plusieurs familles (défensines, cathelicidines ou calprotectines). Leur fonction est la lyse de la membrane bactérienne et ils ont un rôle dans le contrôle de la densité de la flore commensale.
- Les cellules épithéliales participent directement à l'immunité innée : elles peuvent exprimer des récepteurs de l'immunité innée: les PRR (*Pattern Recognition Receptor*) dont les TLR (*Toll-like receptor*), NOD1 et NOD2. Elles sont donc capables de reconnaître certains microorganismes (commensaux ou pathogènes) et d'induire une réponse inflammatoire qui se traduit notamment par la synthèse d'IL8 qui attire les



neutrophiles sur le site d'entrée des microorganismes. Certaines bactéries commensales (genre *Bacteroides*) sont capables de rendre muettes les cellules épithéliales en inhibant les voies de signalisation pro-inflammatoire (voie NF-kB).

1.1.3.2. 2ème niveau de défense : la réponse acquise :

Au niveau du grêle, le GALT peut être divisé en :

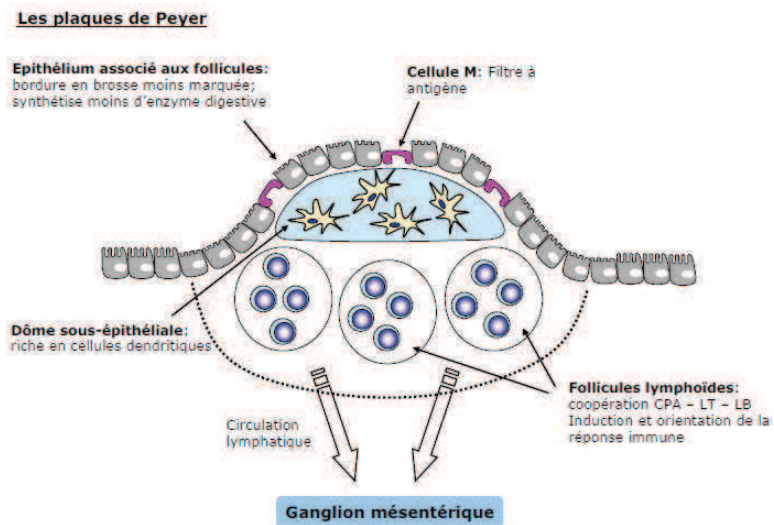
- lymphocytes diffus éparpillés à travers l'épithélium et la lamina propria
- Sites organisés tels que les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques drainants (les ganglions mésentériques) et des follicules lymphoïdes individuels.
- Au niveau colique, présence de lymphocytes diffus et de nombreux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

Ces systèmes permettent de générer une réponse immunitaire adaptative.

❖ Réponse humorale :

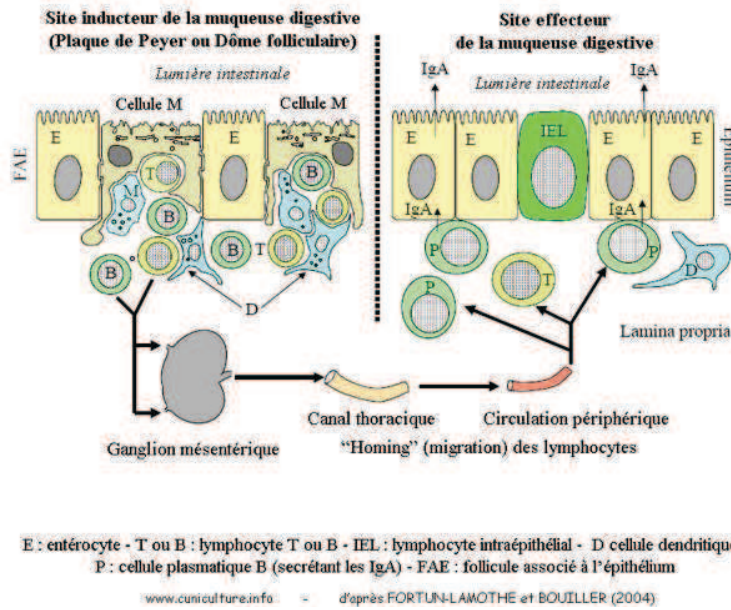
Les cellules M « membraneuses », sont situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer et permettent d'endocyter les antigènes.

Figure 5: Réponse immunitaire muqueuse intestinale



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

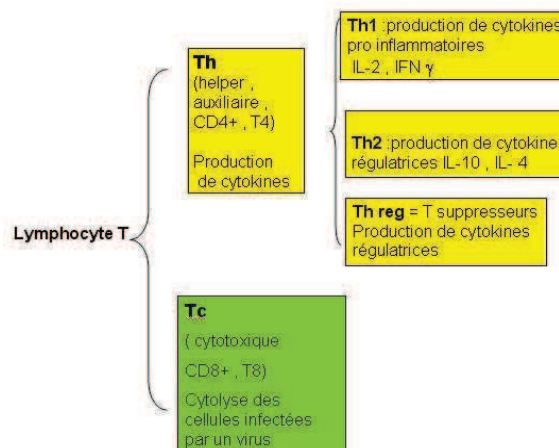
Figure 6: Organisation fonctionnelle schématique du tissu lymphoïde associé au tube digestif



http://virologie.free.fr/documents/virologie/06-CMH_2/CMH_II.htm

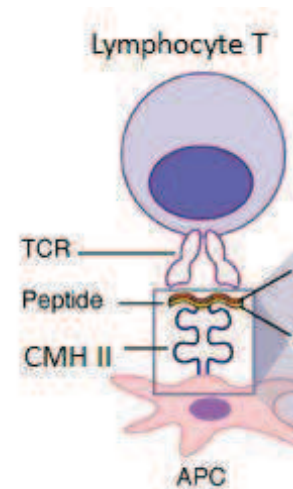
❖ Réponse cellulaire :

Les lymphocytes T sont constitués de différentes populations : les LT cytotoxiques et les LT helper.



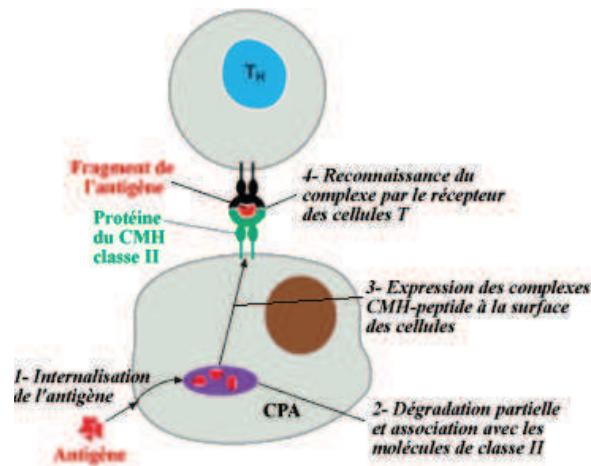
L'activation des cellules T helper CD4+ (appelés aussi LT auxiliaires ou Th) est un évènement crucial dans l'induction d'une réponse immunitaire. Contrairement aux cellules B qui lient directement l'antigène, les cellules T ne reconnaissent l'antigène qu'en association avec des produits du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) exprimés à la surface des cellules présentant l'antigène (CPA : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B...). L'antigène n'est pas reconnu sous sa forme native, mais uniquement après avoir subi des transformations physicochimiques (appelé "processing"). C'est cette forme modifiée de l'antigène qui, complexée avec des molécules du CMH de la CPA est reconnue par le récepteur des cellules T.

L'existence de plusieurs classes de molécules du CMH permet l'adaptation du système immunitaire aux différents antigènes qu'il est susceptible de rencontrer. En effet, les molécules de classe I du CMH sont responsables de la présentation d'antigènes présents dans le cytosol de la CPA, appelés antigènes endogènes, alors que les molécules de classe II sont spécialisées dans la fixation de peptides provenant d'antigènes exogènes, internalisés depuis l'environnement extracellulaire par endocytose. Les protéines exogènes intègrent successivement les différents compartiments de la voie endocytique où elles sont dégradées par diverses enzymes protéolytiques. En effet, les protéines nécessitent un apprêtement intracellulaire générant des peptides capables de s'associer aux molécules du CMH de façon efficace. Les lymphocytes CD4+ sont activés par le CMH II, alors que les lymphocytes CD8+ le sont par le CMH I.



(TCR : T cell receptor)

Figure 7: Présentation d'un peptide exogène par la protéine CMH II



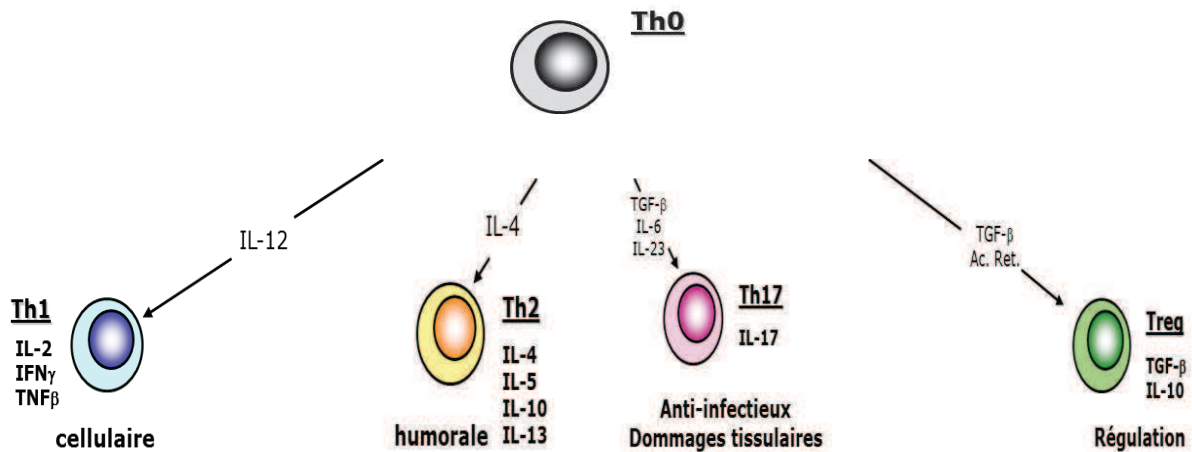
L'activation des CPA est très rapide et est due en partie aux déterminants antigéniques, mais est essentiellement le résultat de l'action des cytokines libérées par les cellules T. Les cytokines sont des facteurs solubles qui permettent d'initier et ou de réguler la coopération cellulaire. L'interféron γ (INF- γ), le « granulocyte-macrophage colony stimulating factor » (GM-CSF), le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) comptent parmi les activateurs des macrophages les plus efficaces. Les CPA activées, produisent en outre de nombreuses cytokines (interleukines : Il-1, Il-6 et TNF- α) ainsi que différents enzymes.

Les cellules T « helper » (CD4+) jouent un rôle central dans la genèse de la réponse immune, elles sélectionnent et activent les cellules effectrices appropriées. C'est la présentation de l'antigène par les cellules CPA qui détermine l'activation soit des cellules Th1 ou Th2. Les CPA qui sécrètent de l'Il-12 vont permettre de différencier les cellules Th0 en Th1 et d'autres vont favoriser la différenciation en lymphocytes Th2 via une cytokine encore inconnue. Les cytokines de type Th1 (pro-inflammatoires) activent l'immunité cellulaire (LT cytotoxiques, cellules NK (« natural killer cells), macrophages, granulocytes et cellules cytotoxiques dépendantes des anticorps (ADCC)) et inhibent la réponse Th2. Les cytokines de type Th2 activent l'immunité humorale et inhibent la réponse Th1. Les réponses de types Th1 sont en général pro-inflammatoires.

Tableau 3: Cytokines dans la réponse immune

Cytokines	Effets
Interleukine-1 (IL-1)	Stimule la production de cellules souches & précurseurs lymphocytaires
Interleukine-2 (IL-2)	Stimule la prolifération T & la génération de T-killer
Interleukine-3 (IL-3)	Stimule la prolifération lignée myéloïde & Lymphocytes B & T
Interleukine-4 (IL-4)	Activation B & T + macrophages
Interleukine-5 (IL-5)	Génération d'éosinophiles par la moelle osseuse
Interleukine-6 (IL-6)	Stimule prolifération médullaire et plasmocytes
Interleukine-7 (IL-7)	Stimule prolifération B & T en synergie avec IL-2
Interleukine-8 (IL-8)	Facteur chemotactique pour les neutrophiles et lymphocytes B & T
Interleukine-9 (IL-9)	Stimule la prolifération des mastocytes
Interleukine-10 (IL-10)	Inhibition des lymphocytes T
Interleukine-11 (IL-11)	Action synergique avec IL-3
Interleukine-12 (IL-12)	Action synergique avec IL-2
Interleukine-13 (IL-13)	activation, prolifération et différenciation des cellules B.
Interféron alpha (INF-α)	Activation macrophages, lymphocytes T et natural killer
Interféron gamma (INF-γ)	Activation des macrophages et lymphocytes T ; augmente expression CMH
Granulocyte macrophage- colony stimulating factor (GM-CSF)	Stimule la prolifération médullaire et l'activation des cellules présentatrice d'antigène
Tumor necrosis factor (TNF-α, β)	Effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales ; stimulant de l'inflammation

Figure 8: Populations de lymphocytes T CD4+ en fonction du profil des cytokines qu'elles sécrètent



Les lymphocytes Th1 sont produits par de faibles quantités d'antigènes, présentés par les cellules dendritiques ou des antigènes parasitaires. Les lymphocytes Th2 sont produits au cours de stimulation par de fortes doses d'antigènes ou une présentation de l'antigène par les LB.

Au niveau intestinal, il existe une homéostasie. En effet, en situation normale, les antigènes commensaux n'induisent pas de réponse immune forte. Il existe un équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs des cytokines.

Les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale ont la propriété particulière de synthétiser de forts taux de TGF- β et d'IL-10 (au lieu d'IL-12). Cela permet l'induction de lymphocytes T régulateurs. Le système immunitaire intestinal se caractérise par des profils distincts de cellules, de cytokines et de chimiokines. Il a des prédispositions à l'induction d'une tolérance dominée par une barrière physique douée d'une grande capacité de renouvellement, la sécrétion de peptides antimicrobiens et la production d'IgA. Le profil de cytokines dominant dans les ganglions et les plaques de Peyer sont l'IL-4, l'IL-10 et le TGF- β . L'IL-10 et le TGF- β représentent un environnement immunosuppresseur par induction de lymphocytes T régulateurs.

Les organes du tube digestif comprennent : la bouche (mastication, insalivation, déglutition), l'estomac (digestion physique, mécanique et chimique), l'intestin (absorption), le colon, le rectum et l'anus.

On ne détaillera pas ici les organes sus intestinaux et on se focalisera sur l'intestin grêle ainsi que sur le colon et le rectum qui sont touchés dans la maladie de Crohn. On pourra alors en déduire par la suite les perturbations qu'engendre l'inflammation provoquée par cette pathologie.

1.1.4. Anatomie et motilité intestinale

1.1.4.1. Intestin grêle et structures annexes

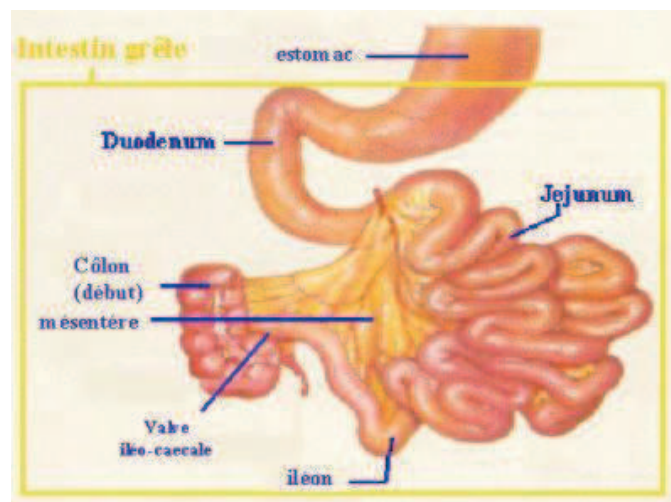
C'est dans l'intestin grêle que les aliments sont en majorité préparés pour être absorbés. Néanmoins, cette fonction vitale ne peut pas se faire sans les organes du foie et du pancréas, que nous ne détailleront pas ici.

❖ Anatomie macroscopique

L'intestin grêle commence au niveau du pilore et se termine au niveau de la valve iléo-caecale où il rejoint le gros intestin. Son diamètre va de 2,5 à 4 cm et il fait 4 mètres de longueur sur une personne vivante. Il est irrigué essentiellement par l'artère mésentérique supérieure.

L'intestin grêle comprend trois segments :

Figure 9:L'intestin grêle (2)



- Le duodénum : première partie de l'intestin grêle, il fait vingt-cinq centimètres de long, débute au niveau du pilore et se termine au ligament de Treitz.

Il est responsable d'une sécrétion endocrine de CCK et de Sécrétine.

- Le jéjunum : constitue les quarante pourcent restant de l'intestin grêle, il contient beaucoup de plis circulaires.
- L'iléon : constitue les soixante pourcent restant de l'intestin grêle, et cette partie de l'intestin grêle est plus lisse que les précédentes. Il n'existe pas de séparation physique entre les deux dernières parties de l'intestin. Le reflexe gastro iléal est une contraction reflexe de l'iléon quand du chyme arrive dans l'estomac.

❖ Anatomie microscopique :

La paroi de l'intestin grêle est totalement repliée sur elle-même : en effet, la muqueuse et la sous muqueuse forment des replis appelés valvules conniventes mesurant jusqu'à un centimètre. Sur ces valvules se trouvent des villosités intestinales de 6 mm de hauteur et sur ces villosités se trouvent des microvillosités formées par la membrane plasmique des cellules absorbantes de un millimètre de hauteur. Cette organisation est appelée la bordure en brosse des entérocytes. Le but de cette bordure en brosse est de multiplier la surface d'échange entre les aliments et la paroi de six cent ! Ces microvillosités sont protégées par le glycocalyx qui contient des enzymes de la bordure en brosse.

Dans le duodénum, les villosités sont de grandes tailles en forme de feuille, puis elles deviennent plus étroites et plus courtes le long de l'intestin grêle et leur nombre diminue.

L'absorption se fait grâce à ces villosités qui sont riches en :

- capillaires perméables, réunis en réseau. Ce réseau forme par la suite une veinule dont le contenu se déverse dans la veine mésentérique supérieure, qui poursuit son cheminement jusqu'à la veine porte où les nutriments contenus dans le sang seront filtrés pour éliminer les déchets. Cette circulation est appelée circulation mésentérique.
- et en vaisseaux lymphatiques qui constituent un chylofère central jusqu'à la veine sous clavière gauche où son contenu passe dans le sang.

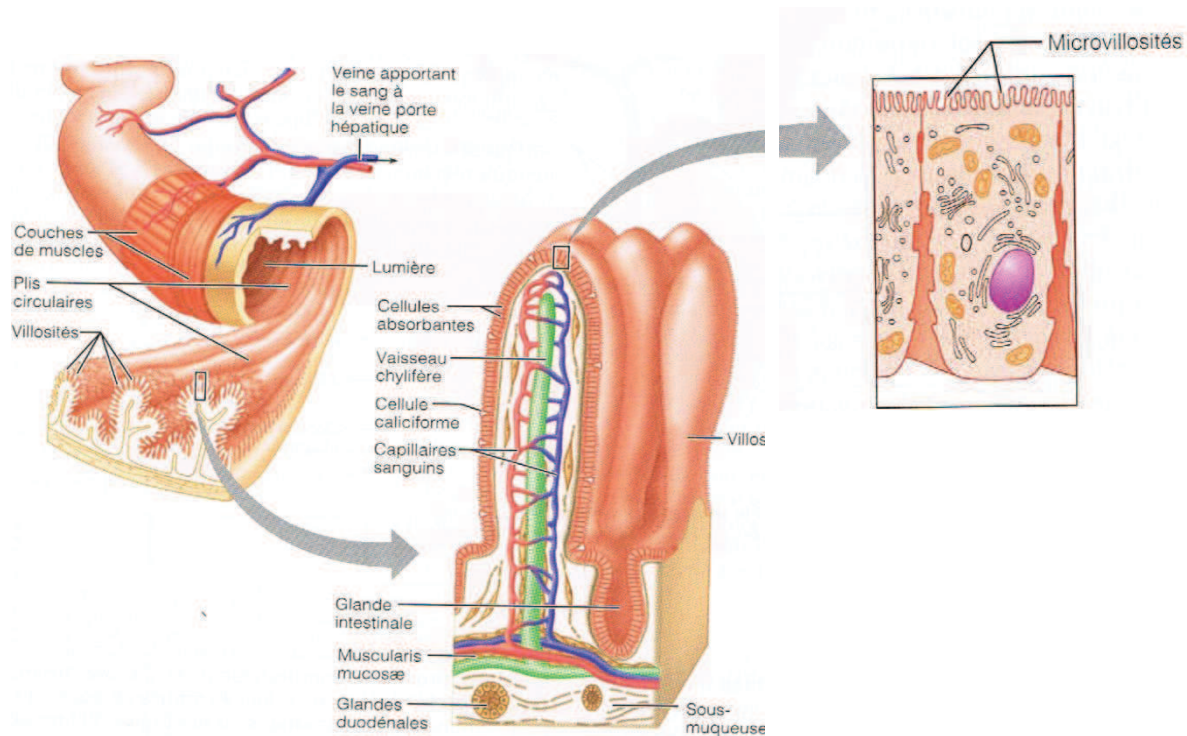
Modifications des tuniques de la paroi :

- La muqueuse : contient surtout des cellules absorbantes liées entre elles par des jonctions serrées, des cellules caliciformes (sécrétion de mucus intégré) et des endocrinocytes gastro-intestinaux (sécrétions d'enzymes). De plus, la muqueuse contient de nombreux

lymphocytes T qui libèrent immédiatement des cytokines en présence d'antigène, sans avoir besoin d'être amorcés.

La muqueuse est, elle parsemée de cryptes qui conduisent aux glandes de Lieberkuhn. Les cellules garnissant cette glande produisent le suc intestinal constitué d'eau, de mucus (produit par les cellules caliciformes et les glandes de Brunner) et d'enzymes (entérokinases) et qui sert à transporter les nutriments du chyme. Ce suc intestinal est légèrement alcalin (pH de 7,4 à 7,8) et isotonique avec le plasma. Sa sécrétion est stimulée par l'étirement ou l'irritation de l'intestin grêle par un chyme acide. Il est cependant faiblement chargé en enzymes car elles sont en majeure partie liées au sang aux membranes des villosités intestinales.

Figure 10: Modifications structurales de l'intestin grêle



(2)

Au fond des villosités se trouvent les cellules de Paneth qui sont des cellules souches et qui donnent naissance aux différentes cellules qui peuplent la paroi : les entérocytes, les cellules caliciformes, et les cellules endocrines. Ces cellules migrent ainsi vers le haut des villosités au fur et à mesure de leur maturité. A la surface du puits, les cellules les plus vieilles se détachent : c'est la desquamation qui est très rapide. La durée de vie d'un entérocyte est de 3 à

5 jours. De plus, les cellules de Paneth libèrent le lysozyme, enzyme antibactérienne qui renforce les défenses de l'intestin grêle.

Le nombre de glandes diminue le long de l'intestin mais le nombre de cellules caliciformes augmente.

- La sous muqueuse : contient des follicules lymphatiques individuels et des follicules lymphatiques agrégés (plaques de Peyer) dont le nombre augmente vers l'extrémité distale de l'intestin. En effet, cette partie plus distale contient une forte concentration de bactéries qui ne doivent pas avoir accès à la circulation sanguine. Des glandes mucoïdes sont présentes également dans cette tunique : les glandes de Brunner qui sont essentiellement duodénales. Le rôle de ces glandes est de produire un mucus alcalin afin de neutraliser l'acidité du chyme gastrique pour favoriser l'action des enzymes pancréatiques. Ce mucus sera un des constituant du suc intestinal produit par les glandes de Liberkhun.
- La musculieuse est typique et formée de deux couches.
- La séreuse constitue le péritoine viscéral et recouvre la surface externe de l'intestin.

Motilité de l'intestin grêle :

La segmentation est le mouvement le plus fréquent de l'intestin grêle. Les anneaux de muscle lisse déplacent d'avant en arrière le contenu par des contractions et des relâchements successifs. Ces mouvements sont possibles grâce à des cellules rythmogènes intrinsèques situées dans la couche longitudinale de la musculieuse. Contrairement aux cellules rythmogènes de l'estomac qui ont toutes le même rythme, celles de l'intestin imposent une dépolarisation du duodénum (12-14 contractions par minute) plus rapide que l'iléon (8-9 contractions par minutes). L'intensité de la segmentation dépend des hormones, de l'activité du système parasympathique (augmentation) ou sympathique (diminution) : plus les contractions sont intenses, plus le mélange est complet. Une fois que la majorité des nutriments sont absorbés, le péristaltisme vrai apparaît et la segmentation diminue. Cette activité péristaltique est appelée complexe de mobilité migrante. Chaque onde prend naissance en un point de l'intestin et le parcourt sur une grande distance afin de récupérer le reste de nourriture, de bactéries, de cellules muqueuses détachées et d'autres débris. Cette fonction d'entretien est nécessaire pour éviter la prolifération de bactéries intestinales. Les neurones locaux coordonnent ces mouvements intestinaux et entraînent une variation des

contractions en fonction d'un influx d'acétylcholine, de NO...L'absorption n'est donc jamais limitée dans le temps.

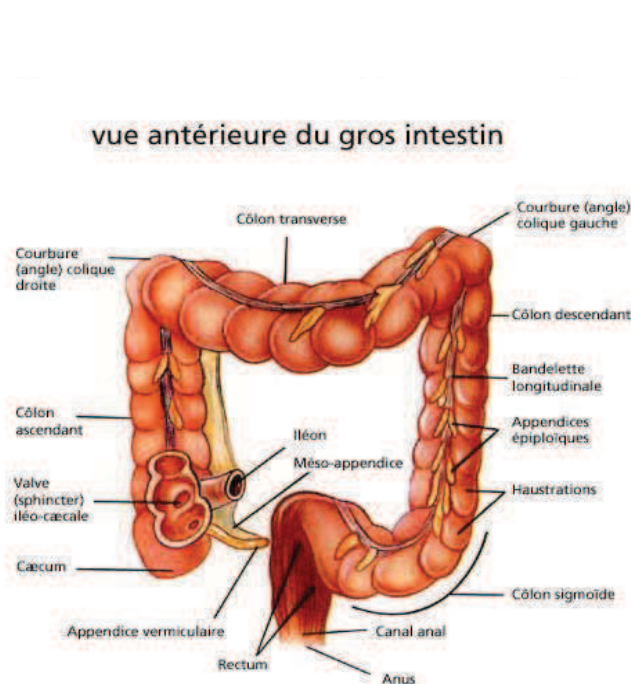
De plus, chaque villosité peut se contracter grâce à sa bande de muscle lisse ce qui permet un meilleur contact avec le chyme (donc une meilleure absorption) et ce qui fait circuler la lymphe.

L'intestin grêle se termine par la valve iléo-cæcale qui s'apparente à un clapet anti retour et contrôle l'évacuation. Ainsi, si le caecum est dilaté, le tonus de la valve augmente, augmentant également la durée de séjour dans l'intestin grêle.

1.1.4.2. Le Gros intestin

❖ Anatomie macroscopique

Figure 11: Le gros intestin



<http://www.irrigationducolon.ch/colon.html>

Le gros intestin commence à partir de la valve iléo caecale et se termine avec l'anus. Son diamètre d'environ sept centimètre est supérieur à celui de l'intestin grêle. Son rôle est

d'absorber l'eau résiduelle et d'éliminer les déchets sous forme de fèces semi-solides. Il est constitué en partant de la valve iléo caecale, du caecum, de l'appendice, du colon (ascendant, transverse, descendant et sigmoïde), du rectum et du canal anal.

L'appendice vermiforme appartient au MALT et joue donc un rôle important dans l'immunité. Néanmoins, sa forme entortillée peut provoquer une agrégation et une prolifération de bactéries intestinales : c'est l'appendicite.

❖ Anatomie microscopique du gros intestin

Modifications des tuniques de la paroi du gros intestin:

- Muqueuse : L'épithélium de revêtement est plus épais et contient surtout des cellules caliciformes, qui s'invaginent en cryptes de Lieberkühn. Le mucus ainsi produit facilite le passage des selles et protège la paroi intestinale contre les acides et les gaz produits par la flore bactérienne résidente. Le chorion est riche en tissu lymphoïde.

Au niveau du canal anal : la muqueuse est très différente. Elle est constituée d'un épithélium simple prismatique et ne possède pas de villosités et pratiquement pas de cellules sécrétrices d'enzymes digestives. La muqueuse a ce niveau subit de fortes frictions et forme des replis appelés colonnes anales. Les sinus anaux (sillons entre ces colonnes) produisent du mucus lorsqu'ils sont comprimés. La muqueuse est innervée par des neurofibres sensibles viscérales relativement insensibles à la douleur.

- Sous muqueuse : ne contient plus de cellules de Paneth

- Musculeuse : La couche externe longitudinale est constituée de trois bandes de muscle lisse appelées bandelette du colon dont le tonus forme des haustrations au niveau du caecum et du colon. En revanche au niveau du canal anal et du rectum, la musculeuse ne forme pas de haustrations et possède des fibres musculaires striées, volontaires.

- Séreuse, adventice : grasseuses

Motilité du gros intestin :

La musculature du gros intestin est la plupart du temps inactive. Les mouvements les plus fréquents sont les contractions haustrales qui sont des mouvements de segmentation lents, toutes les trente minutes environ. En effet, quand une haustration se remplit de résidus, les muscles lisses de la musculeuse de l'haustration se contractent afin de pousser le bol alimentaire dans l'haustration suivante.

De plus, il existe des mouvements de masse du colon qui sont des ondes de contractions lentes et puissantes. La présence de nourriture dans l'estomac active donc le réflexe gastro colique qui initie ces mouvements coliques trois ou quatre fois par jour ce qui permet le déplacement du contenu vers le rectum.

Constitution des fèces :

Résidus alimentaires non digérés, mucus, débris de cellules épithéliales, des millions de bactéries et assez d'eau pour permettre l'évacuation.

Défécation :

Entre le colon sigmoïde et le rectum se trouve un sphincter physiologique qui s'ouvre quand les fèces sont amenés par les mouvements de masse, c'est le réflexe d'évacuation. Ce réflexe est sous le contrôle du système nerveux parasympathique qui provoque la contraction du colon descendant, sigmoïde et du rectum ainsi que le relâchement des sphincters anaux. Lorsque les fèces parviennent au canal anal, un influx nerveux atteint l'encéphale et c'est l'individu qui peut décider de relâcher le muscle sphincter externe pour l'évacuation ou non.

1.1.5. Digestion chimique et absorption

La nourriture arrivant dans l'intestin grêle est méconnaissable mais la digestion est loin d'être achevée. En effet, les lipides n'ont subi pratiquement aucune dégradation et les protéines et les glucides sont en partie dégradés par la digestion mécanique.

La digestion chimique commence en partie dans l'estomac mais la majorité est effectuée dans l'intestin. Ce processus de digestion est en fait une hydrolyse des grosses molécules en unités de bases, monomères, plus petits et donc absorbables par les entérocytes. Ce catabolisme est possible grâce à des enzymes produites par les glandes intrinsèques et annexes qui sont déversées dans la lumière du tube digestif.

Puis, par la suite, intervient l'absorption qui se déroule tout le long de l'intestin grêle mais qui est déjà pratiquement terminée lorsqu'elle atteint l'ileum. La fonction de cette dernière partie de l'intestin grêle est en fait de récupérer les sels biliaires afin de les envoyer au foie, comme un recyclage.

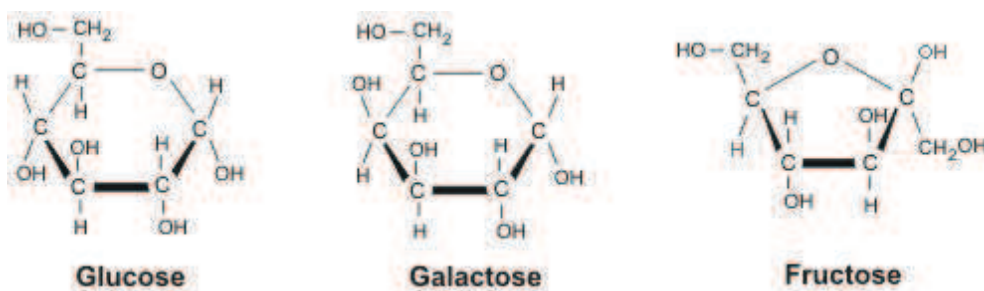
Ainsi, les nutriments sont absorbés au niveau de la bordure en brosse grâce à des mécanismes de transports actifs en majorité. Ils pénètrent ensuite dans le sang capillaire et sont acheminés au foie par la veine porte pour subir une filtration. En revanche, les lipides font une exception et leur absorption est majoritairement passive par diffusion. Ils entrent alors non plus dans les capillaires sanguins mais dans les vaisseaux chylifères et sont par la suite transportés par la lymphe. Ce mécanisme sera détaillé par la suite.

Les faces apicales des cellules épithéliales de la muqueuse sont unies par des jonctions serrées, ainsi, aucune substance ne peut passer entre elles et donc le passage trans-épithélial est obligatoire.

1.1.5.1. Glucides :

- Digestion chimique :

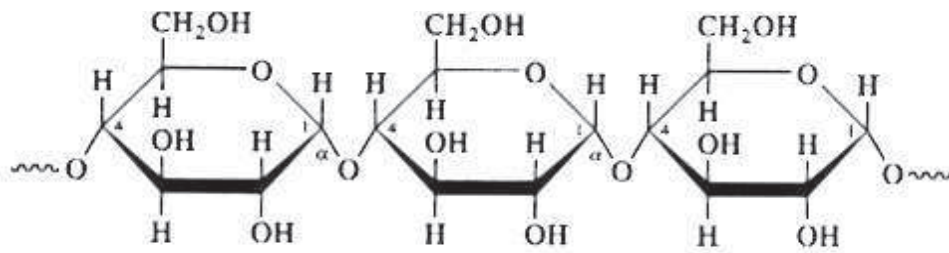
Les monosaccharides, ou monomères comme le glucose, le fructose ou le galactose sont immédiatement absorbés et ne subissent aucune transformation car ils sont suffisamment petits.



Il existe également des disaccharides tels que le maltose (céréales), lactose (lait), sucrose (ou saccharose) qui devront être dégradés en monosaccharides. Néanmoins, les glucides les plus courants de l'alimentation sont les polysaccharides comme l'amidon (réserve d'énergie chez les végétaux) ou le glycogène (réserve d'énergie chez les champignons, les bactéries, mammifères...)

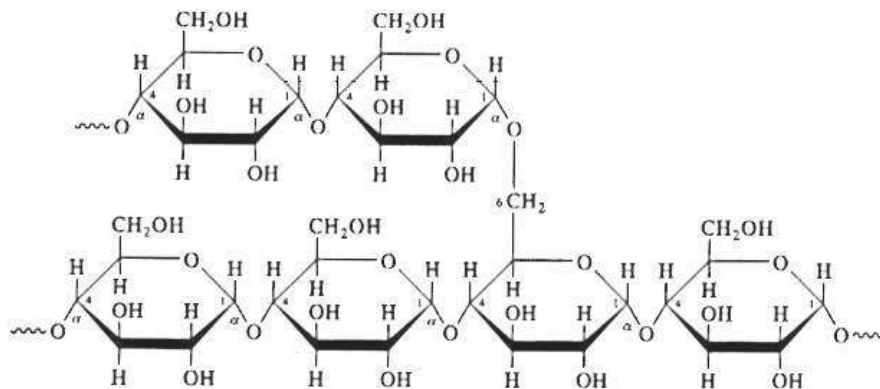
L'amidon est constitué à 30 % d'amylose (grain de maïs 70%, riz : 2-28%, céréales : 15-30%, tubercules : 17-22%) et d'amylopectine (blé, pomme de terre) :

Amylose



L'amylose est une chaîne linéaire non ramifiée constituée de 1000 à 4000 unités de glucose.

Amylopectine



L'amylopectine, aussi appelée isoamylose possède des ramifications (liaisons α 1-6) toutes les 25 unités, ce qui est responsable d'un aspect buissonnant du polysaccharide.

La cellulose est un polysaccharide indigestible pour les humains car nous ne possédons pas les enzymes nécessaires à sa dégradation. Ainsi, on appelle ces glucides non absorbables des fibres, facilitant le transit.

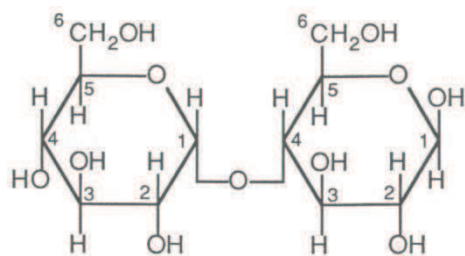
Prenons la dégradation de l'amidon en exemple : elle commence dans la bouche où l'amylase salivaire le transforme en oligosaccharide constitué de deux à huit monosaccharides liés. L'amylase continue d'agir jusqu'à se qu'elle soit inactivée par l'acidité du suc gastrique. Cette amylase est une α amylase c'est -à-dire qu'elle coupe les liaisons α 1-4. Ce qui transforme dans un premier temps l'amidon en dextrine linéaire ou en dextrine branchée pour l'amylopectine.

Une dextrine est un mélange gluco-osidique dont les unités de glucoses sont liées par des liaisons α 1-4 et dont la ramification (pour les dextrines branchées) est liée par une liaison α 1-6.

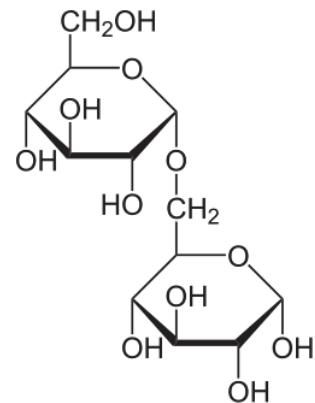
Puis les α amylases continuent leur travail, souvent au niveau gastrique, en dégradant ces dextrines en maltose et en isomaltose (uniquement pour l'amylopectine).

Les féculents et autres glucides digestibles qui n'ont pas été dégradés par la salive vont être dégradés très rapidement par l' α amylase pancréatique contenue dans le suc pancréatique qui se déverse dans l'intestin grêle. Ils sont transformés également en disaccharides, principalement en maltose.

Maltose



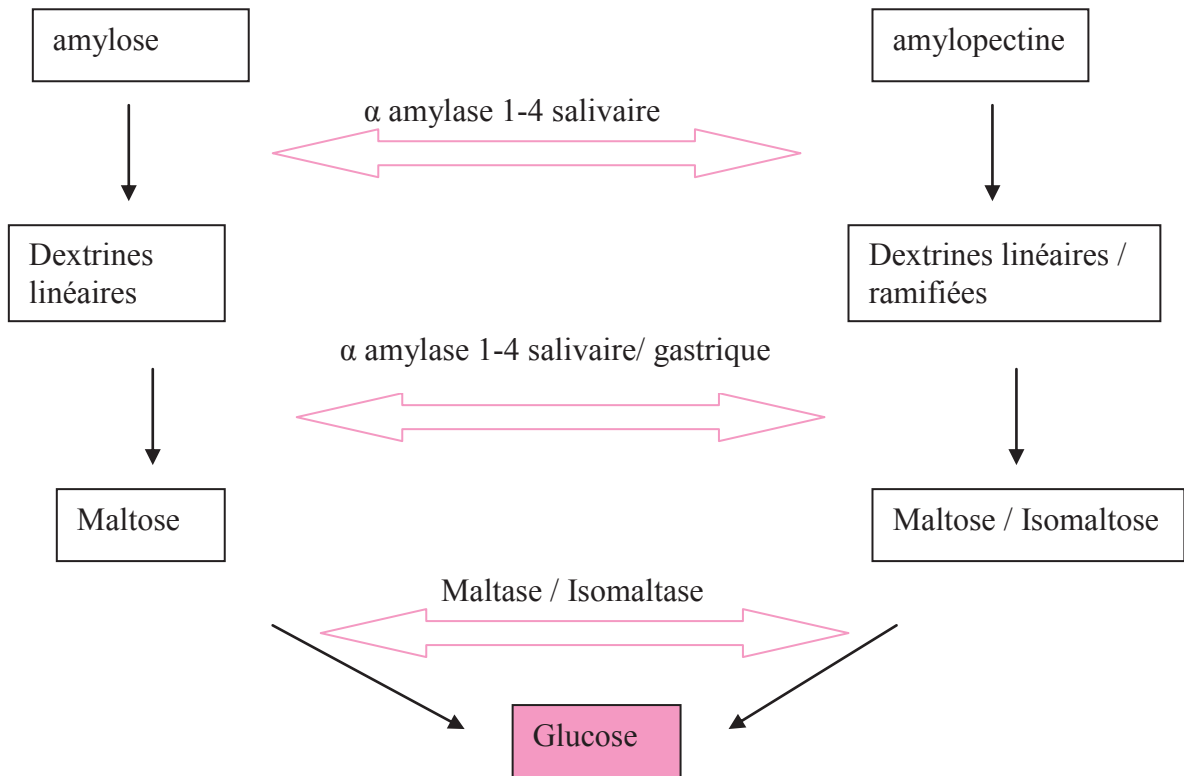
Isomaltose



Puis les enzymes intestinales de la bordure en brosse de l'intestin continuent la dégradation des composés en monosaccharides. Pour l'amidon, la maltase 1-4, qui est une dissaccharidase intestinale, transforme le maltose en glucose, (et l'isomaltase 1-4 transforme l'isomaltose) composé final qui pourra être absorbé.

Cette digestion chimique se termine en principe dans l'intestin grêle car le gros intestin ne possède pas d'enzymes de dégradation. Cependant, comme nous le verrons par la suite, les bactéries de la flore résidentes participent également au processus de digestion.

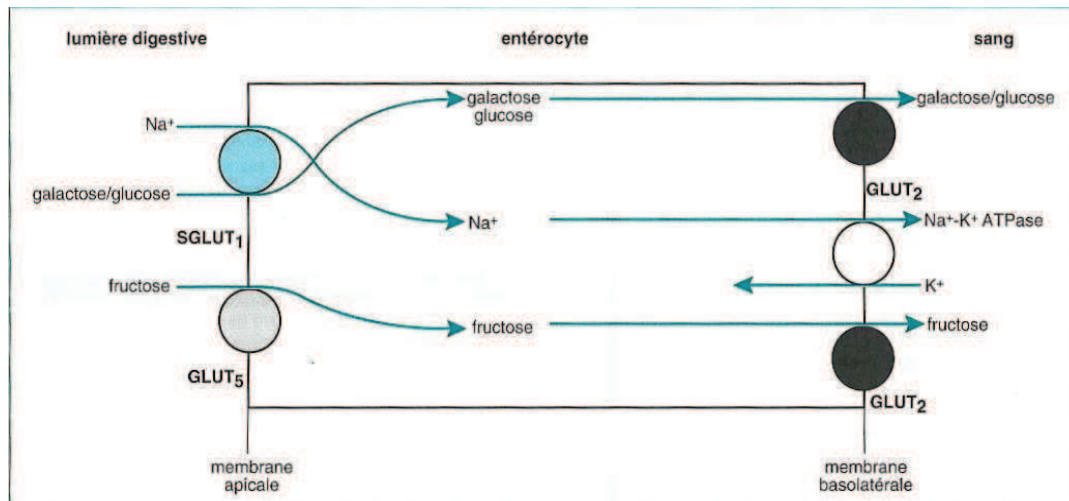
Figure 12: Résumé de la dégradation de l'amidon



- Absorption

La vitesse d'absorption varie en fonction des glucides : ainsi elle sera plus lente pour les polymères du glucose comme les céréales ou les légumineuses et elle sera plus rapide pour les mono ou disaccharides. En effet, leur digestion chimique sera quasiment instantanée car ces composés sont déjà de petite taille.

Figure 13: Absorption des glucides par les entérocytes



http://www.staps.univ-avignon.fr/S3/UE2/Physiologie/Digestion_excretion/Digestion_L2_Support_du_cours.pdf

Le glucose est absorbé par les entérocytes grâce à un co-transporteur spécifique : SGLUT1 qui permet de faire entrer dans la cellule un glucose pour un Na⁺. Ce type de transfert est appelé transfert actif car il nécessite de l'ATP. De plus, il dépend directement du gradient de concentration en Na⁺ dans la cellule. Ce gradient est déterminé par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase au pôle basal qui fait entrer dans la cellule un K⁺ pour un Na⁺, tout en consommant une molécule d'énergie, l'ATP.

Une fois dans la cellule, le glucose ressort par diffusion facilitée, du côté du capillaire sanguin grâce à un autre transporteur de glucides de la membrane : GLUT 2.

Le fructose se différencie par son passage facilité au pôle apical grâce à GLUT5.

1.1.5.2. Protéines :

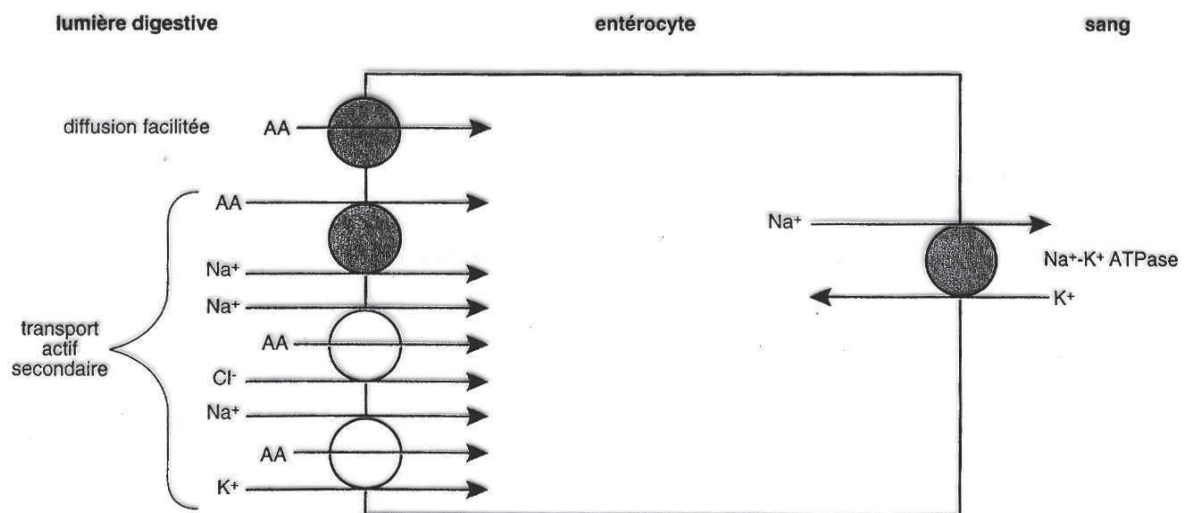
- Digestion chimique :

Les protéines qui arrivent dans l'intestin ont certes une origine alimentaire mais elles proviennent également de protéines enzymatiques sécrétées par les glandes du tube digestif, ainsi que des cellules des muqueuses détachées. Le but de cette digestion est de transformer toutes les protéines en élément plus petit, absorbable : les acides aminés.

La digestion des protéines commence dans l'estomac grâce à une enzyme : la pepsine qui scinde les liaisons contenant de la tyrosine et de la phénylalanine et forme ainsi des polypeptides. Cette pepsine est ensuite inactivée par le pH trop alcalin du duodénum. Une fois dans l'intestin, le restant de protéine ou les protéines pas encore dégradées sont scindées en peptides plus petits par des enzymes pancréatiques : la trypsine, et la chymotrypsine s'attaquent aux liaisons peptidiques situées en début de chaîne et la carboxypeptidase libère les acides aminés du côté carboxylique de la chaîne polypeptidique. Par la suite, les enzymes de la bordure en brosse de l'intestin terminent la digestion en découpant un à un les acides aminés (carboxypeptidase, aminopeptidase et dipeptidase).

- Absorption :

Figure 14: Absorption des acides aminés par les entérocytes



<http://www.staps.univ->

[avignon.fr/S3/UE2/Physiologie/Digestion_excretion/Digestion_L2_Support_du_cours.pdf](http://www.staps.univ-avignon.fr/S3/UE2/Physiologie/Digestion_excretion/Digestion_L2_Support_du_cours.pdf)

Le transport des acides aminés s'apparente à celui du glucose : en effet les acides aminés sont pris en charge par un co-transporteur au niveau du pôle apical de la cellule épithéliale. De nombreux co-transporteurs ont été identifiés et certains sont dépendants du gradient de sodium (transport actif car dépendant directement du gradient de Na^+) et d'autre indépendant : transport facilité. (4)

Les chaînes de deux ou trois acides aminés peuvent également être absorbées mais elles seront alors dégradées en acide aminé unique par la cellule épithéliale.

Par la suite, les acides aminés ressortent du côté basal par simple diffusion et passent dans les capillaires sanguins avant de rejoindre de la même façon que le glucose, la veine porte.

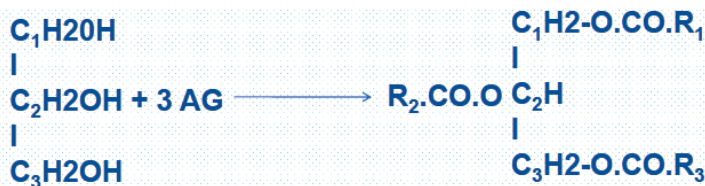
1.1.5.3. Lipides :

- Digestion chimique :

L'intestin grêle est quasiment le seul site de digestion des lipides car leur absorption nécessite des enzymes pancréatiques lipolytiques, ou lipases. (5)

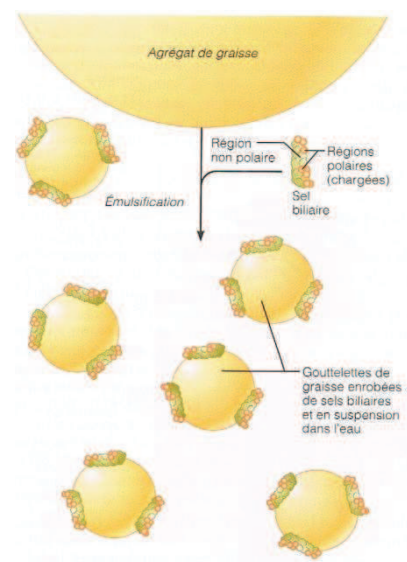
Les lipides les plus abondants de notre alimentation sont les triglycérides : ils composent 95% des lipides alimentaires.

Triglycéride



Avec :
 R1 et R2= acide gras monoinsaturé
 R3 = acide gras polyinsaturé

Ces triglycérides sont des graisses, donc insolubles dans l'eau. Ainsi, dans les solutions aqueuses, ils s'agglomèrent en formant de gros agrégats de matière grasse et seules quelques molécules à la surface sont exposées aux enzymes. Les lipides doivent donc être émulsifiés au préalable par les sels biliaires, ce qui arrive dans le duodénum. Les sels biliaires comportent à la fois une partie polaire et une partie apolaire. Les parties non polaires, hydrophobes, adhèrent aux molécules de lipides et les parties hydrophiles exercent une répulsion et une interaction avec l'eau. Il y a donc un effet détersif et les gouttelettes sont ainsi détachées des gros agrégats afin de former une émulsion stable. Cette émulsification ne détruit en rien les liaisons chimiques mais permet simplement d'augmenter le nombre de molécules exposées aux enzymes : les lipases pancréatiques.



(2)

La lipase catalyse la dégradation des lipides avec pour substrat : une molécule d'eau et un triglycéride. Elle détache alors les chaînes d'acide gras, en position 1 et 3, produisant des acides gras libres (AG) et un glycérol auquel n'est fixée qu'une seule chaîne d'acide gras (monoglycéride).

- Absorption :

Les acides gras libres et les monoglycérides libérés par la lipase s'associent aux sels biliaires et à la lécithine (phospholipide présent dans la bile) pour former des micelles. Ces micelles ont une extrémité polaire constituée par les sels biliaires et un cœur hydrophobe constitué de molécules de cholestérol et de vitamines liposolubles et permettent aux substances grasses d'entrer en contact avec la muqueuse. Une fois que les micelles sont au niveau des entérocytes, elles se dissocient et les composés pénètrent par simple diffusion. Une fois à l'intérieur, les acides gras et les monoglycérides servent à la synthèse des triglycérides grâce au réticulum endoplasmique. Les triglycérides s'associent ensuite à des protéines pour former des lipoprotéines appelées chilomicrons (organisées en vésicules). Ces vésicules entrent dans le vaisseau chlifère (capillaire lymphatique de la microvillosité) et rejoignent la circulation sanguine bien plus loin, via le canal thoracique. (6)

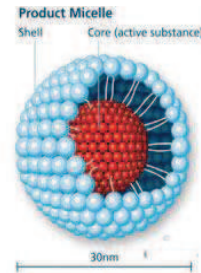
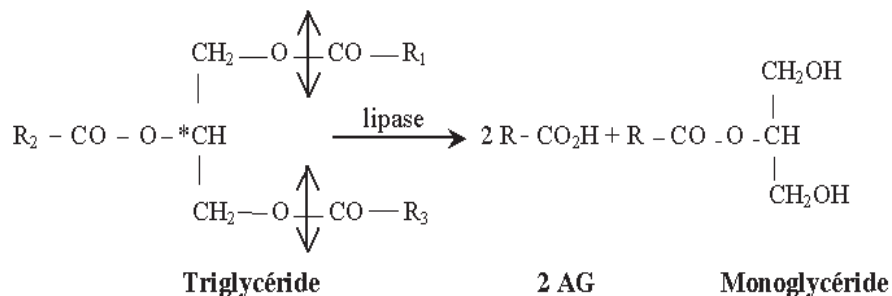
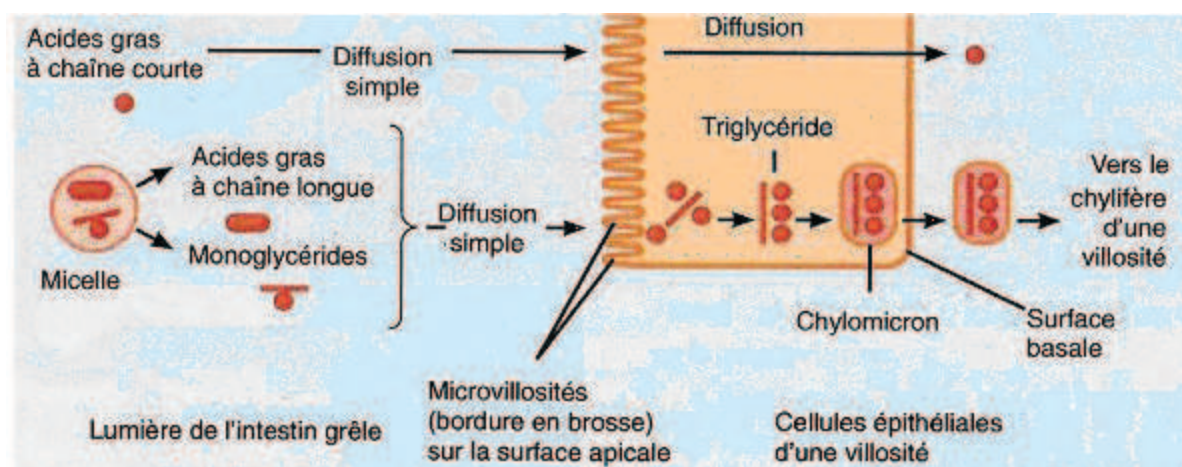


Figure 15: Action de la lipase pancréatique



R1, R2, R3, R =
acide gras

Figure 16: Absorption des lipides (4)



1.1.5.4. Les vitamines et les électrolytes:

Les vitamines hydrosolubles : B1 (thiamine), B2 (Riboflavine), C (acide ascorbique), et H (biotine) contenues dans les aliments sont absorbées par l'intestin grêle de façon identique aux acides aminés (symport actif secondaire) et les vitamines liposolubles : A (rétinol), D (cholécalférol), E (tocophérol), et K (phylloquinone et farnoquinone) sont absorbées de façon identique aux lipides donc par l'intermédiaire de micelles. Les vitamines B12 (Cobalamines) sont à part des autres vitamines car elles nécessitent leur propre transport après ingestion dans l'alimentation. Néanmoins, les vitamines produites par la flore bactérienne sont absorbées au niveau du colon. Cette flore intestinale élabore surtout des vitamines K (phytoménadione) et B.

Chez un individu sain, la quantité de nutriment qui est absorbée est celle qui atteint l'intestin quel que soit l'état de l'organisme. Ainsi, les ions sodium sont absorbés au niveau de la lumière intestinale par transport actif avec les acides aminés et le glucose puis passent dans la circulation sanguine grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase. Les autres anions suivent ce gradient créé. Les ions potassium, eux, traversent les entérocytes par diffusion simple sous l'effet d'un gradient osmotique : au fur et à mesure que l'eau est absorbée, la concentration en K^+ augmente dans la lumière intestinale ce qui crée un gradient de concentration et permet l'absorption. Par conséquent, tout ce qui entrave l'absorption d'eau (diarrhée), réduit l'absorption du K^+ et « attire » ces ions de l'espace interstitiel vers la lumière.

L'absorption du fer et du calcium dépend beaucoup des besoins immédiats. Le fer est absorbée sous forme d'hème (aliments d'origine animales) ou ionique (aliments d'origine végétales).

La digestion et l'absorption des glucides, protides, lipides nécessitent également la présence de la flore intestinale. Cette dernière est composée de différentes catégories de bactéries que nous allons résumer dans la partie suivante.

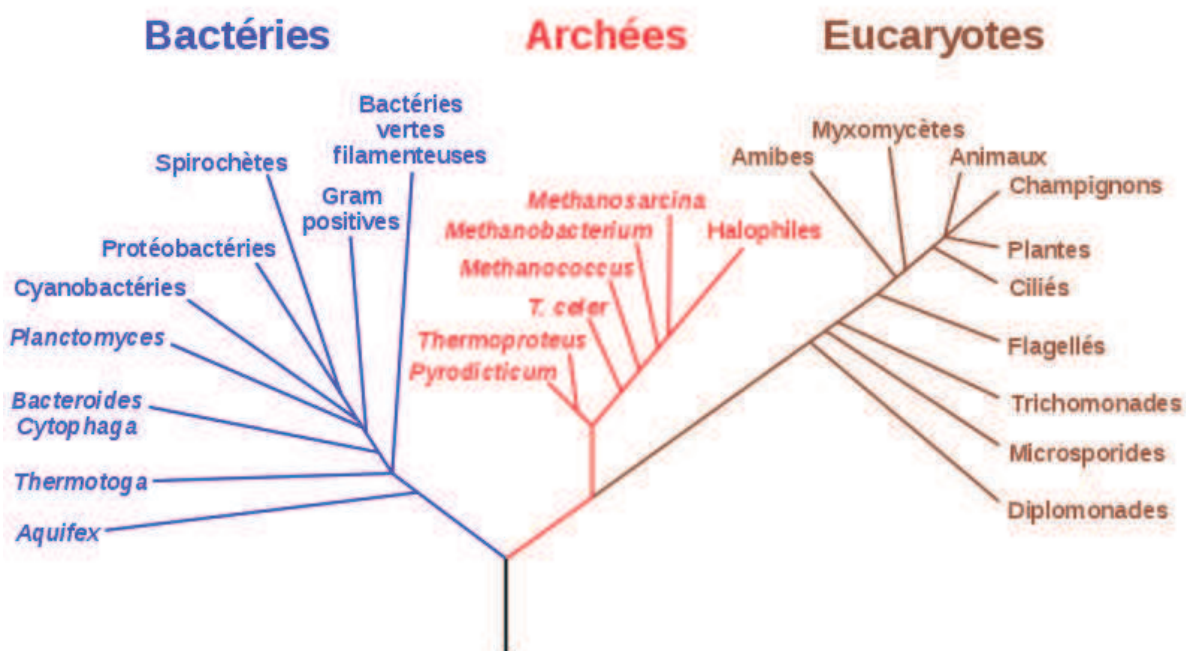
1.2. Classification bactérienne

La classification des bactéries est maintenant établie de façon phylogénétique.

Les procaryotes, présents à l'origine de la vie, ont donné naissance aux Archaeobactéries et aux Eubactéries donnant le classement suivant :

- la branche des Eucarya (ou eucaryotes avec 4 règnes : animal, végétal, champignons, et protistes),
- la branche des Archaea (archaeobactéries vivant dans les milieux hostiles : méthanogènes, halophiles, Sulfolobus),
- la branche des Eubacteria (bactéries proprement dites).

Figure 17: Arbre phylogénétique de la vie



Dans la branche « bactérie », il existe 24 phyla. Nous en détaillerons ici quatre principaux :

-les Actinobacteria : un des deux très grands ensembles de bactéries Gram positives (ayant une paroi riche en peptidoglycanes)

-les Bacteroidetes

-les Firmicutes : qui regroupent la plupart des bactéries gram positives.

-les Proteobacteria : c'est le grand ensemble des bactéries à membrane externe composée de lipopolysaccharides (LPS) (gram négatif) (7)

Tableau 4: Classification des bactéries par phylum

PROTEOBACTERIES	FIRMICUTES	ACTINOBACTERIES	BACTEROIDETES
<p>Classe Alphaproteobacteria :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rhodospirillum -Actobacter -Rickettsia -Wolbachia -Ehrlichia -Rhizobium -Bartonella -Brucella -Afipia 	<p>Classe Clostridia :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Clostridium -Sarcina -Peptococcus 	<p>Classe Actinobacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Corynebacterium -Mycobacterium -Nocardia -Rhodococcus -Propionibacter -Luteococcus -Streptomyces -Bifidobacterium -Gardnerella -Micrococcus -Arthrobacter 	<p>Classe Bacteroidetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Bacteroides
<p>Classe Betaproteobacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Burkholderia -Alcaligenes -Achromobacter -Bordetella -Neisseria -Nitrosomonas -Spirillum 	<p>Classe Mollicutes</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mycoplasma -Ureaplasma 		

<p>Classe Gammaproteobacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Xanthomonas -Francisella -Legionella -Coxiella -Rickettsiella -Pseudomonas -Moraxella -Acinetobacter -Vibrio -Enterobacter -Escherichia -Klebsiella -Proteus -Salmonella -Shigella -Yersinia -Plesiomonas -Providencia -Serratia -Pasteurella -Actinobacillus -Haemophilus 	<p>Classe Bacilli</p> <ul style="list-style-type: none"> -Planococcus -Bacillus -Listeria -Staphylococcus -Lactobacillus -Pediococcus -Enterococcus -Leuconostoc -Streptococcus -Lactococcus 		
<p>Classe Deltaproteobacteria</p>			
<p>Classe Epsilonproteobacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Campylobacter -Helicobacter 			

Le tableau suivant (non exhaustif) résume les différents genres de bactéries cocci gram positif (CG+), cocci gram négatif (CG-), bacille gram positif (BG+), et bacille gram négatifs (BG-) en fonction de leurs caractéristiques respiratoires.(8)

Tableau 5: Classification des bactéries selon leurs caractéristiques respiratoires

	CG+	CG-	BG+	BG-
Aérobie	-Micrococcus	-Neisseria	-Nocardia	-Pseudomonas -Vibrionaceae -Pasteurella -Légionella
Anaérobie	-Peptostreptococcus	-Veillonella	-Actinomyces -Bifidobacterium -Eubacterium -Lactobacillus -Propionibacterium -Clostridium	-Bacteroides -Prevotella -Fusobacterium -Porphyromonas -Groupe V -Fusobacterium
Aéro-anaérobie	-Enterococcus -Staphylococcus -Streptococcus -Stomatococcus	/	-Corynebacterium -Breviabacterium -Rhodococcus -Bacillus -Lactobacillus -Listeria -Clostridium	-Enterobacteriaceae (Escherichia, Salmonella, Shigella, Proteus, Klebsiella, Enterobacter...) -Haemophilus -Brucella -Gardnerella

1.3. Le microbiote intestinal

1.3.1. Généralités

Le microbiote intestinal est un terme maintenant utilisé pour qualifier la flore résidente ou commensale de la lumière intestinale. L'homme vit en association permanente avec les bactéries présentes sur toutes les surfaces et dans toutes les cavités de son corps, la majorité étant hébergées par son tube digestif. Les cellules bactériennes qui nous accompagnent sont au moins dix fois plus nombreuses que nos propres cellules. Ces communautés, dynamiques et complexes, influencent profondément notre physiologie, notre nutrition, ainsi que notre immunité et son développement.

La flore intestinale normale de l'humain adulte, représente quelque cent mille milliards (10^{14}) de micro-organismes et plus de 400 espèces microbiennes.

La flore bactérienne est constituée d'une part de souches qui ont colonisé le tractus digestif dès la naissance de l'individu et d'autre part, de souches qui envahissent le tube digestif au cours de l'ingestion d'aliments ou de boissons.

La flore intestinale varie longitudinalement tout au long de l'intestin, mais aussi transversalement entre lumière et muqueuse intestinale. En fonction des niveaux de l'intestin, une flore différente est retrouvée, correspondant à des habitats différents ou niches écologiques spécifiques.

Actuellement, il est courant de distinguer la microflore intraluminaire (ou planctonique) de la flore adhérente à la muqueuse.

1.3.1.1. Répartition topographique de la flore digestive :

La répartition de la flore varie selon les segments du tube digestif. Elle dépend de la teneur du milieu en oxygène, des sécrétions du tube digestif haut, des nutriments disponibles et de la vitesse du transit (rapide de la bouche au caecum, plus lent ensuite). Globalement il existe un gradient croissant oral-aboral:

La bouche : présente peu de flore active car le temps buccal est court. La flore buccale est colonisée par 750 millions de bactéries par ml de salive.

L'estomac a une flore faible adaptée à un pH très bas (moins de 10^3 Unité Formant une Colonie=UFC/gramme de contenu intestinal).

L'intestin grêle présente une variabilité quantitative

- duodénum : 10^3 UFC/g;
- jéjunum : 10^4 UFC/g;
- iléon : 10^7 UFC/g

et une variabilité qualitative par la diminution progressive des bactéries aérobies au profit des bactéries anaérobies strictes.

Les bactéries de ce segment appartiennent au genre Lactobacillus et Streptococcus. De plus, quelques espèces de la famille des Entérobactériaceae sont présentes.

Au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum et de l'iléon proximal : la flore est plutôt clairsemée, et bien que variable en fonction des prises alimentaires elle ne dépasse normalement pas des concentrations de 10^5 germes/ml.

L'iléon distal marque une zone de transition avec présence d'une flore aéro-anaérobies (flore dominante et sous-dominante).

Le colon est un milieu où le contenu est ralenti : il y a une stase et une augmentation de la population bactérienne : 10^{12} UFC/g.

C'est une « chambre de fermentation ». Il est le siège de biotransformation des aliments non assimilés par l'intestin. Cette zone est colonisée de façon permanente. La flore anaérobie est dense, active et produit de nombreux métabolites.

Le colon est le segment le plus riche en germes, notamment au niveau du caecum, du colon droit et du rectum. (9)

On trouve trois types de flore au niveau du colon, appelée flore fécale :

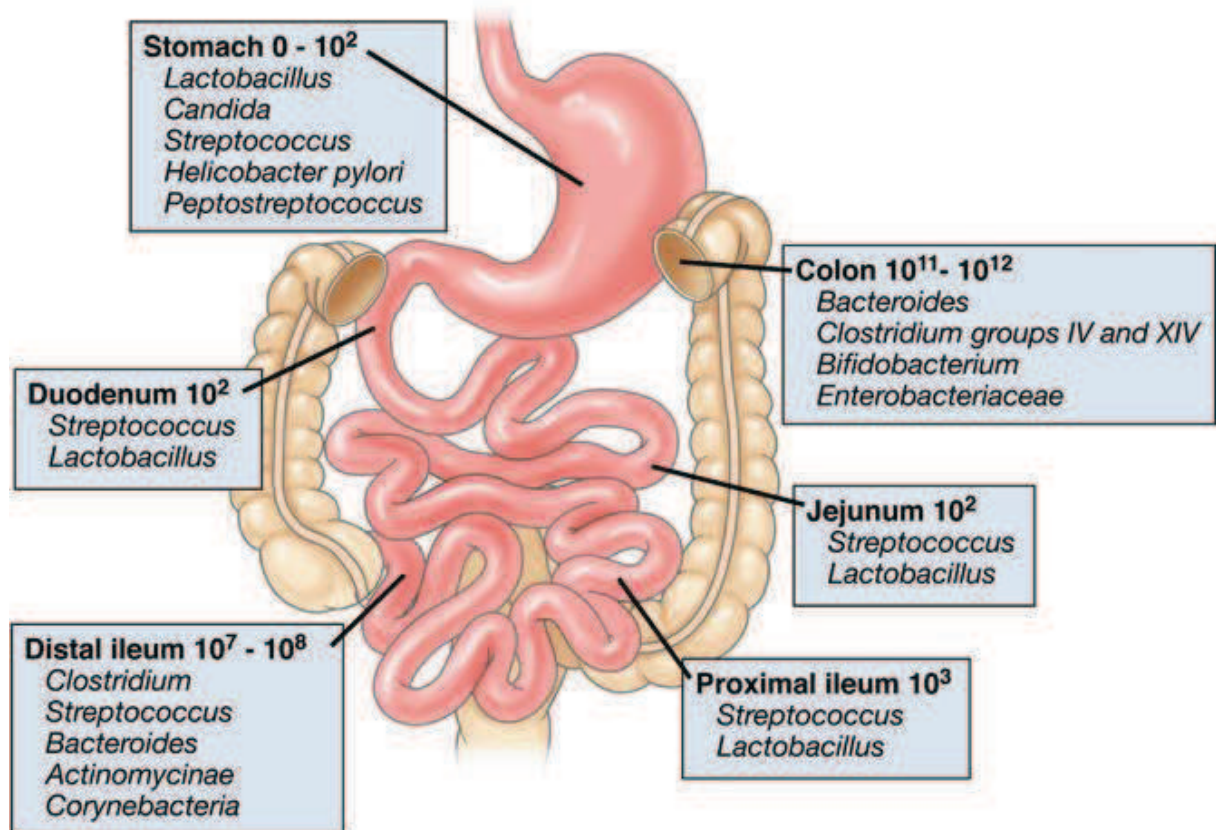
- une flore dominante : (supérieure à 10^9 UFC/g) avec très peu de variation inter-individuelle, exclusivement anaérobie, parmi lesquelles des bacilles Gram négatif du genre *Bacteroides* en nombre important, des bacilles gram positif des genres *Eubactérium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, ainsi que des cocci à gram positifs comme des *Peptostreptococcus* et, *Ruminococcus*.

- Une sous-dominante : (présente à des taux de 10^6 à 10^8 UFC/g) qui se compose de bactéries aéro-anaérobie facultatives. Ces bactéries appartiennent à diverses espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *E. coli*) et aux genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio*, *Methanobrevibacter*. Une multiplication exagérée et non contrôlée des bactéries de cette flore, appelée pullulation bactérienne, peut être à l'origine d'effets pathogènes.

- Une flore de passage, variable, transitoire : (inférieure à 10^6 UFC/g). La flore de passage est, sauf circonstances pathologiques, incapable de s'implanter dans le tube digestif et d'exprimer son potentiel pathogène. Ce sont des bactéries en transit ou réprimées par la flore dominante. La flore de passage est très polymorphe et elle est représentée par des entérobactéries du

genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter* mais aussi par des *Pseudomonas*, des *Staphylocoques* et des levures essentiellement du genre *Candida*.

Figure 18: Répartition de la flore le long du tube digestif (concentrations bactériennes aux différents étages du tube digestif, exprimées en nombre de bactéries par gramme de contenu intestinal).

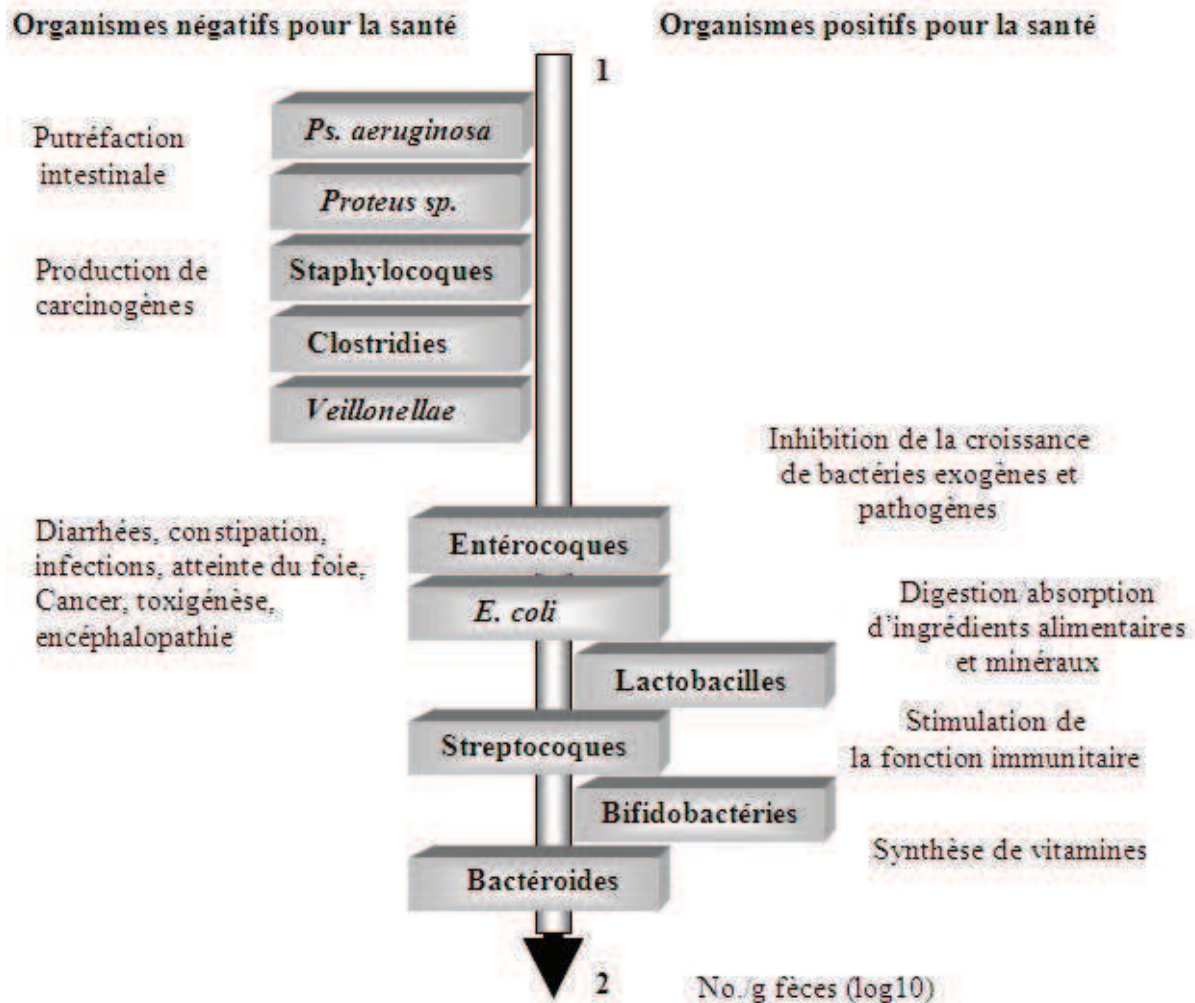


(10)

Au plus on avance le long du tube digestif, au plus le nombre de bactéries anaérobies s'accroît alors que les bactéries aérobies restent en quantité constante depuis l'iléon.

Les Bifidobactéries et les lactobacilles, ainsi que certains Entérocoques, *E. coli*, Streptocoques et Bactéroïdes, se distinguent par leurs effets bénéfiques sur la santé de l'hôte, comme l'amélioration de la maturation et de l'intégrité de l'intestin, l'antagonisme contre les pathogènes et la modulation de la fonction immunitaire. Les principaux composants de la flore du colon ainsi que leurs effets sur l'hôte sont présentés dans la figure ci-dessous. On admet qu'il faut au moins 10^8 germes par millilitre ou par gramme de contenu intestinal pour qu'ils aient un effet significatif sur l'hôte.(11)

Figure 19: Vue générale sur la microflore du colon humain. Adapté de Gibson & Roberfroid (1995).



<http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/22772/ch02.html>

1.3.1.2. Etablissement de la flore intestinale :

A la naissance, le tube digestif est normalement stérile mais il est très rapidement colonisé par les bactéries de l'environnement direct (flores maternelles notamment : vaginales, intestinales et cutané puis flore de l'environnement) pour atteindre une population comprise entre 10^9 et 10^{11} UFC/g au bout de 48 h dans le côlon. La flore va petit à petit se diversifier. Phénomène complexe, encore mal connu, relativement spécifique à chaque espèce animale, la colonisation s'effectue différemment, selon que l'enfant est né par voie basse ou par césarienne.

Chez le nourrisson, la flore microbienne présente une grande variabilité : prédominance de Bifidobacterium chez la majorité des enfants nourris au sein ou prédominance de Lactobacillus chez les enfants en allaitement artificiel.

Bien que l'enfant soit exposé à de nombreuses espèces bactériennes, toutes ne colonisent pas son tube digestif. En effet, des interactions bactéries-hôte et bactérie-bactérie interviennent dans l'établissement de la flore. Les premières bactéries à s'implanter sont les bactéries aérobies-anaérobies facultatives (Staphylocoques, Entérocoques, Entérobactéries). Ces bactéries consomment de l'oxygène ce qui permet l'implantation, dès la première semaine de vie, des genres anaérobies stricts (Bifidobacterium, Bacteroidetes et Clostridium), en parallèle les genres aérobies régressent.

Chez l'enfant de 1 à 4 ans, parallèlement à la diversification alimentaire, on observe une modification progressive de la flore qui tend vers celle de l'adulte et que l'on qualifie de "flore normale". (12)

1.3.1.3. Rôles physiologiques de la flore intestinale :

Les fonctions des bactéries digestives sont de 3 types : métabolique, protectrice et trophique.

❖ Une fonction métabolique :

La flore facilite la digestion et l'absorption des différents nutriments non digérés dans l'intestin grêle.

- Métabolisme des glucides :

La flore colique apparaît comme jouant un rôle important en assurant la simplification (hydrolyse), et la transformation (digestion et fermentation) des glucides.

La dégradation des polysaccharides complexes non digérés dans l'intestin grêle (xylanes, pectine, micro polysaccharides, glycoprotéines) est principalement assurée dans le colon ceci aboutissant à la production d'acides organiques assimilables par l'hôte (acétate, propionate, butyrate) et de gaz (CO₂, H₂).

En revanche, les activités de type β -glucuronidase libèrent à partir des β -glucuronides des aglycones à pouvoir cancérogène.

- Métabolisme des protéines :

Les résidus protidiques d'origine exogène (urée, protéines alimentaires non digérées) et endogènes (enzymes digestives, cellules desquamées, bactéries mortes), sont dégradées par les bactéries de la flore : c'est un processus de putréfaction qui aboutit à la production de : CO₂, NH₃, HS₂, d'amines biologiquement actives (histamine, tyramine, tryptamine qui ont des effets vaso-actifs), de polyamines notamment l'ornithine qui semble jouer un rôle trophique majeur sur la muqueuse intestinale (stimulation de la synthèse d'ADN, développement des enzymes des micro-vilosités, augmentation du nombre de récepteur des immunoglobulines polymériques observés chez l'animal nouveau-né).

Par ailleurs, la dégradation par la microflore des nitrates et des amines secondaires aboutit à la production de nitrosamines cancérigènes.

- Métabolisme des lipides :

L'essentiel des triglycérides est normalement absorbés au niveau du grêle, mais une faible partie de graisses neutres peut atteindre le colon. L'effet de la flore semble s'exercer surtout sur les acides gras désaturés qui une fois hydroxylés ont un effet laxatif.

La production d'acides gras à chaîne courte diminue la synthèse hépatique du cholestérol; l'un d'eux, l'acide butyrique, est la principale source d'énergie de la muqueuse colique.

La flore intestinale exerce une action indirecte, en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires ; des espèces bactériennes sont capables de déconjuguer les sels biliaires (perte de la taurine et de la glycine) et donc d'en modifier l'absorption.

La grande variété des substrats carbonés et azotés disponibles dans le côlon contribue largement au maintien de la diversité des espèces bactériennes et des activités métaboliques rencontrées au sein de cet écosystème.

- Métabolisme minéral et vitaminique :

Certaines bactéries (*E.coli*, *E.aerogenes*...) ont la capacité de synthétiser des vitamines dont la vitamine K (la flore intestinale en est la source essentielle), la vitamine B12 (*C.butyricum*, *Veillonella sp...*), l'acide folique (B9), la biotine (B8), la riboflavine (B2) et l'acide pantothénique (B5).

- Métabolisme des xénobiotiques :

La flore bactérienne a la possibilité d'inactiver des médicaments (inactivation de la digoxine par *Eubacterium lentum*) ou de produire des métabolites toxiques. Ainsi les myrosinases d'origine bactériennes, capables d'hydrolyser les glucosinolates des crucifères (choux, choux de bruxelles, navets...) peuvent être responsables de diarrhées. De même, après consommation importante et prolongée de choux, les métabolites dérivés de la 5-vinyl-oxazolidine-2-thione (goitrine) sont responsables d'une diminution importante de la captation de l'iode par la thyroïde.

Les bactéries de la flore participent à l'activation de certaines substances médicamenteuses comme les composés imidazolés, elles semblent jouer un rôle déterminant dans les ulcérations digestives dues à l'indométacine, elles sont nécessaires à l'action de certains laxatifs comme les glycosides du séné.

❖ Une fonction de protection :

C'est probablement l'une des actions les plus importantes de la flore intestinale.

Les bactéries participent aux défenses de la "barrière intestinale" en utilisant des nutriments, en modifiant le pH intraluminal et en occupant des sites potentiels de colonisation c'est-à-dire au niveau des parois des cellules épithéliales.

De plus, elles sécrètent au niveau de la surface épithéliale des molécules antimicrobiennes telles les bactériocines et rentrent en compétition pour l'accès à des récepteurs de l'hôte.

Une bactériocine se présente sous la forme d'une succession d'acides aminés (souvent hydrophobes) reliée par des ponts disulfures qui en assurent la solidité. Certaines ont un effet bactéricide et d'autre un effet bactériostatique. Leur mécanisme d'action reste encore peu connu.

Ces mécanismes sont propres à certaines espèces microbiennes (Bifidobactéries, Lactobacilles, Bactéroïdes, Peptostreptococcus, Enterocoques...) de la flore dominante et sous dominante, ils s'exercent à tous les niveaux du tube digestif mais surtout au niveau du grêle et du colon.(13)

La fonction de protection de la flore passe également par une immuno-modulation. Le tissu lymphoïde intestinal ou GALT (Gut Associated Lymphoïd Tissue), comme vu précédemment, représente la masse lymphoïde la plus importante de l'organisme. Il est constitué de cellules

immunitaires très hétérogènes : lymphocytes T, lymphocytes B, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules M (cellule spécialisée de l'épithélium intestinal par laquelle les antigènes et les pathogènes transitent pour gagner le tissu lymphoïde associé au tractus digestif) qui sont « enchâssées » dans la muqueuse et associées aux plaques de Peyer : réservoirs de cellules immunitaires siégeant surtout dans le chorion de la muqueuse du caecum.

Le rôle décisif de la colonisation bactérienne du tube digestif sur le système immunitaire intestinal (SII) a été démontré. C'est en effet par son implantation à la naissance que la flore digestive (notamment certaines bactéries comme les Bifidobactéries) induit puis entretient le bon fonctionnement du SII. L'activation du SII par les bactéries de la flore permet :

- d'une part la « tolérance orale » : c'est à dire le développement de réponses immunes de type « suppressif », empêchant l'induction au niveau intestinale et systémique de réponses immunes contre les protéines étrangères des aliments et des bactéries de la flore résidente. Cette importante fonction permet d'empêcher le développement des hypersensibilités alimentaires dont l'allergie, ainsi que les réactions inflammatoires du tube digestif envers les bactéries intestinales (ex : maladie de Crohn)
- d'autre part la défense de l'organisme contre les germes entéropathogènes. En effet, l'activation des fonctions des macrophages (phagocytose, synthèse de cytokines) et des plasmocytes (synthèse et sécrétion d'immunoglobulines (IgA)), permet de protéger l'hôte contre les microorganismes entéropathogènes en bloquant leur adhésion, en empêchant la translocation vers le compartiment systémique, en bloquant la multiplication virale, en neutralisant les entérotoxines ou en bloquant le passage de macromolécules par formation de complexes immuns.

La mise en évidence de l'existence de relations (migration de cellules immuno-compétentes, de cytokines) entre le SII, le compartiment systémique et le tissu lymphoïde de différentes muqueuses (comme le tissu lymphoïde bronchique (BALT) ou celui de la muqueuse vaginale) permet d'émettre l'hypothèse de l'existence d'un système immunitaire de défense commun des muqueuses. Ce concept de « solidarité des muqueuses » constitue actuellement une voie de recherche importante dans le traitement de maladies infectieuses et le rôle de la flore sur l'immunité.

La barrière intestinale qui protège l'hôte contre des agents pathogènes ou des antigènes indésirables est composée :

- d'une couche de mucus,
- de l'épithélium,
- de la lamina propria (siège principal des cellules du système immunitaire)
- des vaisseaux,
- de l'innervation et
- du péristaltisme intestinal.

La flore bactérienne ne constitue pas seulement un autre composant de cette barrière mais réagit en symbiose avec plusieurs de ces compartiments.

Ainsi, la flore bactérienne stimule la composante "sécrétoire" de cette barrière, par la production de la couche de mucus et des peptides antibactériens et, d'autre part, favorise la composante "physique" de cette barrière, par la production de substances protégeant ou réparant l'épithélium (N-cadherin, acides gras à chaînes courtes, etc.).

❖ Une fonction trophique :

Les bactéries jouent un rôle trophique en facilitant la prolifération et la différenciation épithéliale et en promouvant le système immunitaire.

Globalement, on reconnaît que la flore luminale joue davantage un rôle métabolique et participe à la barrière intestinale alors que la flore adhérente de la muqueuse a plus une fonction trophique.

1.3.2. Microbiote de l'homme sain :

La population de microorganismes présente au niveau intestinal est un modèle de biodiversité et constitue un écosystème qui vit en accord avec son hôte.

Un consortium international de chercheurs coordonné par l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) de Jouy-en-Josas et auquel participe la Direction des sciences du vivant du CEA (Génoscope, Institut de génomique, Evry) a publié un premier séquençage de l'ensemble des gènes des bactéries hébergées par le tube digestif humain, ou métagénome. Celui-ci comporte 150 fois plus de gènes que le génome humain.

Les chercheurs montrent que seul un millier d'espèces bactériennes sont habituellement présentes en grande quantité dans l'intestin de l'homme, chaque individu en abritant au moins 170 et 75 au minimum sont présentes chez plus d'un individu sur deux. De plus, contrairement à ce qui était établi, cette étude approfondie, démontre que la plupart des espèces sont semblables d'un individu à l'autre. Ce métagénome est le premier résultat obtenu par les chercheurs dans le cadre du projet européen de caractérisation génétique de la flore intestinale humaine (MetaHIT).

Grâce au projet européen MetaHIT, qui permet de mettre en commun les ressources et l'expertise requise par l'ampleur des connaissances à analyser, les chercheurs ont caractérisé les gènes de bactéries provenant de selles de 124 individus d'origine européenne, et représentatifs des populations nordiques et méditerranéennes. Dans ce but, une méthode de séquençage d'ADN de nouvelle génération, à très haut débit, a été mise en œuvre, permettant d'analyser la totalité de l'ADN extrait des selles et d'accéder ainsi aux espèces bactériennes qui ne peuvent pas être cultivées. Deux cent fois plus de données de séquences d'ADN que dans toute autre étude du métagénome intestinal humain ont été produites et analysées.

85% des gènes bactériens portés par la population humaine étudiée ont ainsi été séquencés ; ils représentent environ 3,3 millions de gènes bactériens. Il est relativement complet, incluant la très grande majorité des gènes détectés précédemment par des études de moindre ampleur chez 13 individus d'origine japonaise et 18 d'origine américaine. Sur la totalité des gènes séquencés, 536 000 sont retrouvés chez chaque individu. Environ 40 % de ces gènes sont présents chez au moins un individu sur deux.

L'ensemble de ces résultats démontrent que les hommes sont relativement semblables du point de vue de la composition de leur flore bactérienne intestinale. De plus, cette analyse a permis de révéler la quasi-totalité des quelques 19 000 fonctions différentes codées par le métagénome intestinal humain. Sur les 19000, seulement 6000 d'entre elles sont présentes chez chaque individu, et constituent le métagénome intestinal humain minimal requis pour le fonctionnement de l'écosystème intestinal. (14)

Le microbiote intestinal est qualifié de « superorganisme » et il est composé à 99% de quatre phyla (grands groupes) bactériens :

- Firmicutes pour 64%
- Bacteroidetes pour 23%
- Actinobacteries
- Proteobacteries

Ils rassemblent la plus grande part des bactéries fécales dominantes (cf tableau 1 pour la composition détaillée).

Les firmicutes sont toujours très fortement représentés. Il comprend le groupe *Eubacterium rectal-Clostridium coccoides*, qui est souvent le plus important (14 à 31% des bactéries en moyenne) et qui est composé d'espèces appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium* (principalement composé des groupes de *Clostridium XIV et IV*), *Ruminococcus* et *Butyrovibrio*.

Le phylum des Firmicutes comprend également le groupe des *Clostridium leptum*, avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R.Flavefaciens* (groupe également dans la dominance 16 à 22% en moyenne)

Les Bacteroidetes sont représentés par les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ils sont toujours présents et partagent la dominance avec les groupes précédents.

Le phylum Actinobacteria est moins systématiquement détecté en dominance mais représente, en moyenne, quelques pour-cents des bactéries totales.

On y trouve des Bifidobactéries (0.7 à 10%) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0.3 à 3.7% en moyenne).

Les entérobactéries tels que *E.coli*, sont plus rarement observées dans le microbiote fécal dominant (en moyenne 0,4 à 1%) de même que les Lactobacilles et Streptocoques (2%) (15).

Il existe une grande variabilité interindividuelle à l'échelle des espèces. En plus d'être spécifique, le microbiote d'un individu semble extraordinairement stable dans le temps. On parle du microbiote comme d'une entité structurée et fonctionnelle. (16) (17)

Tableau 6: Microbiote fécal

MICROBIOTE FECAL			
Firmicutes 64% : dominance	Bacteroidetes 16 à 22%	Protéobactéries	Actinobactéries
<p>Groupe Eubacterium rectal-Clostridium coccoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eubacterium -Clostridium : dont Clostridium XIV et IV -Ruminococcus -Butyrovibrio <p>Groupe des Clostridium leptum :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Faecalibacterium prausnitzii -Ruminococcus albus -Ruminococcus flavefaciens <p>Rares Lactobacilles et rares Streptocoques</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Bacteroides -Prevotella -Porphyromonas 	<p>E.coli rarement observés (0.4 à 1%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Bifidobactéries (0.7 à 10%) -Collinsella atropobium
Grande variabilité interindividuelle à l'échelle des espèces et stabilité dans le temps.			

Chez des hôtes sains : les bactéries de la flore activent des signaux qui sont responsables d'une homéostasie maintenue par les cellules épithéliales, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B, par l'exclusion des bactéries commensales par les sécrétions de peptides antimicrobiens au niveau de la lumière et par des complexes IgA/IgM. Cette homéostasie est également maintenue par l'imperméabilité de la barrière muqueuse, du rejet des xénotoxines, de la réparation rapide des dégâts au niveau de l'épithélium, la réponse immune innée et adaptative, de la phagocytose, et de la destruction des bactéries qui transloquent par la barrière épithéliale. Tous ces mécanismes permettent la coexistence entre l'hôte et les produits potentiellement toxiques produits par les bactéries. Cette homéostasie dépend de la régulation des récepteurs aux bactéries : TLR (Toll like receptor, localisé dans la membrane cellulaire) et Nod Like receptor (NLR, localisation cytoplasmique). En effet, les ligands se fixent à ces récepteurs en activant des cascades de signalisation comme la production de NFκB (protéine activatrice de la prolifération et de la différenciation cellulaire). Une régulation optimale de ces mécanismes passe par des interactions paracrines entre les cellules épithéliales et les lymphocytes T régulateurs de la lamina propria qui sécrète l'IL10 et le TGF β (facteur de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire) (18)

La défaillance à un de ces niveaux peut entraîner une réponse par les LT et induire une inflammation chronique intestinale.

1.3.3. Impact de l'alimentation sur le microbiote

La flore intestinale est variable chez chaque personne en fonction du mode d'accouchement (naissance par voie vaginale ou césarienne), de son âge, son sexe, son régime alimentaire, le stress, son génotype et les médicaments (en particulier les antibiotiques) qu'il a pu prendre dans sa vie (19). Par exemple chez les personnes obèses il a été prouvé qu'il y avait une variation du rapport Bacteroides sur Firmicutes : le ratio est plus bas (0.26) (20).

Une étude a été menée au niveau de l'impact de l'alimentation sur le microbiote intestinal (21). Elle a été réalisée chez des enfants du Burkina Fasso et sur des enfants italiens. Les premiers avaient une alimentation avec peu de graisse, peu de protéines animales et peu de sucre mais en revanche avec plus de fibres (soient des prébiotiques). A l'inverse, les enfants occidentaux avaient un apport calorique 1.5 fois plus important. Dans les deux populations, on retrouve toujours les quatre grands phyla les plus communs mais chez les Africains, un nombre plus élevé d'Actinobacteria et de Bacteroidetes a été observé ainsi que des espèces comme Xylanibacter, Prevotella et Treponema (Spirochaetes) non présentes chez les italiens.

En outre, ils ont moins d'Entérobactéries. Chez les Occidentaux : Proteobacteria et Firmicutes étaient trois fois plus abondants. Dès qu'il y a sevrage du sein, la différence entre les deux populations s'accroît. On retrouve plus de bactéries Gram - chez les Africains que de Gram + et c'est l'inverse pour les occidentaux où il y a plus de Gram+ (70% de Firmicutes).

La flore est plus riche chez les enfants du Burkina Fasso, ces derniers ayant une alimentation moins aseptisée et aussi plus riche en fibres. L'hypothèse est que le microbiote évolue avec le régime alimentaire afin de permettre une meilleure absorption et une optimisation de la transformation des aliments en énergie. En fonction de l'alimentation, on favorise un type de microbiote particulier.

Les différences inter individuelles existent mais on retrouve toujours chez chaque sujet une distribution similaire de bactéries (16).

Le microbiote est donc indispensable de par ses rôles physiologiques. Pour différentes raisons, il est variable d'un individu à l'autre. Cependant dans certaines pathologies et plus particulièrement dans la maladie de Crohn, on observe une dysbiose plus marquée.

2. Chapitre 2 : La Maladie de Crohn

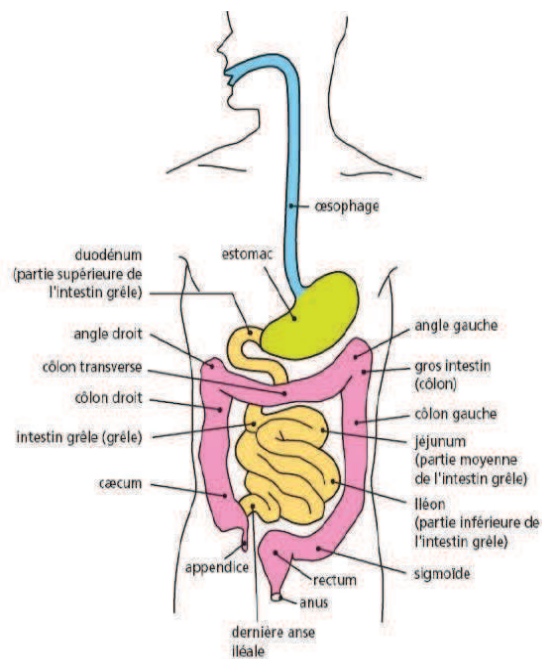
La maladie de Crohn fait partie d'une classe de pathologies appelées MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Ce terme désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif.

2.1. Description

L'origine des MICI reste actuellement indéterminée, certainement multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires), et faisant intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes.

Le terme de MICI regroupe deux principales entités, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Ces maladies ont un caractère chronique entrecoupé par des poussées symptomatiques de gravité et de durée variable. Les lésions anatomiques et leurs localisations sont variées, c'est pourquoi le diagnostic entre les deux pathologies peut s'avérer difficile.

Les lésions de MC peuvent atteindre la totalité du tube digestif : de la bouche à l'anus. Elles sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine. On appelle ces lésions en « carte de géographie ». L'atteinte de la muqueuse est trans pariétale, c'est-à-dire qu'elle peut toucher toutes les tuniques de la paroi. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée (47 % des cas), puis le côlon (28 % des cas) et l'iléo-côlon (21 % des cas). A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3 % des cas).



(22)

Il existe plusieurs phénotypes de la maladie (décrits selon les classifications les plus couramment utilisées de Vienne, Rome ou Montréal) :

- Le phénotype inflammatoire : le plus répandu, concerne 70 % des porteurs de MC.
- Le phénotype sténosant, présent chez 17 % des patients : il y a alors formation de zones de sténoses et de fibroses, siégeant surtout au niveau de l'intestin grêle. Ces zones ont tendance à « bloquer » le passage du chyme et à entraîner ainsi des occlusions intestinales.
- Le phénotype perforant, qui concerne 13 % des porteurs de MC. Ce type de maladie est caractérisée par la présence d'abcès et de fistules généralement à localisation ano-périnéales et parfois entéro-cutanées, entéro-entérales, entéro-vaginales ou entéro-

vésicales. Il s'agit donc d'une brèche dans la muqueuse intestinale ou colique qui peut laisser passer du chyme vers les compartiments plus internes.

Un patient peut souffrir d'un phénotype, ou bien de plusieurs. En général, le phénotype inflammatoire aura plutôt tendance à évoluer en un phénotype sténosant ou perforant.

2.1.1. Epidémiologie

La MC a été découverte par un chirurgien allemand, Wilhelm Fabry en 1623, puis la pathologie a été décrite par le docteur américain Burill B. Crohn en 1932 dont le nom a été retenu pour désigner la maladie.(23)

Les MICI sont des pathologies qui touchent essentiellement les pays du monde occidental. L'Amérique du nord et l'Europe du nord sont les régions présentant la plus grande prévalence. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des MICI reste beaucoup plus faible, mais leur incidence (nombre de nouveaux cas) augmente très fortement. Cette répartition géographique laisse entrevoir une corrélation MC-mode de vie.

En Europe, l'incidence des MICI varie de manière importante selon les pays.

En France, les données du registre EPIMAD (registre des MICI du Nord-Ouest de la France) indiquent une incidence standardisée moyenne annuelle de la MC de 6.4 sur 100 000 habitants. L'incidence de la RCUH est, elle, légèrement plus faible (3.8 sur 100 000 habitants). La maladie de Crohn touche ainsi 150 à 200 000 personnes par an. La prévalence est de 27 à 106 pour 100 000.(24)

La MC touche généralement des sujets jeunes. Le pic d'occurrence est situé entre 15 et 35 ans. Cependant, elle peut se manifester à tout âge. Elle est significativement plus fréquente chez la femme avec un sexe ratio de 1.3.

2.1.2. Etiologie

L'étiologie de la maladie apparait multifactorielle. De nombreuses études ont tenté de démontrer la supériorité d'une piste par rapport aux autres, sans succès.

✚ La seule preuve formelle est que le tabac est délétère et l'appendice est protectrice dans la maladie de Crohn (l'inverse est vrai dans la RCUH).

✚ Actuellement, on émet une hypothèse appelée « Théorie hygiéniste ». Chez les enfants, un

environnement extrêmement propre affecterait le développement du système immunitaire, les prédisposant à des maladies immunologiques comme l'allergie ou les MICI.

✚ Il existerait un impact des facteurs environnementaux et plus particulièrement de l'alimentation occidentale dans la pathologie.

- Il existe une notion de corrélation alimentation-maladie. Les antigènes contenus dans l'alimentation pourraient au long court entraîner une pathologie inflammatoire intestinale. Il a été prouvé que les patients atteints de la maladie de Crohn consomment deux fois plus de saccharose que les individus sains.

D'autres facteurs ont été identifiés sans preuves aujourd'hui comme une consommation réduite en fibres, ou augmentée en beurre. L'eau du robinet pourrait également être en cause dans le développement de la maladie. (25)

La consommation accrue de graisses saturées, produits industriels, protéines animales, ou microparticules inorganiques provenant de la pollution pourrait agir sur la barrière épithéliale ou directement sur la flore intestinale. Les légumes, fruits, poisson contenant des $\omega 3$ ont été prouvés comme ayant un rôle protecteur dans les pathologies inflammatoires.

Donc il y a une notion de l'implication de l'alimentation des pays riches dans la MC avec un régime plus riche en graisses, protéines animales et produits industrialisés.

Ces études qui recherchent une cause à la maladie dans l'alimentation sont difficiles à interpréter car elles sont rétrospectives et divergentes.

- Les produits de glycation avancés sont également incriminés : ils s'accumulent dans le corps après une diète riche en sucres et en protéines. Dans les produits contenant ces nutriments, il y a une réaction chimique entre les lipides et les protéines oxydées lors d'un chauffage à haute température. Cette réaction entraîne la formation endogène en cas de dyslipidémie ou dysglycémie d'un stress oxydatif. En conséquence, il y aurait des effets délétères vasculaires, cérébraux et rénaux ainsi qu'une induction de marqueurs de l'inflammation. Il persiste encore des doutes sur une possible relation causale avec la maladie de Crohn.

✚ Le stress pourrait jouer également un rôle important car la maladie est très souvent déclenchée par un événement traumatisant ou perturbant.

✚ Il y a de plus en plus d'arguments en faveur d'un rôle clé du microbiote dans l'homéostasie immunologique de l'intestin normal et dans la pathogénie des MICI. Cependant il reste difficile de savoir si les différences de composition causent la maladie ou si elles résultent

du changement de l'environnement intestinal chez la personne malade. De nombreuses recherches dont celle du National Institutes of Health Roadmap (Human Microbiome project) et des projets similaires dans le monde cherchent à comprendre comment le microbiote intestinal pourrait avoir un impact sur la santé humaine. (26)

✓ Arguments cliniques :

La topographie des lésions est un des premiers éléments qui a fait penser que le microbiote était impliqué dans la pathogénie des MICI. Plusieurs études ont montré que la concentration de bactéries associées à la muqueuse était significativement plus élevée chez les malades atteints de MICI que chez les sujets témoins. (27)

Dans la MC : il a été démontré que les éléments de plus de 0,22 micron, dans le chyme, pouvaient être responsables de l'exacerbation de l'inflammation. (28)

Dans la même idée, le rôle du microbiote dans la récurrence après résection iléale est fortement suspecté. En effet, une étude a montré qu'après résection de l'iléon terminal pour la MC, la récurrence survenait chez 70% des malades dans les 6 mois suivant le rétablissement de la continuité digestive, et ne s'observait pas chez les malades ayant une iléostomie. (29)

Dans la MC, le métronidazole a une certaine efficacité en cas de poussée et dans la prévention de la récurrence post-opératoire. La ciprofloxacine semble efficace dans la poussée.

✓ Arguments génétiques- Identification des gènes de prédisposition aux MICI :

L'origine génétique est également à envisager. Le risque d'avoir une MICI, s'il y en déjà une dans la famille, est augmenté et il atteint 3% si un des parents est touché.

De nombreuses études ont démontré un polymorphisme de gènes spécifiques à la MC. La plupart des gènes actuellement impliqués dans la pathogénie des MICI sont liés aux interactions entre les bactéries et le système immunitaire.

- Résultats des criblages du génome entier par analyse de liaison génétiques:

Une dizaine de criblage du génome entier ont été réalisés pour les MICI entre 1996 et 2004. Ces études ont permis l'identification de neuf loci de prédisposition aux MICI probables.

- Découverte du gène NOD2 :

L'association la plus clairement établie est celle du gène NOD2 avec la MC iléale (30) (31).

NOD 2 intervient dans la reconnaissance de pathogènes bactériens et active la voie NF-κB par reconnaissance du MDP (muramyl-dipeptide qui est dérivé du peptidoglycane bactérien). Trois polymorphismes lui sont associés indépendamment de la MC correspondant à deux mutations faux-sens non conservatrices et une mutation décalante.

30 à 40% des MC portent une de ces 3 mutations contre 14% chez les patients sains.

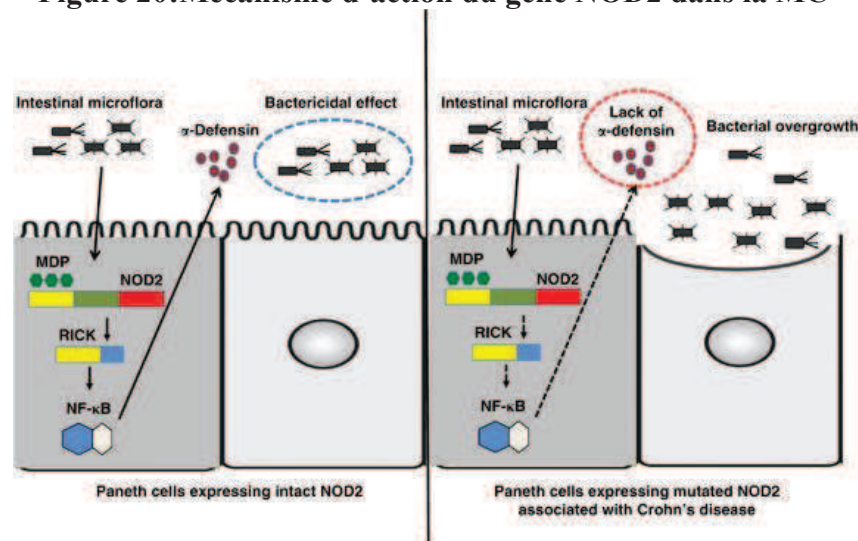
Chez les caucasiens, les trois polymorphismes NOD2 semblent préférentiellement associés à des formes iléales de la maladie.

NOD2 fait partie de la famille des PAMP (Pathogen associated molecular pattern) dits «NLR » (NOD like receptor).

Les mutations de ce gène engendreraient :

- un blocage des α-défensines (à activité bactéricide)
- une réponse inflammatoire exacerbée de type Th1 (19)
- un gain de fonction pro-inflammatoire directe

Figure 20: Mécanisme d'action du gène NOD2 dans la MC



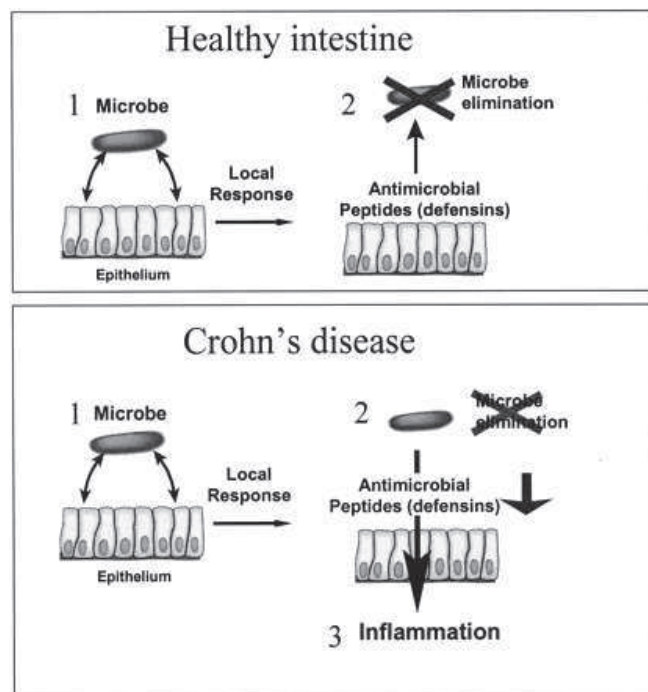
- Déficit en défensines:

Au cours de la MC, une défaillance de la barrière antibactérienne et, particulièrement, un dysfonctionnement des défensines, a été mis en évidence. Les défensines sont des peptides anti-bactériens produits par les cellules de Paneth et ont un rôle majeur dans l'immunité innée de l'intestin grêle.

Il a été montré que l'expression iléale des α-défensines (HD-5 et HD-6) était diminuée chez les patients atteints de la MC iléale, et ce d'autant plus que les malades sont porteurs d'une

mutation de NOD2 (32) (33). Le déficit en α -défensines dans la muqueuse est seulement retrouvé en zone iléale enflammée et pas en zone saine (34). Il a été aussi rapporté que l'expression des β -défensines (HBD-2 et HBD-3) par les entérocytes était faiblement induite chez les malades ayant une localisation colique de MC, comparés aux malades atteints de RCH. Ce manque en défensines altérerait la fonction de barrière intestinale entraînant un envahissement de la muqueuse par des agents exogènes contenus dans la lumière intestinale. Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées induisant une fabrication accrue de cytokines pro-inflammatoires. Ce mécanisme pourrait ainsi médier la physiopathologie de l'inflammation chronique.

Figure 21 : Réponse immunes locales : différence entre sujet sain et porteur de la MC
(Journal of Leukocyte Biology. 2005;77:460-465.)

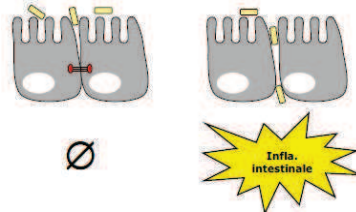


L'augmentation de la perméabilité de la muqueuse est une caractéristique de la MC mais une controverse existe sur l'origine primaire ou secondaire de ces changements.

Les mécanismes moléculaires pour l'augmentation de perméabilité incluent :

- l'up-régulation des «Claudine 2 » (protéines trans-membranaires des jonctions serrées),
- la down-régulation et la redistribution des jonctions serrées (qui sont à la surface des cellules épithéliales assurant l'étanchéité) composant les Claudine 5 et 6
- et l'augmentation de l'apoptose épithéliale (35).

La diminution d'expression des molécules de jonction provoquerait l'inflammation par défaut de la barrière muqueuse et permettrait donc la translocation bactérienne. De plus, l'altération de composition du mucus retrouvé dans la MC n'arrangerait en rien le passage des germes pathologiques.



Dans la MC : il y a une destruction bactérienne défectueuse qui résulte de l'augmentation de l'exposition aux bactéries commensales et à l'activation compensatrice des cellules T. En effet, ces patients ont une production de peptides antimicrobiens défectueuse et notamment des α et β défensines (anomalies de destruction des *Bacteroides vulgatus*, *E.coli* et *Enterocoque faecalis*).

- Autres gènes de prédisposition :

Hormis le polymorphisme du gène NOD2, un autre a été découvert au niveau du gène ATG16L1 (autophagy related protein 16-like 1) et interférerait avec la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth.

Une mutation sur IRGM (immunity-related GTPase family M) a également été révélée.

L'autophagie est un mécanisme de défense inné qui permet d'éliminer les pathogènes intracellulaires. Le polymorphisme de ATG 16L1 et de IRGM pourraient altérer ce processus et promouvoir la multiplication bactérienne intracellulaire et aboutir à l'inflammation chronique. (36)

Dans la MC, deux autres gènes ont été mis en évidence et supposés causatifs dans la maladie : il s'agit des gènes SLC22A4 et SLC22A5 qui codent pour des transporteurs de cations organiques : OCTN1 et OCTN2 exprimés dans de nombreux tissus, dont la barrière intestinale et capables d'expulser les toxines bactériennes. Deux polymorphismes sont en cause. Ils sont responsables d'un défaut d'activité de ces transporteurs. Les conséquences restent néanmoins débattues. (37)

Cependant, les gènes de prédisposition associés aux MICI qui ont été identifiés expliquent moins de 20 % de l'héritabilité.

Tableau 7: Principaux gènes de prédisposition :

Gène	Rôles	Conséquences du polymorphisme
NOD2	Reconnaissance de pathogènes bactériens	-↓ activité bactéricide -↑ inflammation
ATG 16L1	Autophagie	- Multiplication bactérienne - Inflammation
IRGM		
SLC 22 A4	Codent pour des cations capables d'expulser des toxines	-↑ toxines bactériennes
SLC 22A5		
Toutes ces mutations pourraient par conséquent altérer la composition du microbiote et induire une expression défectueuse en défenses.		

✓ Arguments sérologiques :

Au cours de la MC, la présence d'anticorps anti-Omp (protéine de la membrane externe de *E.coli*), d'anti-I2 (antigène issu de *Pseudomonas aeruginosa*) et d'ASCA (*Saccharomyces cerevisiae*) à un taux élevé semble associé à des formes particulièrement sévères de la maladie (sténosante, perforante ou nécessitant une chirurgie du grêle). Concrètement, il y a un schéma d'entretien de l'inflammation intestinale médié par le microbiote qui porte les antigènes responsables de l'inflammation.

✚ Suite à de nombreuses recherches, un agent infectieux : *Mycobacterium paratuberculosis* a également été incriminé mais ce lien reste ni prouvé ni rejeté. En effet, la bactérie n'est pas la cause du développement de la maladie et il n'y a pas d'association de la bactérie avec la mutation de NOD2. Cependant elle aurait un rôle dans le développement de l'inflammation à partir du moment où le patient a un système d'autophagie défectueux.

En outre, le rôle de *Yersinia enterocolitica* dans la pathogénie de la MC est étudié mais le mécanisme n'est pas clair et nécessite des investigations supplémentaires.

Par ailleurs, la présence de *Listeria monocytogenes* dans des échantillons de tissus prélevés chez des patients atteints de MC n'a pas montré de lien avec l'étiologie de la maladie.

Enfin, il a été montré une augmentation de prévalence de *Campylobacter* chez les sujets MC par rapport aux contrôles mais des recherches complémentaires sont nécessaires.

2.1.3. Physiopathologie et clinique

La maladie est entrecoupée par des périodes de poussées et des périodes de rémissions. Cependant, si elle n'est pas contrôlée par un traitement, elle évoluera et ce même si le patient n'observe pas de signe clinique.

2.1.3.1. Manifestations cliniques

Les symptômes sont:

- manifestations digestives, avec des diarrhées chroniques, plus ou moins glairo-sanglantes selon la sévérité et la localisation des lésions et des douleurs abdominales, parfois associées à des ténésmes (faux-besoins) et des proctalgies (douleurs au niveau du sphincter anal)
- Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fièvre

Dans la pratique clinique, la sévérité d'une poussée de MC est décrite selon trois stades en fonction des symptômes. (38)

- La poussée est légère à modérée chez les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation, capables de tolérer une alimentation orale, sans perte de poids et ou manifestations de déshydratation.
- La poussée est modérée à sévère lorsqu'elle ne répond pas à un traitement conventionnel d'une poussée légère à modérée (5-ASA et/ou corticothérapie *per os* ou local), ou lorsque le patient présente de la fièvre, une perte de poids, une anémie sévère, des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements fréquents.
- Enfin, la poussée est sévère à fulminante si les symptômes persistent malgré une corticothérapie, si le patient présente une fièvre importante, des vomissements persistants, une obstruction intestinale, une masse abdominale palpable, une déshydratation, une perte de poids supérieure à 10 % ou la présence d'un abcès ou d'une fistule.

2.1.3.2. Evolution des symptômes

Les manifestations cliniques de la MC varient en fonction du phénotype de la maladie et des localisations intestinales. Par exemple, le phénotype sténosant aura plus tendance à provoquer des occlusions intestinales que des diarrhées (phénotype inflammatoire).

Dans la forme perforante (ou fistulisante) de la MC, l'inflammation transmurale de la paroi aboutit à une ulcération de la muqueuse et peut parfois atteindre la sous-muqueuse puis la musculature. Par la suite, cette ulcération est très profonde et peut perforer une anse intestinale. Au final, il y a création d'un abcès au niveau intestinal ou colique et même extra digestif, au niveau pelvien.

L'évolution de la MC dans sa forme sténosante est marquée par une altération caractéristique de la paroi du tube digestif qui s'épaissit (atteinte transmurale) entraînant une diminution du diamètre de la lumière intestinale, conduisant à la formation de sténoses. Ce syndrome est appelé syndrome de Koenig ou « blocage intestinal », pouvant aller jusqu'à l'occlusion intestinale. Les symptômes se traduisent le plus souvent par une douleur postprandiale associée à une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale. Les obstructions intestinales et occlusions sont des urgences qui peuvent nécessiter un recours à la chirurgie.

Pour conclure, la MC est responsable d'atteintes transpariétales discontinues pouvant toucher le haut du tube digestif, comme le rectum. La maladie se traduit par des douleurs abdominales, des occlusions intestinales, des lésions ano-périnéales. Les rectorragies sont plus rares que dans la RCUH.

2.1.3.3. Rupture de l'homéostasie

La MC est caractérisée par une réponse inappropriée contre des antigènes luminaux du tube digestif provoquée par un système immunitaire muqueux intestinal dérégulé. De plus, la flore commensale est modifiée dans la pathologie et elle demeure indispensable au bon fonctionnement immunitaire.

- Diminution de la barrière épithéliale

Il existe une augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal, si bien que les jonctions serrées ne le sont plus et laissent passer des molécules.

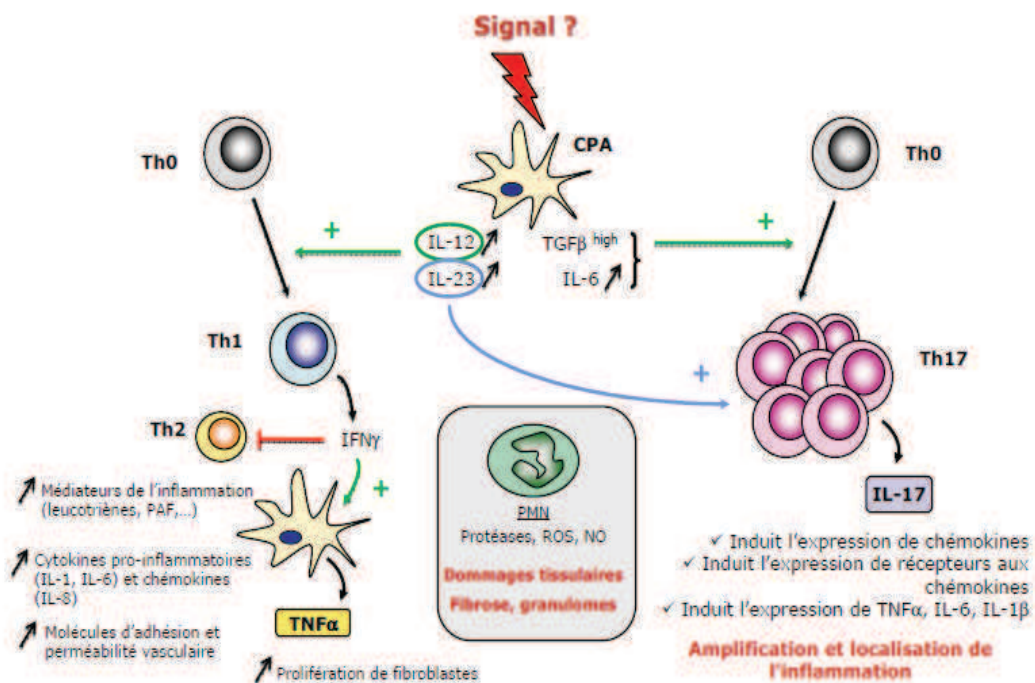
- Perturbation des fonctions immunes des cellules épithéliales

Polymorphisme du gène NOD2 et surexpression des TLR4 par les cellules épithéliales. Il en résulte une augmentation de la réponse inflammatoire.

- Déséquilibre de la balance effecteur/régulateur

Il existe une augmentation des lymphocytes T et des cytokines pro inflammatoires $IFN\gamma$, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IL-18, $TNF\alpha$ ce qui aboutit à une plus grande activité de la réponse cellulaire. D'un autre côté, les cellules régulatrices anti inflammatoires sont diminuées.

Figure 22: Dysfonctions immunitaires et MC



(39)

2.1.4. Autres manifestations

Les manifestations extra-digestives concernent près de 30 % des patients porteurs de MICI, MC et RCUH confondues. Elles répondent aux mêmes traitements que ceux utilisés pour traiter la maladie elle-même. On peut ainsi distinguer des manifestations articulaires, cutanéomuqueuses et hépatobiliaires.

2.1.4.1. Articulaire

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes des manifestations extra digestives et concernent environ 20 % des patients atteints de MC. Les patients souffrent d'arthrite et de rhumatismes articulaires douloureux. Ces arthrites sont non déformantes, périphériques ou axiales, et concernent essentiellement les coudes, les poignets, les chevilles et la ceinture sacro-iliaque. Ce type d'arthrose est spécifique à la pathologie et répond généralement mal aux traitements classiques des pathologies arthrosiques.

Un certain nombre de patients sont porteurs de spondylarthrite rhumatoïde ankylosante (SPA) (entre 2 et 5 % des patients atteints de MICI). Véritable pathologie associée, la SPA peut précéder l'apparition d'une MICI et persister malgré une rémission de la pathologie digestive.

2.1.4.2. Cutanéo-muqueuse

Les manifestations cutanéomuqueuses observées au cours de la MC sont diverses, et concernent 15 % des patients. Elles sont corrélées au degré d'inflammation du tube digestif.

- L'érythème noueux, lésion inflammatoire, est fréquemment observé au niveau des genoux. Précédant une poussée digestive, il est généralement bénin et guérit sans cicatrices.
- Le *Pyoderma gangrenosum* représente une lésion ulcérate qui affecte le tronc, souvent corrélée à une poussée digestive.
- Les aphtes buccaux sont retrouvés chez 10 % des patients durant les poussées puis régressent spontanément.
- Les lésions oculaires, de type sclérite, épisclérite et uvéite, concernent 5 % des patients.

2.1.4.3. Hépatobiliaire

Les troubles hépatiques sont communs après plusieurs années d'évolution d'une maladie sévère, induisant une malnutrition chronique. Les manifestations les plus fréquentes sont une stéatose hépatique (infiltration graisseuse du foie) et une hépatite focale aspécifique avec

élévation modérée des transaminases. On compte aussi la cholangite sclérosante primitive (CSP).

Les troubles de l'hémostase, fréquemment observés au cours des MICI, sont dus aux troubles hépatiques modifiant les concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation.

2.1.4.4. Carences nutritionnelles

Il existe des carences nutritionnelles chez ces patients dont les causes sont nombreuses. Les patients atteints de la MC doivent suivre un régime alimentaire particulier pendant les crises puis revenir à une alimentation normale et variée pendant les périodes de rémission. Actuellement, il n'existe aucune recommandation sur une supplémentation orale de ces patients avec des compléments alimentaires.

Les carences chez ces patients sont favorisées, certes par les carences d'apport, mais aussi par malabsorption ou entéropathie exsudative. De plus, il existe des anomalies métaboliques dues à l'affection chronique et aux traitements. (Corticoïdes)

La sévérité de la dénutrition dépend de la nature de la MC, son activité, sa durée, sa qualité de prise en charge, l'extension et le type d'atteinte digestive. Les carences seront d'autant plus importantes que l'intestin grêle est touché, lieu privilégié de l'absorption des nutriments et oligoéléments. (40) (41) (42)

On estime que 75% des patients atteints de la MC hospitalisés au cours d'une poussée sont dénutris et un tiers ont un IMC inférieur à 20. Selon une étude de 2006 (43), 70% des patients en rémission sont dénutris.

Tableau 8: Causes et mécanisme de la dénutrition au cours des MICI

Facteurs favorisant la dénutrition	Mécanismes
Diminution des apports alimentaires	Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, syndrome occlusif Trouble du contrôle de l'appétit dû à l'inflammation chronique (rôle des cytokines et de la leptine) Périodes de jeûne au cours des hospitalisations Régimes abusifs (« sans sel » au cours des corticothérapies, « sans résidu » prolongé)
Anomalies métaboliques	Augmentation de la dépense énergétique Augmentation de l'oxydation des lipides
Entéropathie exsudative, saignement chronique Malabsorption	Atteinte sévère, prolongée et étendue Atteinte jéjunale Résection intestinale étendue
Rôle des médicaments	Azathioprine, méthotrexate, salazopyrine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Cholestyramine : diminution de l'absorption des vitamines liposolubles Corticoïdes : gain de poids et de masse grasse, perte de masse osseuse et de masse musculaire, trouble du métabolisme glucidique

(42)

- Etiologie des carences :
 - o Carences d'apport

Les troubles dyspeptiques, les douleurs abdominales, les vomissements, les sténoses digestives, les régimes abusifs et les hospitalisations répétées sont responsables d'une diminution conséquente des ingesta. Les patients dénutris présentent le plus généralement une diminution de l'appétit associé à un état dépressif.

De plus, les cytokines pro inflammatoires inhibent la prise alimentaire en envoyant des signaux au noyau arqué de l'hypothalamus postéro-ventral. Ce noyau arqué contient une haute densité de neurones qui produisent des peptides orexigènes dont le N-neuropeptide (NYP), inhibé par l'inflammation. D'autre part, les cytokines pro inflammatoires stimulent des peptides anorexigènes dont la mélanocortine.

Ainsi, l'anorexie cause la production de ces cytokines pro inflammatoires et les cytokines induisent elles mêmes une anorexie : c'est un cercle vicieux.(44)

Cependant, dans une étude de 2006 (43), comparant 52 patients atteints de la MC en rémission et 25 patients sains, il n'était pas retrouvé de différence dans les apports « macro » alimentaires, y compris les fibres.

Il existe une composante mentale dans la maladie de Crohn qui peut aboutir à un régime alimentaire. Les patients peuvent avoir des sténoses avec un blocage du chyme alimentaire au niveau intestinal qui provoque alors des douleurs. En conséquence, les patients se mettent « au régime » de façon à se protéger en vue de douleurs futures. D'autres personnes qui

souffrent de diarrhées avec douleurs importante se privent également sur le plan alimentaire pour ne plus souffrir. Il peut donc y avoir chez les patients atteints de la MC une certaine appréhension à se nourrir et donc une relation particulière avec l'alimentation.

○ Anomalies métaboliques : Les hypothèses :

- Dépense énergétique de repos : cette DER n'augmente pas chez des patients MC sauf s'ils sont dénutris. Il existe en effet un désordre métabolique qui peut s'expliquer par un déséquilibre (provoqué par l'inflammation) entre les besoins et les apports.
- Thermogenèse induite par l'alimentation : Les études sont variables et les résultats les plus récents, de 2009, (41) montrent une quantité d'énergie perdue au cours d'un repas plus importante chez un patient atteint de la MC.
- La dépense énergétique due à l'activité physique : il faut prendre en compte que l'activité physique est généralement plus faible chez un patient ayant la maladie que chez un individu sain. Les études cliniques ne peuvent donc pas comparer ces deux populations. Néanmoins, on sait que la dépense énergétique est plus faible chez les patients avec une MC active comparé à une maladie inactive.
- L'oxydation des substrats énergétiques : Il y a une augmentation de l'oxydation des graisses chez les patients atteints de la MC avec une diminution de l'oxydation des hydrates de carbone et des protéines. Cette augmentation de l'oxydation des graisses est d'autant plus importante que la maladie est active. Ce mécanisme pourrait être responsable d'une balance lipidique négative expliquant en partie une perte de poids, de masse grasse et une difficulté de renutrition et s'expliquerait par une surproduction de cytokines inflammatoires comme IL6 ou TNF α causée par l'anorexie. (44)

○ Entéropathie exsudative :

L'entéropathie exsudative se définit comme une atteinte de la muqueuse responsable d'une fuite de protéines depuis le plasma vers la lumière digestive. Elle est, dans la maladie de Crohn, secondaire à des lésions ulcéreuses intestinales. Il en résulte une perte protéique et une perte en vitamine liposolubles (A, D, E, K).

Il existe une perte intestinale de nutriments pendant les périodes d'activités de la maladie et en rémission également. De plus, il y a une perte de sang continue donc une perte en oligo élément comme le fer. Les diarrhées provoquent une perte ionique : K^+ , Na^+ et Mg^{2+} et il y a

une stéatorrhée qui provient d'une malabsorption possible des vitamines liposolubles avec une perte de cations divalents : Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} et Cu^{2+} .(44)

○ Malabsorption :

Elle est rare chez les patients atteints de la MC mais peut être due en partie à une diminution de la surface d'absorption due à l'inflammation. La malabsorption existe quand il y a eu résection du grêle. Elle est exceptionnellement responsable à elle seule de la malnutrition.(44)

○ Les traitements :

- Les immunosuppresseurs comme l'Azathioprine, ou le Méthotrexate inhibent la dihydrofolate réductase ce qui entraîne une diminution de la synthèse de tétrahydrofolate (nécessaire dans la fabrication de l'ADN, donc des protéines) à partir de l'acide folique.
- La corticothérapie est le traitement qui va le plus agir sur le métabolisme, c'est pourquoi son utilisation prolongée est vivement déconseillée. Les effets métaboliques des corticoïdes sont : (45)
 - Effet anabolique sur le foie : induction de la néoglucogenèse : **hyperglycémie, diabète**
 - Effet catabolique sur les muscles : catabolisme protidique, **diminution de la masse musculaire**
 - Effet catabolique sur les tissus adipeux : augmentation de la lipolyse, de la synthèse hépatique des triglycérides : **hyperlipidémie**
 - Effet catabolique sur le tissu osseux
 - Rétention hydrosodée et stimulation de l'appétit : **prise de poids et hypertension artérielle.**

Au final : la corticothérapie entraîne une perte progressive de muscle et une augmentation des graisses.

- Carences nutritionnelles observées chez les patients MC

○ Malnutrition protéino-énergétique

Le tableau clinique de la maladie de Crohn classique présente une perte de poids qui traduit une réduction de masse grasse (43), du contenu minéral total, de la force musculaire et de nombreux marqueurs de l'état nutritionnel comme l'albumine et le cholestérol. Il existe une diminution de la masse musculaire et ce même chez les patients avec un IMC normal.(44)

Une carence protéique est commune c'est pourquoi les patients sont souvent supplémenté en compléments hyperprotéinés.

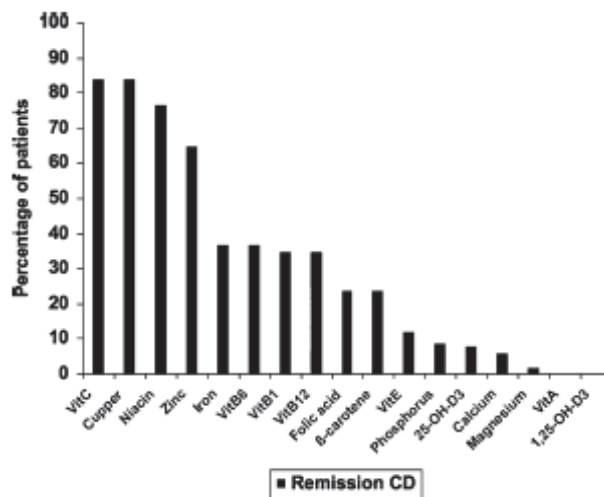
○ Carences en vitamines et micronutriments :

En fonction du type d'atteinte de la maladie, les carences peuvent varier. Les taux de Riboflavine (vitamine B2), Biotine (vitamine B8), Folates (vitamine B9), β -carotène, et les vitamines A, B1 et C sont significativement diminués chez les patients MC. De plus, plus l'atteinte de la maladie sera iléale, plus il y aura une carence en vitamine B12 (Cobalamine) (qui est absorbée à ce niveau de l'intestin).(46)

Il existe dans la grande majorité des cas, une anémie par carence en fer et/ou par carence en vitamines B12 et B9.(44)

Dans l'étude menée par J.Filippi (43), il a été décrit que les patients atteints de la MC ont des apports en Zinc supérieur à la moyenne. En revanche, chez plus de 50% des patients, les taux sanguins de vitamine C, cuivre (copper), vitamine B3 (niacin) et en Zinc (malgré un apport suffisant) étaient diminués (44) :

Figure 23: Proportion des patients MC en rémission avec des concentrations plasmatiques en micronutriments inférieures aux valeurs de références (43)



- De nombreux travaux suggèrent qu'il existe une hyperhomocystéinémie chez les MC ce qui conduirait à un risque accru de thrombose et de neurotoxicité. L'homocystéine est un acide aminé soufré qui est métabolisé par des enzymes dépendantes de la vitamine B12 et de la vitamine B9. Ces enzymes ne pourraient donc plus fonctionner correctement en cas de carence vitaminique et ainsi l'homocystéine ne serait plus dégradée.

- Il existerait (43) (41) une déficience en antioxydant chez les patients MC causée par l'inflammation : diminution du Sélénium et du glutathion ce qui conduirait à un stress oxydant. La supplémentation en antioxydants pourrait alors être intéressante car, il y a une diminution des concentrations en β carotène, Zinc, vitamines C et E. La conséquence directe de cette carence est une augmentation des espèces réactives de l'oxygène chez les patients MC (par déséquilibre d'apport pro et antioxydant) ce qui conduit à une inflammation chronique.

Il faut néanmoins être prudent quant à l'interprétation de ces carences car les vitamines peuvent parfois avoir besoin d'un transport protéique qui sera diminué si il y a dénutrition (ex : le rétinol sera diminué si il a une carence de production de sa protéine de transport RBP en cas de dénutrition) (40)

La vitamine B9, ou acide folique est une coenzyme dans le cycle des folates. Ces réactions en chaînes permettent « in fine » la formation de tétrahydrofolate qui est nécessaire dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN.

La vitamine B12, ou Cobalamine est impliquée comme cofacteur dans le métabolisme de toutes les cellules du corps et dans la synthèse de son ADN.

○ Problèmes osseux

Ostéoporose et ostéomalacie sont souvent rencontrées dans la MC et pourraient venir de la dénutrition, de la prise prolongée de corticostéroïdes, d'une atteinte jéjunale ou duodénale (lieu d'absorption de la vitamine D qui favorise l'absorption du calcium) ou encore d'une résection intestinale.

Il existe une carence en vitamine D chez les patients atteints de la MC. La vitamine D, a de nombreuses fonctions immunitaires (promotions des cellules de l'immunité), et d'anabolisme osseux. Elle va favoriser la production de peptide antimicrobien quand le système immunitaire reconnaît un pathogène. Elle activerait également un récepteur de peptide bactérien (NOD2) et favoriserait donc la production de cytokines inflammatoires in fine (47). De plus, elle active les hormones qui ont un rôle dans la fabrication de l'os et c'est un régulateur du renouvellement osseux. (48) L'utilisation de la vitamine D pourrait être intéressante comme immunomodulateur et favoriserait également, en co-administration avec le calcium, une diminution de la perte osseuse.

En 2002, l'American Gastroenterology Association Committee on Osteoporosis in Gastrointestinal Disease a mentionné que l'ostéopénie des patients atteints de la MC n'était probablement pas dû à une carence en vitamine D.

Actuellement, the American Gastroenterology Association et British Society of Gastroenterology recommandent la supplémentation des patients en vitamine D, même si à ce jour, les études cliniques n'ont pas montré de preuve dans le bénéfice d'une supplémentation calcium-vit D. Ces recherches doivent persévérer car il reste des facteurs importants à préciser pour une supplémentation efficace, comme la dose, la forme d'administration, ainsi que les paramètres de mesure d'efficacité.(48)

Comme nous l'avons vu précédemment, l'étiologie de la MC reste inconnue (mixe entre la génétique de l'hôte, le dysfonctionnement immunitaire et microbien ainsi que des facteurs environnementaux). Les microorganismes (pathogènes ou non) peuvent initialiser ou propager le processus inflammatoire de la MC.

2.2. Microbiote et Maladie de Crohn : qualité et spécificité

Il est difficile d'étudier la pathogénèse de la MC car il y a un large spectre de manifestations cliniques typiquement non spécifiques, une complexité environnementale et génétique, et un manque de modèle précis de maladie associé aux limites des méthodes microbiologiques. Cependant on sait que le microbiote est fortement impliqué dans la pathogénèse de la MC.

La population microbienne fécale diffère significativement de celle associée à la muqueuse intestinale et chacune d'elle arbore un modèle unique de microbiote. (19)

2.2.1. Microbiote fécal

La MC en rémission ou en poussée, comprend 30% de bactéries inhabituelles comparé aux sujets sains. (19)

Le microbiote fécal est instable au cours du temps, il y a de fortes variations entre poussée et rémission.

On note une diminution globale de la biodiversité, essentiellement aux dépens des Firmicutes (13 ribotypes contre 43 chez les patients sains (49)(50)).Donc il y a une décroissance du phylum Firmicutes avec une augmentation concomitante de Proteobacteries et d'Actinobactéries. (33)

Par la méthode FISH couplée à la cytométrie en flux ou par PCR, il a été montré une réduction quantitative significative du groupe *Clostridium leptum* appartenant au phylum des Firmicutes.

De plus, on observe une diminution des Lactobacillus et des Bifidobacteria mais une augmentation de la concentration des Enterobacteria. (51)

Dans la MC cliniquement active : la concentration totale d'*E.coli* est significativement plus élevée que chez les malades ayant une MC quiescente ou ceux sains. La présence d'*E.coli* entéroadhérents est fréquemment associée à la MC.

Pour le phylum des Bacteroidetes, les études sont discordantes avec soit une augmentation soit une diminution du sous-groupe des *Bacteroides fragilis* et plus particulièrement l'espèce *Bacteroides vulgatus*. La biodiversité du sous-groupe des *Bacteroides fragilis* semble réduite alors que celle du phylum Bacteroidetes paraît conservée. (52) (53)

2.2.2. Microbiote associé à la muqueuse

Le MAM est étudié sur des biopsies réalisées au cours de coloscopie mais certaines études utilisent des pièces opératoires.

Dans la MC, le MAM comporte une concentration bactérienne plus importante comparé aux sujets sains (27). Cela concerne aussi bien les bactéries anaérobies que les bactéries aérobies et ceci pourrait être lié à une déficience de la barrière intestinale. Une hypothèse serait qu'un déficit relatif en défensines pourrait permettre aux bactéries intestinales d'envahir la muqueuse ou de coloniser les cryptes intestinales.

Une réduction de la biodiversité a été rapportée.

Un enrichissement d'espèces comme les Streptococcaeae et Lactobacillales, Actinomycinaea et Corynebacteriaceae (groupe des Actinobactéries) a été relevé, avec réciproquement une diminution des Clostridia et Bacteroidetes mais ici aussi les données ne sont pas univoques. (18)

Une réduction significative des bactéries du phylum Firmicutes a été mise en évidence dans le MAM des malades atteints de MC, et particulièrement du sous-groupe des Lachnospiraceae (avec les *Clostridium XIV et IV* (18) (54)). A l'intérieur de ce sous-groupe : *Fecalibacterium prausnitzii* semble être particulièrement déficitaire. (51)

Une étude in vitro concernant l'effet de *F.prausnitzii* sur la cascade de l'inflammation a été réalisée (55). Il s'est avéré que son action impliquait des métabolites secrétés (pour le moment

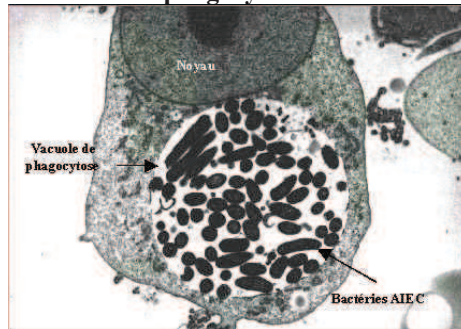
non identifiés) qui bloqueraient la production de NfκB, celle de l'Il8 et de l'Il12 (cytokines pro-inflammatoires) mais qui permettraient l'augmentation de la sécrétion de l'Il10 (cytokine anti-inflammatoire). Ceci aurait tendance à réduire l'inflammation retrouvée dans certaines pathologies intestinales.

Une étude (56) (57) a démontré que les patients atteints de la MC avaient une prévalence plus importante pour *Clostridium spp*, *Ruminococcus torques* et *Escherichia coli* alors que les *Faecalibacterium* étaient plus fréquemment rencontrés chez les contrôles sains. Des pathogènes opportunistes (γ -proteobacteria : *Enterobacter*, *Proteus*, *Haemophilus*, et *Klebsiella*) ont été occasionnellement trouvés dans la muqueuse des patients atteints de MC. *E.coli* a été retrouvé dans 31.6% des cas de MC contre 6.7% chez les patients sains. Les patients prédisposés à la MC sont moins capables de réguler le microbiome de leurs intestins et mène à une population instable. La différence de prévalence d'*E.coli*, *Clostridium*, et *R.torque* pourraient potentiellement servir d'indicateur de la MC. La présence simultanée de *Clostridium spp*, d'*E.coli* et l'absence de *Faecalibacterium* est plus probable chez des patients MC que chez des patients sains.

Les entérobactéries voient leur concentration augmenter dans la MC.

Des souches d'*E.Coli*, qui n'ont pas les caractéristiques de virulence d'autres *E.coli* pathogènes, mais qui possèdent des propriétés d'adhésion aux entérocytes, ont été isolées et nommées AIEC (Adherent Invasive E.coli, souche référence LF82). Ces souches, très invasives, survivent et se multiplient dans les macrophages, sans induire de mort cellulaire. Le déficit d'autophagie n'empêche pas la réplication des AIEC. Les macrophages infectés sécrètent des taux élevés de TNF- α . (58) (19)

Figure 24: Cliché de microscopie électronique à transmission de macrophage infecté par des bactéries AIEC mettant en évidence une forte multiplication de ces bactéries dans une large vacuole de phagocytose.

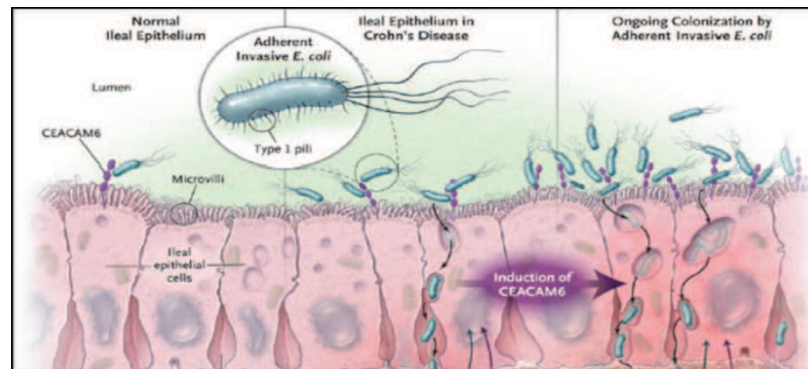


La prévalence des AIEC au niveau de lésions iléales dans la MC est de 36.4% contre 6% pour les patients sains contrôles. Les AIEC potentialisent l'inflammation en augmentant l'expression des récepteurs cytosoliques de l'immunité innée : TLR5 et IPAF. Ces récepteurs sont reconnus par la flagelline (protéine responsable de la mobilité et de l'immunité) des AIEC.

Au niveau iléal, la souche adhère à la bordure en brosse grâce à ses pili de type 1. Ces derniers reconnaissent le récepteur de l'hôte : CEACAM6. La protéine CEACAM6 est un antigène appartenant à la famille des immunoglobulines. Cette protéine est normalement exprimée au niveau du colon, poumon, rate mais elle est surexprimée au niveau iléal, chez les patients atteints de MC, ce qui pourrait expliquer la forte prévalence des souches AIEC associées à la muqueuse iléale. (59)

Chez les malades prédisposés exprimant anormalement le récepteur CEACAM6 au niveau iléal, les bactéries AIEC seraient capables de promouvoir et ou de potentialiser leur propre colonisation de l'épithélium intestinal. Après avoir colonisé la muqueuse iléale, les bactéries AIEC pourraient franchir la barrière intestinale, être phagocytées, puis se multiplier dans les macrophages résidents de la lamina propria en induisant une forte sécrétion de cytokine pro-inflammatoire (TNF- α), pouvant conduire à l'augmentation de l'expression du récepteur CEACAM6. Chez la malades atteints de MC, il existerait donc une boucle de colonisation/inflammation car les bactéries AIEC, mais également les cytokines pro-inflammatoires TNF- α et INF γ , induiraient une surexpression du récepteur CEACAM6 au niveau de la muqueuse iléale.

Figure 25 : *E.coli* adhérent invasif



afa.asso.fr

La réponse inflammatoire observée dans la MC n'est pas claire. Récemment le rôle d'éléments bactériens comme les flagelles, les lipolysaccharides, les peptidoglycanes ou les lipoprotéines ont été incriminés dans la cascade d'évènements aboutissant aux symptômes de la maladie. Par conséquent, le rôle spécifique des bactéries dans la pathologie ne peut pas être écarté. (57)

Ce tableau résume les différences observées entre le microbiote fécal et celui associé à la muqueuse dans la MC.

Tableau 9 : Microbiote fécal et microbiote associé à la muqueuse chez un patient MC

	Microbiote fécal	Microbiote associé à la muqueuse
Diminution	<p>Firmicutes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clostridium leptum ▪ Lactobacillus <p>Bactéroidetes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides vulgatus <p>Actinobactéries :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bifidobactéries 	<p>Firmicutes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clostridium XIV et IV ainsi que F.prausnitzii <p>Bactéroidetes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides fragilis
Augmentation	<p>Protéobactéries :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Entérobactéries (E.coli...) <p>E.coli entéroadhérents</p> <p>Actinobactéries</p>	<p>Firmicutes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Streptocoques - Lactobacilles - Clostridium spp - Ruminococcus torques <p>Actinobactéries :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Corynebacterium... <p>Protéobactéries :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enterobactéries <p>AIEC</p> <p>Pathogènes opportunistes</p>
Diminution de la biodiversité et population bactérienne instable		

Des arguments convergent pour placer le microbiote intestinal au cœur de la pathogénie des MICI. En revanche, les études ne permettent pas de savoir si la dysbiose cause la MC ou si c'est une conséquence de la maladie. Ce microbiote est en interaction directe et indirecte avec les cellules épithéliales, les composants sécrétés de la barrière intestinale (mucus, IgA, peptides antimicrobiens, lysosyme...) et le système immunitaire muqueux (cellules dendritiques, lymphocytes...).

3. Chapitre 3 : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn

Le traitement médical des MICI porte sur trois objectifs :

- la réduction de l'inflammation locale ;
- le traitement des manifestations liées à la maladie aiguë (déshydratation, douleurs) ;
- le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extra-digestives, pathologies induites).

Le traitement médical de la MC est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition.

Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Il existe les traitements de la crise (poussées) et le traitement de fond (maintien de la rémission).

3.1. Aminosalicylés

La partie active est l'acide 5 aminosalicylique (5 ASA), encore appelée mésalazine.

Les dérivés salicylés ont une indication dans le traitement des formes légères à modérées de la MC. L'efficacité des 5-ASA reste très modeste et doit être réservée à une première ligne de traitement pour une MC à localisation colique et à posologie importante (efficacité prouvée pour 6g/j).(60)

Ainsi, les patients ayant obtenu une rémission avec des corticoïdes ou étant traités pour maintenir une rémission post opératoire n'ont aucun bénéfice à utiliser le 5ASA.

- **Mécanisme d'action :**

Inhibition de la cyclooxygénase, de la lipooxygénase, enzymes impliquées dans la cascade de l'inflammation, et limitation de la production des cytokines pro inflammatoires. De plus, ces molécules sont des antioxydants capables de capturer des radicaux libres. Cette propriété pourrait aider à lutter contre la dégénérescence cellulaire au niveau du colon et donc de cancer colorectal.

Il a été prouvé récemment, que les aminosalicylés activaient un récepteur nucléaire qui contrôle la prolifération et l'apoptose des cellules (PPAR γ)(60).

Les autres classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ne possédant pas cette partie salicylée, n'ont pas d'efficacité dans ces pathologies. A l'inverse, la prise d'AINS (ibuprofène, aspirine...) aggrave les lésions intestinales et peut être à l'origine de poussées aiguës.

- **Effets indésirables :**

Le 5-ASA peut induire, des effets indésirables dose-dépendants de type céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires. Des tableaux d'hypersensibilités peuvent apparaître avec fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané et nécessitant l'arrêt du traitement définitif.

- **Spécialités :**

- **La Sulfasalazine** (Salazopyrine® 500 mg comprimés gastrorésistants)

Contient 5 ASA + sulfamide (antibiotique) pour une meilleure stabilité en milieu acide. Ainsi, les effets indésirables hématologiques et cutanés sont plus importants.

La sulfasalazine est utilisée dans la MC à localisation colique en traitement d'attaque des poussées et de prévention des rechutes. Les posologies conseillées sont de 2 g/j en traitement d'entretien et peuvent varier de 4 à 6 g/j pendant un à deux mois en traitement d'induction, ce qui nécessite la prise de 8 à 12 comprimés par jour. Les comprimés peuvent être pris indifféremment avant, pendant, après ou entre les repas et en prise régulièrement espacées (aux trois repas).

- **La Méسالazine ou 5-ASA** (Pentasa® 500 mg comprimés gastrorésistants ; Pentasa® 1 g ou 2 g sachets granulés ; Pentasa® 1g suppositoires ; Pentasa® 1g/100 ml suspension rectale ; Rowasa® 250 mg ou 500 mg comprimés gastrorésistants ;

Rowasa® 500 mg suppositoires ; Fisava® 400 mg ou 800 mg comprimés
gastro-résistants; Fivasa® 500 mg suppositoires)

Ces spécialités sont toutes gastro-résistantes car la molécule active : le 5ASA est dégradé en partie par l'acidité gastrique (instabilité).

Le Pentasa® a une cible d'action au niveau de l'intestin grêle, il sera donc réservé aux MC avec des lésions dispersées.

Le Rowasa® ou le Fivasa® permettent une libération iléocaecale du principe actif donc leur utilisation serait intéressante plutôt quand la MC est colique. La tolérance de ces traitements est meilleure que celle de la sulfasalazine.

Les formes locales (suppositoires, lavement), sont rarement utilisées dans la MC car leur efficacité est limitée à l'angle colique gauche (généralement dans la MC la partie du colon touchée est plus haute).

3.2. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes constituent une arme thérapeutique puissante dans le traitement des poussées de MC. Les molécules employées et leurs présentations galéniques sont nombreuses. La posologie classique est 1 mg/kg/j. La corticothérapie, parentérale est indiquée dans le traitement d'induction de la rémission (60) dans une maladie d'intensité **légère à modérée**. Dans cette indication, les glucocorticoïdes oraux ont démontré leur supériorité par rapport à la mésalazine.

En revanche, quelle que soit sa forme ou sa voie d'administration, les glucocorticoïdes ne sont pas indiqués dans le traitement d'entretien des MICI. Dans ce cas là, ils n'ont pas démontré une efficacité supérieure à un placebo (60).

De plus, les effets indésirables sont trop importants pour laisser un tel traitement au long terme.

La période de rémission de la pathologie, obtenue grâce aux corticoïdes, reste habituellement brève, et nécessite l'instauration précoce d'un traitement d'entretien afin de la maintenir.

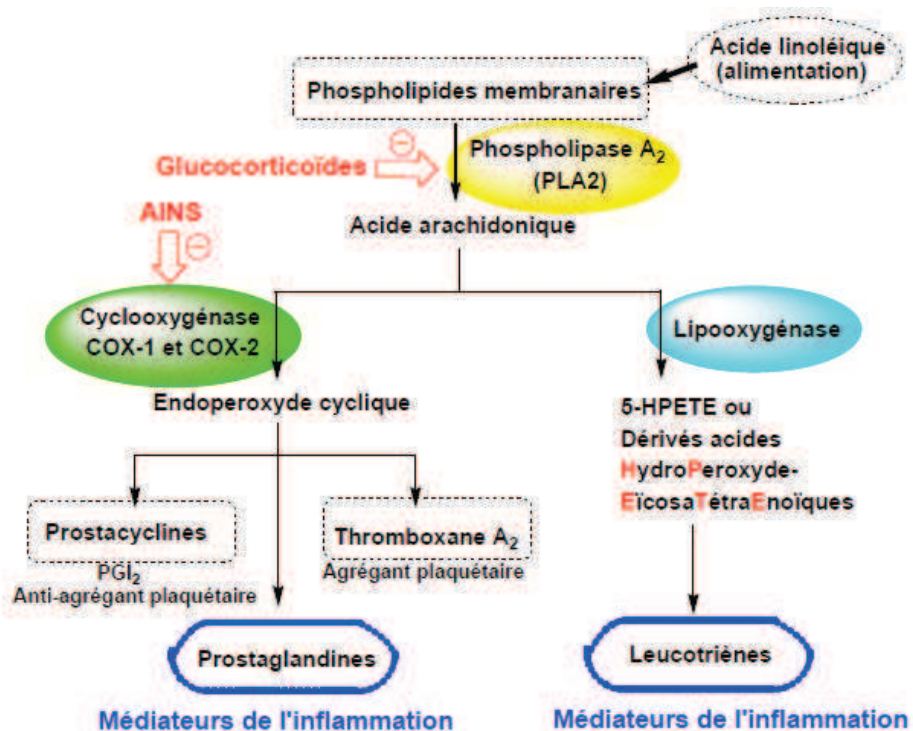
- **Mécanisme d'action**

Les Glucocorticoïdes agissent par fixation sur des récepteurs cytosoliques spécifiques, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Cela provoque la migration du complexe glucocorticoïde-récepteur dans le noyau de la cellule où il va réguler positivement ou négativement l'expression de gènes cibles. La régulation de la concentration cytosolique des récepteurs aux corticoïdes est génétiquement déterminée et module la réponse au traitement. Il existe ainsi d'importantes variations inter-individuelles dans la réponse aux corticoïdes expliquant le phénomène de corticorésistance observé chez certains patients.

Des facteurs sont capables de moduler l'affinité des récepteurs aux glucocorticoïdes comme les interleukines telles qu'IL2, IL4, IL13, qui sont capables de réduire l'affinité des récepteurs pour les corticoïdes dans les lymphocytes T ou les monocytes.

La fixation du corticoïde sur son récepteur GR est suivie par la synthèse d'une ou de plusieurs protéines responsables de l'inhibition de la synthèse des médiateurs de l'inflammation, dont les prostaglandines et les leucotriènes, par l'intermédiaire de l'inhibition de la phospholipase A2.

Figure 26: La formation des médiateurs de l'inflammation



Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire au niveau de différentes cellules cibles :

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL4, IL5, IL12, IL18, GM-CSF) pro-inflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose. Ce phénomène empêchant la pérennisation de l'inflammation.
- Au niveau des lymphocytes T, les corticoïdes favorisent leur apoptose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes.

- **Effets indésirables**

L'utilisation des glucocorticoïdes est limitée par leurs effets indésirables, d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps et à des posologies élevées. (45)

Les effets métaboliques des glucocorticoïdes retentissent sur les effets indésirables du médicament :

Tableau 10: Glucocorticoïdes: effets métaboliques et effets indésirables

Effet métabolique	Effet indésirable
Effet anabolique sur le foie (néoglucogénèse) : favorise une hyperglycémie	Effet diabétogène Prise de poids
-Effet catabolique sur les muscles avec augmentation du catabolisme protidique, ce qui entraîne une augmentation de l'urémie. -La masse musculaire diminue.	Faiblesse musculaire
-Effet catabolique sur les tissus adipeux avec augmentation de la lipolyse, augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides, d'où une hyper lipidémie. -Modification de la répartition des graisses	Augmentation de la lipidémie Obésité facio tronculaire

-Effet catabolique sur le tissu osseux et conjonctif avec atrophie du tissu conjonctif et déminéralisation osseuse. -Inhibition de l'absorption du calcium et risque accru d'ostéoporose.	Tendinopathies Ostéoporose
Effet du métabolisme hydrosodé avec rétention hydrosodée.	Œdèmes Prise de poids Hypertension artérielle Hypokaliémie
Autres	Hirsutisme, Acné Irrégularité menstruelle Excitation, nervosité, insomnie Infections

Ces modifications sont réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement.

- **Spécialités**

- ❖ Corticoïdes à effet systémique :

- Voie orale : Prednisolone (*Solupred®*) ; Prednisone (*Cortancyl®*) ;
Budésonide (*Entocort®*)

Le budésonide a une indication dans le traitement de la MC. Il est constitué de microgranules gastrorésistants et délivre son principe actif dans l'iléon et le colon droit. Ainsi, cette formulation est adaptée au traitement des poussées d'intensité légère à modérée des formes iléo-coliques droites de la MC. La posologie recommandée est de 9 mg/j pendant huit semaines suivi d'une décroissance progressive de 3 mg par mois jusqu'à l'arrêt du traitement.

L'action du budésonide est essentiellement locale, car la molécule subit une métabolisation importante en composés inactifs au niveau hépatique. Cette pharmacologie limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale, ce qui permet d'envisager ce traitement sans surveillance biologique particulière.

- Voie parentérale : Méthylprednisolone (*Solumédrol®*) ; Betaméthasone (*Celestène®*, *Betnesol®*)

L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif avec une décroissance des doses sur plusieurs semaines. Une corticodépendance survient dans 15 à 20 % des cas lors de la décroissance des doses. La situation de corticodépendance justifie l'utilisation de traitement de paliers supérieurs.

Le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée nécessite une supplémentation temporaire par hydrocortisone (20 mg/jour en général). Un test au synacthène ou une cortisolémie à jeun à huit heures devront ensuite être réalisés. Ces tests permettent de déterminer une reprise de l'activité des glandes surrénales, permettant l'arrêt de la supplémentation en hydrocortisone. Le test au synacthène est réalisé surtout en cas de corticothérapie prolongée, sinon une cortisolémie à jeun à huit heures suffit.

❖ Corticoïdes topiques :

Bétaméthasone (*Betnesol®*, soluté rectal) ; Acétate d'hydrocortisone (*Colofoam®*, mousse rectale) ; Prednisolone (*Solupred®* comprimés effervescents)

Ces formes sont peu utilisées dans la MC car le principe actif ne remonte pas plus haut que le colon transverse. Ces traitements sont donc réservés aux MC à localisation rectales ou rectosigmoïdiennes, ce qui est rare.

En théorie, les corticoïdes à effet local ont les mêmes effets, thérapeutiques et indésirables, que les corticoïdes utilisés *per os*. Cependant leur absorption par la muqueuse colique est réduite ce qui limite leur passage systémique.

3.3. Immunosuppresseurs

Les molécules utilisées sont des agents anti-prolifératifs inhibant la multiplication lymphocytaire. Ils étaient auparavant réservés aux formes chroniques actives sévères. Cependant, les études récentes plaident en faveur de leur utilisation de façon précoce dans l'histoire de la maladie pour une rémission plus rapide et donc une moindre étendue de la pathologie.

Pour toutes les molécules suivantes, leur effet immunosuppresseur sera bénéfique dans la MC mais entrainera également une susceptibilité aux infections plus importante. Les patients devront être très vigilants sur les signes tels que la fièvre, ou la toux.

3.3.1. Thiopurines

L'azathioprine et son dérivé métabolique, le 6 mercaptopurine (6 MP) sont des immunosuppresseurs indiqués dans le traitement de la MC en cas de non réponse, contre indication ou intolérance aux dérivés salicylés. Seule l'azathioprine a une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la MC.

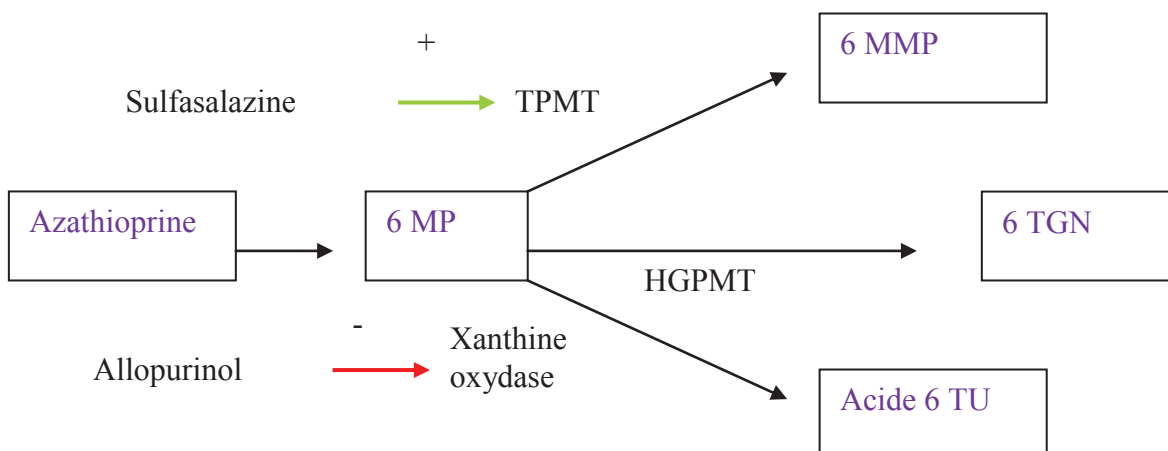
Ces deux médicaments sont utilisés dans les MC actives ou quiescentes, donc dans l'induction et le maintien d'une rémission. En revanche, leur efficacité n'a pas été prouvée avant 3 ou 4 mois de traitement. Ainsi, ils doivent être associés aux corticoïdes ou à d'autres immunosuppresseurs en début de traitement.

- **Mécanisme d'action**

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine qui est un analogue des bases puriques. La 6-mercaptopurine agit en bloquant la synthèse de l'ADN en phase S, empêchant ainsi la prolifération des cellules du système immunitaire.

La 6-mercaptopurine est métabolisée selon trois voies :

Figure 27: La métabolisation de l'azathioprine



- la première voie, sous la dépendance de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), conduit aux métabolites actifs de l'azathioprine, les 6-TGN.
- la deuxième voie est celle de la TPMT (thiopurine S-méthyltransférase), transformant la 6-mercaptopurine en un métabolite actif, et toxique à forte dose : la 6-méthylmercaptopurine ;
- la troisième est celle de la xanthine oxydase, à l'origine de la formation de la 6-thioxanthine et de l'acide 6-thiourique, tous deux étant des métabolites inactifs.

Des mutations sur les enzymes de métabolisation peuvent être retrouvées et la posologie sera adaptée. Les 6 TGN peuvent être dosées pour vérifier l'observance du patient et les 6 MMP sont également dosées pour vérifier que leur quantité n'est pas trop élevée ce qui serait synonyme de toxicité.

- **Effets indésirables**

Environ 10% des patients ont des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales) et doivent changer de traitement. Ce traitement peut également entraîner des effets indésirables plus rares mais plus graves :

- Atteinte hématologique : leucopénie
- Allergie : rash cutanés, fièvre
- Atteinte hépatique : hépatite cholestatique
- Atteinte pancréatique : une pancréatite aigue survient chez 3% des patients et impose un arrêt définitif du traitement et des thiopurines en général. Cet événement devient une contre-indication à toute ré-introduction de l'une ou l'autre des molécules du fait d'une réaction croisée systématiques. La pancréatite peut être due également à la pathologie.(60)
- Risque de lymphomes et de cancers : l'évaluation de la responsabilité éventuelle de ces médicaments dans le cadre du traitement de la MC reste complexe du fait que la MC elle-même, indépendamment des traitements reçus, est associée à un risque accru de développer un lymphome ou un cancer.

- **Spécialités**

- **Azathioprine** : *Imurel*®
- **6-Mercaptopurine** : *Purinéthol*®

Du fait de sa meilleure biodisponibilité par voie orale, l'azathioprine (*Imurel®*) est utilisée préférentiellement à la 6-mercaptopurine (*Purinéthol®*), l'azathioprine est prescrite généralement à la posologie de 2,0 à 2,5 mg/kg/j *per os* et la posologie de la 6-mercaptopurine est de 1 à 1,5 mg/kg/j.

3.3.2. Méthotrexate

Ce traitement n'a pas d'AMM dans la MC mais a montré son efficacité (60). Son effet bénéfique n'apparaît qu'au bout de six à huit semaines, réservant la molécule au traitement d'entretien de la pathologie. Aucune étude n'a comparé l'azathioprine au méthotrexate en première ligne, c'est pourquoi, pour beaucoup de cliniciens, l'indication du méthotrexate est maintenue en cas d'échec ou d'intolérance (comme par exemple une pancréatite) à l'azathioprine.

Le méthotrexate a l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est pourquoi il est particulièrement intéressant de l'utiliser dans les pathologies avec une composante articulaire (effet extra digestif).

- **Mécanisme d'action**

Le méthotrexate est antimétabolite antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. Il a des effets anti inflammatoires comme une diminution de la production de cytokines pro inflammatoires et une induction de l'apoptose des lymphocytes.

- **Effets indésirables**

Ce traitement est utilisé en oncologie et est donc responsable de nombreux effets indésirables. Les toxicités les plus fréquentes sont des nausées et vomissements, des diarrhées, des céphalées, des éruptions cutanées et des cas de stomatite. La molécule a également une toxicité hépatique, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière des enzymes hépatiques en cours de traitement.

- **Spécialités**

- **Méthotrexate** : 25 mg par semaine (IM ou SC) pendant quatre à six semaines, puis la posologie d'entretien et de 15 à 20 mg/semaine (IM ou SC).

3.3.3. Tacrolimus et Ciclosporine

Aucun de ces médicaments n'a d'AMM dans la MC. L'efficacité de la ciclosporine a été prouvée dans les poussées de RCUH sévères, réfractaires et corticorésistantes. (38) C'est pourquoi elle est tout de même utilisée en France par les cliniciens dans la MC pour induire une rémission rapide dans les maladies sévères, ne cédant pas aux autres traitements ou en attente d'une efficacité des thiopurines. Ces immunosuppresseurs, à cause de leurs nombreux effets indésirables, ne doivent pas être utilisés pour le maintien d'une rémission.

- **Mécanisme d'action**

La ciclosporine et le tacrolimus sont des antibiotiques de la classe des macrolides. Ils agissent comme anticalcineurine en inhibant la transcription des lymphocytes T et en diminuant la production des cytokines proinflammatoires TNF α , IFN γ , IL2. Ils favorisent l'apoptose des lymphocytes T et modifient l'expression des cytokines anti inflammatoires IL 10 et TGF β .

- **Effets indésirables**

- Néphropathie : peut conduire à une insuffisance rénale aigüe organique ou par toxicité.
- Neuropathie : dysesthésies, paresthésies, douleurs... Pour s'assurer d'une bonne imprégnation du patient au traitement, les cliniciens vérifient un tremblement franc des extrémités (mains).
- Cholestase
- Hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertension

Le suivi ambulatoire d'un patient traité par ciclosporine est hebdomadaire le premier mois puis tous les quinze jours ensuite jusqu'à l'arrêt du traitement (ciclosporinémie, formule sanguine, clairance à la créatinine, glycémie, enzymes hépatique)

- **Spécialités**

- **Ciclosporine:** *Sandimmun*® (IV), *Neoral*® (per os).

Le traitement est administré par voie intraveineuse, à la posologie initiale de 2 mg/kg/j en perfusion continue. Face à une réponse positive au traitement parentérale (60 à 80% des

patients), le relais par voie orale est initié à la posologie de 4 mg/kg/j. La posologie devra être adaptée aux taux sanguins plasmatiques et à la toxicité.

- **Tacrolimus**: *Advagraf®*, *Prograf®*

Plus rarement utilisé dans la MC. (61)

3.3.4. Mycophénolate mofétil

Cette molécule très utilisée dans le domaine des greffes est apparentée au tacrolimus dans ses indications. L'utilisation dans la MC reste encore du domaine des études cliniques et rien n'a encore été prouvé.

- **Mécanisme d'action**

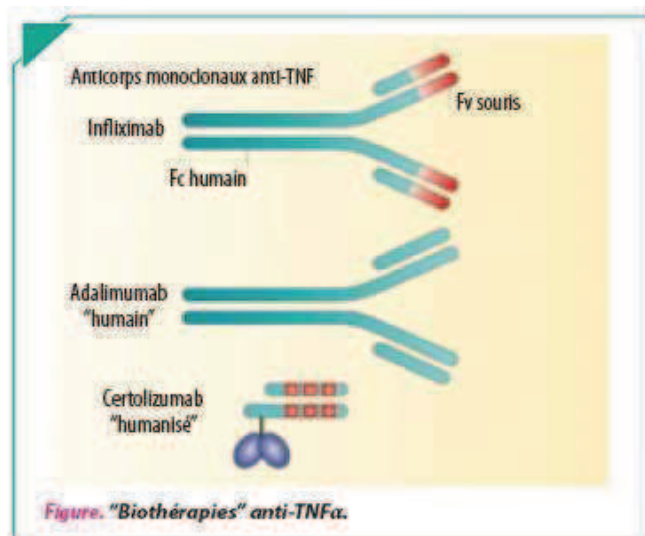
Cette pro-drogue de l'acide mycophénolique inhibe la synthèse des nucléotides à base de guanosine. Il y a donc inhibition sélective et réversible de la prolifération des lymphocytes T et B.

- **Spécialités**

- **Mycophénolate mofétil** : *Cellcept®*

3.4. Biothérapies

Figure 28: les anti TNF α



(22)

En France, l'infliximab et l'adalimumab ont une AMM pour la MC. Le troisième, le Certolizumab est disponible aux Etats unis mais pas en Europe où l'agence européenne a émis un avis défavorable en 2008 pour manque de preuve.

L'infliximab est la molécule de choix pour les cliniciens car on dispose du recul nécessaire dans la MC. En terme de preuves, l'infliximab et l'adalimumab ont montré la même efficacité clinique.

- **Mécanisme d'action**

Ces anticorps monoclonaux sont des « anti TNF α » et vont donc bloquer l'action de ce facteur nécrotique. En effet, le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T qui joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. Il est synthétisé en excès dans les maladies inflammatoires comme la MC. Le TNF α est fabriqué sous la forme d'un propeptide inséré dans la membrane cellulaire dont le clivage par une métalloprotéinase libère un peptide TNF α qui s'agrège en complexes trimoléculaires. Ce complexe quitte ensuite la cellule vers les sites effecteurs où il se fixe grâce à deux récepteurs transmembranaires. La régulation de la production et des fonctions du TNF α est complexe et fait intervenir de nombreux agents modulateurs. Certaines cytokines, telles que les interleukines IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, le TGF (Transforming Growth Factor) vont inhiber la production de TNF α et le NF κ B (Nuclear Factor kappa B) va l'activer.

Son activité biologique se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), par une augmentation de la migration des leucocytes et par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, ainsi que par une augmentation de l'activité des neutrophiles et des éosinophiles.

Le TNF α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire.

Les anticorps monoclonaux anti TNF α vont reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF α , s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi inhiber son action.

✓ **Infliximab (Rémicade®)**

La première AMM a été délivrée en 1997 pour le traitement d'une MC sévère, active et réfractaire aux autres traitements.

En Octobre 2003, l'extension de l'indication a concerné le maintien de la rémission dans les formes lumineuses ou fistulisées de la MC, par un traitement d'entretien par Infliximab et une ré-administration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suite à un traitement d'induction par Infliximab.

L'inliximab est constitué d'une fraction constante (Fc) d'une IgG1 humaine (75%) associé à une fraction variable (Fab) d'un anticorps anti-TNF α murin (25%).

De nombreuses études ont prouvé son efficacité dans le maintien d'une rémission à la posologie de 5mg/kg/j et ce pour les différents phénotypes de la maladie.

Une raison pour laquelle cette molécule est préférée par rapport à l'adalimumab est sa forme galénique. En effet, l'infliximab s'administre en intra vasculaire, par perfusion de quatre heures, ce qui permet une meilleure observance car le patient doit être à l'hôpital pour son traitement.

L'infliximab s'administre en traitement d'attaque à 0-2-6 semaines ; puis en traitement d'entretien avec une injection toutes les huit semaines (schéma classique qui peut être modifié en fonction de la réponse du patient).

Un des problèmes actuels avec cette molécule est la durée du traitement. On devrait en théorie l'utiliser au long court, voir à vie, cependant il n'y a pas assez de recul sur les effets indésirables pour recommander cela. De plus, la position des anticorps monoclonaux dans l'algorithme du traitement de la MC n'est pas bien définie. Si la stratégie « step up » (où le traitement le moins agressif est débuté en premier) était la plus utilisée et réservait les anticorps monoclonaux aux patients cortico-résistants, de nombreux praticiens mettent en avant la stratégie « top down ». En effet, ils pensent qu'il est judicieux de « taper fort » avec les traitements les plus agressifs (donc avec en première ligne les anti-TNF α) pour stopper plus rapidement la maladie. Ainsi une étude menée par Homme D.(62) a démontré qu'il était plus efficace de traiter un patient avec azathioprine associé à infliximab que par des corticoïdes puis par l'infliximab. Ainsi, les biothérapies auront peut être une place de choix dans la stratégie thérapeutique de la MC et se développeront de plus en plus.(60)

- **Effets indésirables**

- Hypersensibilité immédiate : tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans les heures suivantes. Il peut s'agir de céphalées, nausées, douleurs abdominales, flush et dans de rares cas, des problèmes cardiovasculaires ou respiratoires ceci du à la fraction variable murine.

- Hypersensibilité retardée : elle se manifeste par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash cutané. Ces réactions sont liées à la formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule. L'infliximab ne doit pas être réutilisé chez les patients ayant fait une réaction d'hypersensibilité antérieurement.

Cela impose une prémédication par de l'hydrocortisone (corticostéroïde naturel) si le patient n'est pas déjà traité par immunosuppresseur.

- Infections et réactivations virales
- Augmentation des lymphomes et autres cancers : il n'existe pas de recul nécessaire à ce jour pour affirmer cela.
- Autres : dépression cardiaque, atteintes cutanées ou neurologiques, aggravation des sténoses.

- ✓ **Adalimumab (Humira®)**

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain recombinant de type IgG1. Le médicament a obtenu une AMM en Octobre 2007 dans le traitement de la MC active, sévère chez les adultes, pour les patients dont le traitement par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur (y compris l'infliximab) n'a pas apporté de bénéfice clinique, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Sa forme galénique est différente du *Rémicade®* car il s'administre en sous cutané, au domicile du patient en seringue ou stylo prérempli. Cette présentation est la cause d'une réserve des cliniciens pour l'*Humira®* car elle ne favorise pas l'observance du patient. La posologie est de 40mg toute les deux semaines.

- **Effets indésirables**

D'une manière générale, les effets indésirables observés lors d'un traitement par adalimumab sont identiques à ceux observés avec l'infliximab. Cependant, de part sa caractéristique 100 % humaine, cet anticorps est moins immunogène que l'infliximab.

✓ **Certolizumab pegol (Cimzia®)**

Ce médicament n'est disponible en France que sous forme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de type nominative pour le traitement de la MC active après échec ou intolérance aux autres traitements, dont l'infliximab et l'adalimumab.

Cette molécule est constituée d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé conjugué à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa demi-vie.

3.5. Nutrition artificielle

Chez les adultes, la nutrition entérale a un effet anti inflammatoire prouvée dans la maladie de Crohn. Elle est utilisée lors de poussée sévère quand les patients sont hospitalisés. Son but peut être également une mise au repos du tube digestif ou une aide à la renutrition. La nutrition parentérale peut être également utilisée pour une renutrition plus rapide.

Les traitements actuels de la MC entraînent rarement un succès au long terme avec une longue rémission. Les problèmes majeurs de ces traitements étant les effets indésirables (leur tolérance) et le fait qu'ils ne soient pas efficaces à 100% sur la maladie. En effet, les corticoïdes entraînent des problèmes d'ostéoporose et des fractures, les aminosalicylés ont un effet très modeste et l'azathioprine a de nombreux effets indésirables (hépatite, myélodépression...) même si c'est le traitement qui, à ce jour semble le plus efficace.

C'est pourquoi il est intéressant de trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques, comme par exemple les probiotiques.

4. Chapitre 4 : Maladie de Crohn : nouvelles stratégies thérapeutiques

Bien que la diversité génétique, phénotypique et microbienne dans la MC montrent que les désordres rencontrés dans la pathologie sont hétérogènes et patients dépendant, les nouvelles connaissances apportées sur les différences entre microbiote du patient atteint de MC et celui d'un patient sain ouvrent la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique : celle des probiotiques. En effet, le but est celui de restaurer une empreinte du microbiote similaire à celle des patients contrôles.

Des études de supplémentation en probiotiques et prébiotiques ont été réalisées chez des patients atteints de la MC. Ces travaux sont illustrés dans le paragraphe suivant.

4.1. Les probiotiques :

4.1.1. Généralités

4.1.1.1. Définitions et critères de sélection

Le terme "probiotique" signifie "pour la vie". Il a été inventé en 1910, par un médecin russe appelé Metchnikoff, qui a écrit une théorie sur la longévité, associant une longévité et une meilleure santé à une diminution de la toxicité intestinale. Il a suggéré que le vieillissement était un processus favorisé par l'exposition chronique à une putréfaction toxique, causée par un déséquilibre de la flore intestinale.

La FAO (Food and Agriculture Organisation) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ont défini les probiotiques comme « des microorganismes vivants, dont l'ingestion en quantité adéquate a un effet bénéfique sur l'hôte. »

Les probiotiques ou plus largement les « alicaments » peuvent être apportés : soit par des produits alimentaires (produits laitiers fermentés) soit sous forme de compléments nutritionnels, c'est à dire lyophilisés en poudre, gélules, sachets disponibles en pharmacie ou par correspondance. Ils restent vivants, du moins en partie, dans le tube digestif.

Les probiotiques sont principalement des bactéries ou des levures, présentes ou non dans la microflore intestinale dominante.

Les effets d'un probiotique dépendent de leur "souche" ; ainsi, les probiotiques de souches différentes ont des effets différents.

Les Recommandations pratiques d'évidence scientifique sur le fonctionnement et l'innocuité des probiotiques telles qu'établies par la FAO et l'OMS dans un groupe de travail en 2002, doivent être prises comme point de départ. En effet, les industriels doivent étayer leurs arguments par des preuves scientifiques.

On suggère que les fabricants indiquent sur l'étiquetage le genre, l'espèce et la souche pour chaque probiotique dans un produit donné, avec le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique qui restera jusqu'à la date de péremption du produit.

Les Bactéries les plus utilisées, ou étudiés, sont:

les bactéries lactiques :

- Bifidobactérium (*B. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*)
- Lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. caséi*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*.)
- Streptococcus (*S.thermophilus*)

mais aussi : Enterococcus (*E.fæcium*), *Escherichia coli*, Bacillus, Propionibactérium

Les Levures utilisées sont:

- Saccharomyces (notamment *Saccharomyces boulardii*).

❖ Critères de sélection :

Les probiotiques utilisés doivent répondre à certains critères qui sont:

Des critères intrinsèques concernent la bio-sécurité des souches utilisées : origine connue et absence de risques pathogènes, notamment de translocation.

Des critères physiologiques qui doivent permettre d'assurer une résistance suffisante avant et pendant l'administration du produit : stabilité des souches dans le conditionnement, résistance à l'acidité gastrique, aux sels biliaires, aux enzymes pancréatiques...

Des critères d'aptitudes fonctionnelles, c'est-à-dire des capacités suffisantes d'adhésion, de stimulation de la flore dominante et du système immunitaire, et d'opposition à l'activité d'une flore pathogène.

Pour avoir droit à l'appellation probiotique, une formule doit offrir un nombre de germes vivants et actifs au moins égale à un milliard de germes par gramme de produit, et ceci jusqu'à la date limite de consommation.

Une documentation spécifique pour chacune des souches utilisées, mais aussi sur l'association des souches, avec études in vitro et surtout in vivo, est indispensable pour valider ces critères.

La souche doit être identifiée et caractérisée fonctionnellement. L'effet bénéfique sur la santé humaine doit être prouvé.

En application du règlement 1924/2006, les allégations de santé portant sur les denrées alimentaires sont interdites, sauf si elles sont autorisées par la Commission Européenne conformément au dit règlement et si elles figurent sur une liste communautaire d'allégations autorisées. Le même règlement prévoit également que les exploitants du secteur alimentaire peuvent soumettre des demandes d'autorisation d'allégations de santé à l'autorité nationale compétente d'un État membre. Cette dernière est tenue de transmettre les demandes

recevables à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA). L'AESA informe sans délai les autres États membres et la Commission de la réception d'une demande et rend un avis sur l'allégation de santé concernée. La Commission statue à son tour sur l'autorisation de l'allégation de santé en tenant compte de l'avis de l'AESA. Le Conseil des ministres par la suite approuve ou rejette les décisions de la Commission.

L'un des principaux changements introduits par ce nouveau règlement repose sur le fait que les fabricants de probiotiques doivent désormais soumettre toute allégation de santé à la Commission Européenne (CE), de sorte que l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments puisse procéder à une évaluation scientifique en vue de son approbation ou de son rejet éventuel. Les allégations de santé concernant les produits probiotiques sont approuvées à l'issue de ce processus, ce qui permet aux consommateurs d'être mieux renseignés sur les bénéfices éventuels des produits pour la santé.(63) (64)

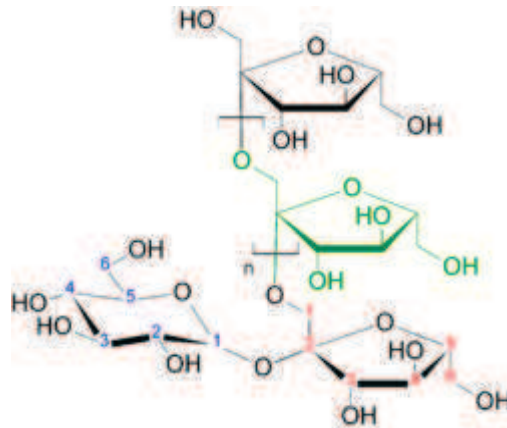
❖ Les prébiotiques

Il s'agit de composants alimentaires non digestes qui stimulent spécifiquement la croissance des bactéries favorables à la santé dans l'intestin.

Ils favorisent la croissance sélective des microorganismes utiles intervenant dans la composition de la flore intestinale. Les prébiotiques amènent les substrats et non les microorganismes eux mêmes. Il s'agit d'oligosaccharides ou de polysaccharides non digestibles. Ils sont obtenus par extraction à partir des plantes ou par synthèse chimique à partir de saccharides.

Les prébiotiques contenant du fructose comme l'inuline ou l'oligofructose et ceux contenant du galactose comme le lactulose, constituent de nouveaux ingrédients sélectivement fermentés par les bactéries du colon.

Ces composés sont dits bifidogènes, c'est à dire un agent chimique donnant indirectement un effet probiotique. Ils développent une importante action pour la vitalité des ferments lactiques à l'intérieur de l'intestin. Par exemple, l'inuline (polysaccharide de fructose) n'est pas digestible par les enzymes de l'intestin humain et est considérée comme une fibre alimentaire soluble. Elle atteint le colon et sera utilisée par la flore microbienne pour favoriser sa croissance.



Inuline

❖ Les symbiotiques

Il s'agit d'aliments associant probiotique et prébiotique.

Ce sont des bactéries vivantes accompagnées du substrat qui leur sont favorables. Dans leur cas, on a un effet synergique, c'est à dire que la combinaison "substrat plus produit" donne un effet supérieur à l'administration de pré et probiotiques séparément.

Leurs avantages sont une bonne tolérance et une parfaite innocuité.

Des études épidémiologiques sont actuellement en cours chez l'homme.

4.1.1.2. Efficacité et mode d'action

❖ Efficacité des probiotiques :

Les études réalisées sur les probiotiques sont nombreuses mais encore insuffisantes. Et bien que les résultats soient prometteurs il ne s'agit pas d'extrapoler l'action d'un probiotique à tous les probiotiques ni de considérer les probiotiques comme une panacée. Certains effets ont été démontrés, d'autres restent encore à confirmer voir à découvrir.

- Effets établis pour certains probiotiques : (Bifidobactérium, Lactobacilles, Streptococcus, Saccharomyces) (65) (66) (67)

- contribution au maintien et ou à la restauration de l'équilibre de la flore (au cours d'un régime amaigrissant, pendant une grossesse, une chimiothérapie...)

- amélioration de la digestion du lactose

- régulation du transit (dans les colopathies fonctionnelles, douleurs intestinales, ballonnements, troubles du transit...) : *Bifidobacterium longum*
- prévention et traitement des diarrhées (diarrhée du voyageur, diarrhée post antibiotique : *Saccharomyces boulardii*, diarrhée à rotavirus) de l'adulte et de l'enfant : *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus reuteri*.
- activité bactériostatique et anti-toxine à l'égard de germes pathogènes
- stimulation et renforcement du système immunitaire

- Effets potentiels :

Des études accréditent l'idée que certains probiotiques pourraient jouer un rôle dans la prévention de cancers (sein, colon, vessie), la réduction du cholestérol, dans les MICI, dans les allergies alimentaires, dans les infections digestives à *Helicobacter pylori*, dans les infections vaginales, cutanés, ORL chroniques...(68) (69)

Ainsi, les effets sur la santé sont encore controversés. Il existe un large consensus car il y a encore beaucoup de mécanismes inexpliqués. (70) (71)

- ❖ Modes d'action des probiotiques :

Les probiotiques sont classés en fonction de la topographie de leurs effets depuis la lumière intestinale jusqu'au compartiment immunitaire muqueux. (72) (73)

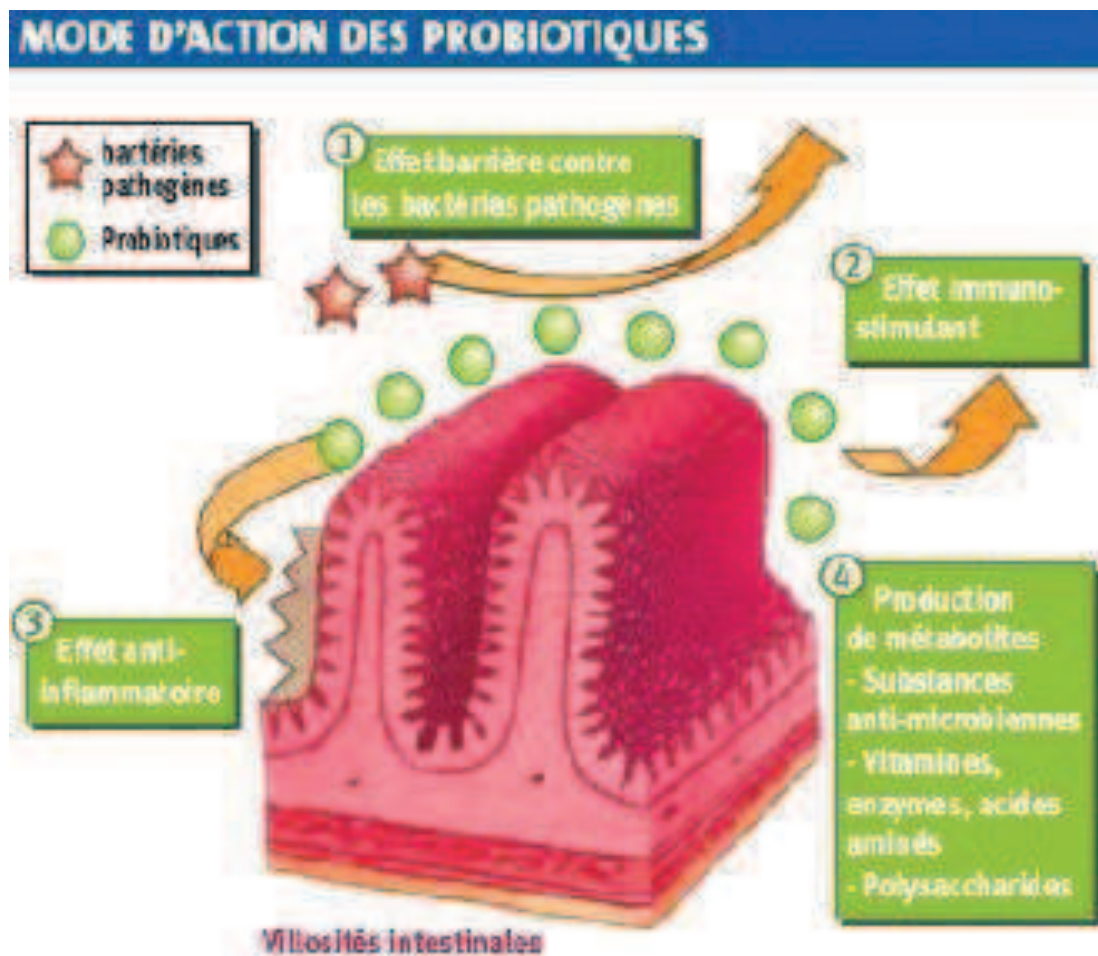
Les mécanismes d'action des probiotiques sont multiples et varient selon la souche :

- Effet barrière contre les bactéries pathogènes : les probiotiques adhèrent à l'épithélium intestinal et produisent des acides organiques (acide lactique ou acétique) à partir des glucides alimentaires ce qui permet d'abaisser le pH et donc d'éviter le développement des *Escherichia coli* et des salmonelles par exemple. De plus, ils produisent des substances anti-microbiennes (bactériocine, peroxyde d'hydrogène...); ils déconjugent les sels biliaires et ils inhibent l'implantation des germes pathogènes par compétition ou par sécrétion de mucine.

- Neutralisation des substances toxiques
- Stimulation de l'immunité innée et spécifique : activation des macrophages et augmentation des capacités du système immunitaire spécifique de la muqueuse intestinale (LB, LT, Interleukines...)
- Augmentation de la production de mucus et de la sécrétion d'IgA.
- Diminution des cytokines pro-inflammatoires.

- Amélioration de la digestibilité de la ration alimentaire : par production d'enzymes spécifiques (exemple du *Lactobacillus* qui excrète la β -galactosidase), par stimulation enzymatique directe des micro-organismes endogènes et assimilation des acides aminés essentiels
- Rôle nutritionnel : les probiotiques sont des sources de vitamines et de minéraux assimilables. (74) (75)

Figure 29: Le mode d'action des probiotiques mieux cerné.



Santé nutrition, Dominique Polivet

4.1.2. Etudes expérimentales

Les probiotiques pourraient être intéressants par leur effet de modulation du microbiote et de la réponse immunitaire. Ces microorganismes ingérés vivants agissent à divers endroits ce qui peut expliquer leur efficacité. La cause de la maladie de Crohn pourrait être due à la présence d'une flore différente de celle des personnes saines ou encore à une immunité trop sollicitée par le microbiote intestinal. Les probiotiques agissent sur ces deux mécanismes, d'où l'intérêt que porte la recherche à ces microorganismes.

Chez l'animal :

Récemment, une étude expérimentale (76) conclut à l'efficacité d'une souche spécifique dans le traitement de la colite chez l'animal et relance donc l'intérêt pour les probiotiques. Dans ce modèle de colites chez des souris, l'administration soit de lait fermenté (Activia® de Danone contenant *Bifidobacterium animalis sp lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii sp bulgaricus*, *Lactococcus lactis sp cremoris*), soit de lait non fermenté, soit d'eau, était associé à une diminution de colites avec le lait fermenté contenant la souche *B.lactis*. Il y avait moins de colites avec du lait non fermenté qu'avec de l'eau. Ce résultat était le même pour des souris ayant une affection récente (1 mois) ou plus longue donc plus sévère (12 semaines). Après irradiation du lait fermenté visant à détruire les bactéries (*B.lactis*), l'efficacité sur l'amélioration des colites était moindre mais persistait par rapport à l'eau. D'autre part, l'efficacité du lait irradié sur les colites était inférieure au lait non fermenté.

Figure 30:Gravité de la colite évaluée par son score histologique en fonction de la prise de lait fermenté (av *B.lactis*), de lait non fermenté et d'eau

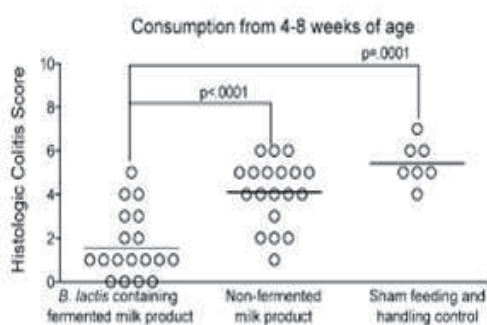
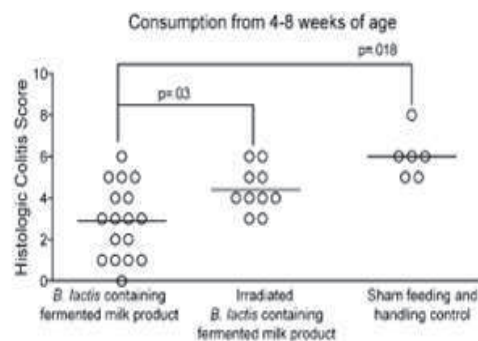


Figure 31:Gravité de la colite évaluée par son score histologique chez les souris en fonction de la prise de lait fermenté (av *B. lactis*), de lait fermenté irradié et d'eau



Cette étude expérimentale démontre clairement l'effet positif des probiotiques dans la colite, qui est apparentée à une maladie inflammatoire comme la MC.

Chez l'homme :

De nombreuses études ont été réalisées dans le but de tester l'effet des probiotiques sur le maintien d'une rémission dans la maladie de Crohn. Ces essais seront décrits dans la suite du sujet. La plupart du temps, cette rémission est induite par la chirurgie, avec une résection partielle de l'intestin grêle ou du colon. L'étude vérifie la récurrence endoscopique (score de Rutgeerts, annexe 1) et clinique (score CDAI, annexe 2) dans le groupe placebo versus le groupe probiotique. Différentes souches ont été testées au cours des dix dernières années. De nombreuses études ont essayé d'évaluer l'efficacité de *Saccharomyces boulardii*, ainsi que celle de mélanges de probiotiques et prébiotiques. Plus récemment, les recherches s'orientent vers la souche *Lactobacillus*.

4.1.2.1. Levures

Saccharomyces boulardii est une levure non pathogène qui est connue pour protéger l'intestin contre le *Clostridium difficile* et les toxines cholériques. Cette levure a, de plus, un effet positif sur la diminution des diarrhées dans les gastroentérites. Son action passerait aussi par d'autres mécanismes comme une diminution des douleurs abdominales, une augmentation des globules rouges... (77)

S.boulardii a des similitudes avec *Saccharomyces cerevisiae*. Or, les patients atteints de MC développent des anticorps anti *S.cerevisiae* (ASCA souvent >50% dans MC) qui sont des marqueurs d'aide au diagnostic. Ces ASCA laissent penser que *S. cerevisiae* a une action dans la physiopathologie de la maladie (77) mais, la relation entre les deux bactéries est inconnue à ce jour.

- Les premières études utilisant cette souche avaient des résultats positifs mais également un faible niveau de preuve (78). Ainsi dans une étude de 1993, Plein K. et Hotz J. ont administré à 18 patients atteints de MC après traitement d'une poussée : *Saccharomyces boulardii* à la dose de 1g/j (79). L'étude dura 16 semaines et le nombre de selles entre le groupe placebo et le groupe traité fut étudié. Le nombre de selles était significativement différent à 4 semaines (3,1 selles par jour pour le groupe probiotique contre 5,1 selles pour le groupe placebo) alors qu'il était le même au début du traitement (3,6 et 3,5 respectivement). Cependant cette étude

n'est pas convaincante en raison d'un nombre trop faible de patients, elle est trop limitée en termes de méthode statistique.

- Une autre étude menée par Guslandi et al. (77) eut pour but d'évaluer l'intérêt d'ajouter *S. boulardii* au traitement d'entretien d'une maladie de Crohn. L'étude était menée chez 32 patients âgés de 23 à 49 ans avec une MC en rémission (CDAI<150) : traités par mésalazine (anti-inflammatoire colique) 3 g par jour ou mésalazine 2 g par jour + *S. boulardii* : 1g/j. En moyenne, les patients étaient en rémission depuis 32 semaines.

Les critères d'exclusion étaient stricts : les patients MC avec des fistules ou abcès ne pouvaient pas être inclus, tout comme ceux qui avaient pris des corticoïdes dans le mois précédent ou des immunosuppresseurs dans les trois mois précédents.

Les résultats ne décrivaient pas de différence dans les effets indésirables et montraient une rechute chez 37.5% dans le groupe mésalazine seule, versus 6.25% dans le groupe mésalazine+probiotique. Ce résultat suggère un effet bénéfique des probiotiques dans le maintien d'une rémission. Cet essai est encourageant mais il y a des points négatifs qui pourraient introduire un biais dans le résultat : le taux de rechute avec mésalazine seule serait ainsi plus élevée que celui observé d'habitude ou encore des patients choisis avec une maladie peu active car en rémission depuis 32 semaines.

Ainsi, cette étude, malgré ses limites à savoir sa faible puissance statistique et le fait qu'elle n'était pas en double aveugle, a eu un résultat encourageant qu'il faudra confirmer dans de plus larges essais.

Ces deux études ont un assez faible niveau de preuve (78) mais la levure semble avoir un effet positif sur la rémission dans la maladie de Crohn.

4.1.2.2. Mélanges de probiotiques

D'autres études se sont intéressées plus largement à l'effet d'un mélange de probiotiques sur la maladie. Cela permettait entre autre d'éviter de faire des études cliniques avec toutes les souches qui sont modifiées dans la maladie mais aussi d'évaluer un effet synergique.

- Une étude menée par Campieri et Rizzello (80) conclut à un effet positif des probiotiques dans la maladie de Crohn et est citée dans de nombreuses méta-analyses concernant les probiotiques (81)(82).

Dans cette étude, les patients atteints de MC étaient traités par de la rifaximine (un antibiotique) pendant 3 mois suivi de VSL#3 ou mésalazine pendant 12 mois. Les huit souches présentes dans le VSL#3® sont: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*.

Après 12 mois de traitement, l'efficacité du probiotique dans le maintien de la rémission, 20% de rechute avec le probiotique contre 40% avec la mésalazine seule, est significative. Toutefois, cette étude est limitée au niveau de la méthode car beaucoup de patients ont été perdus de vue et elle n'est pas vraiment convaincante du fait de sa faible puissance statistique et qu'elle n'était pas en double aveugle. (82)

D'autres études plus récentes, ont étudié l'efficacité de **symbiotiques** (contenant un probiotique et une prébiotique) dans la MC.

- Cependant, seule l'étude de Chermesh et al. peut être retenue en termes de qualité méthodologique. (83) Cette étude est plus recevable car plus rigoureuse dans sa méthodologie. En effet, elle a été réalisée de façon prospective, multicentrique, randomisée et en double aveugle.

Cette étude, est également décrite dans une méta-analyse de 2009 (82). Son objectif était d'étudier l'effet de « **Symbiotic 2000®** » sur la rémission post chirurgicale des patients MC. Le Symbiotic 2000® est un mélange de 4 probiotiques : 10^{10} *Pediococcus pentoseceus*, 10^{10} *L. raffinolactis*, 10^{10} *L. paracasei susp paracasei* 19, et 10^{10} *L. plantarum* 2362; et de 4 prébiotiques (substrat nutritif des bactéries) : 2.5 g β -glucanes, 2.5 g inuline, 2.5 g pectine, et 2.5 g d'amidon gastro-résistant.

Trente patients ont été enrôlés dans cette étude et ont reçu soit le symbiotique soit un placebo juste après la résection chirurgicale. L'efficacité est évaluée par une endoscopie à 3 et 24 mois ainsi que des visites médicales (évaluation clinique) tous les 3 mois. Au final, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes. En effet, la récurrence clinique ou endoscopique n'est pas significativement différente.

Figure 32: Comparaison des patients traités avec Symbiotic 2000® (« Active treatment ») ou le placebo : NS= non significatif

	Placebo				Active Treatment				
	0	3	12	24	0	3	12	24	
[Weight] Months mean ± SD	64 ± 17	67 ± 17	76 ± 17	76 ± 30	65 ± 13	68 ± 13	72 ± 14	71 ± 12	NS
Patients (n)	10	8	4	2	20	18	7	8	
Abdominal pain ^a	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	NS
Patients (n)	9	7	3	3	20	19	8	7	
Bowel movements (n)	3	3	2	2	~4	~4	~4	~3	NS
Patients (n)	9	8	4	2	18	19	10	9	
Rutgeerts score at 3 mos	0.8	1	0.6	1.7	NS				
Patients (n)	6	1	15	7					
Crohn's disease activity index at 3 mos	102	72	54	110	NS				

- Une étude sur l'efficacité d'un symbiotique (84) a été publiée en 2009 (uniquement abstract de disponible). L'efficacité dans la durée de la rémission post chirurgie des probiotiques (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* 1.10⁷ cfu/ml, 200 ml/j) et des prébiotiques (oligofructose 1.5g/100) a été observé pendant un an chez des patients atteints de la MC. Sur les 50 patients à l'entrée, seuls 33 patients ont finis l'étude (perdus de vue ou nécessitant des traitements non autorisés pour les autres). Le taux de rechute clinique était inférieur dans le groupe symbiotique (7.7% contre 16.7% dans le groupe placebo). Il y a donc eu un effet positif des probiotiques dans le maintien de la rémission mais il n'était pas significatif en raison du nombre trop faible de patients.

En raison des effets limités en termes de bénéfices avec les souches présentées, les études plus récentes se concentrent sur une autre souche : *Lactobacillus*.

4.1.2.3. Lactobacillus

❖ *Lactobacillus casei rhamnosus GG (LGG)*

LGG a été découvert en 1985, cette bactérie peut survivre et coloniser l'intestin en adhérant aux cellules intestinales. De plus, une étude a montré une augmentation du taux de réponse par IgA ainsi que des défenses immunitaires chez 14 enfants traités par *Lactobacillus*. Elle permet donc de diminuer la fréquence des diarrhées à Rotavirus, Clostridium et les diarrhées du voyageur. Le LGG permet également de promouvoir les défenses immunitaires chez le patient atteint de MC et de diminuer la réponse innée envers les Bacteroïdètes et *Escherichia Coli* chez les personnes saines. (85)

- Dans une étude prospective durant 52 semaines, randomisée, contrôlée, en double aveugle, et contre placebo, menée par Pantera et al. (85), on suppose que donner du *Lactobacillus casei rhamnosus GG* durant un an à des patients en rémission juste après la résection chirurgicale peut prévenir la réapparition de lésions ou réduire leur sévérité.

En effet, plus de 70% des patients MC devront subir une opération chirurgicale et 70 à 90% d'entre eux montrent une récurrence endoscopique de la maladie en moins d'un an post chirurgie.

La souche LGG a été délivrée à la dose de 6 millions d'unités formant des colonies, deux fois par jour. L'efficacité clinique et endoscopique a été évaluée dans le but de démontrer une efficacité sur la récurrence.

Malgré beaucoup d'abandons, l'étude a été terminée avec des résultats en défaveur du probiotique. Pour le groupe placebo : la rémission clinique était comparable à celle du groupe probiotique (89.4% versus 83.3%). Parmi ces patients en rémission clinique: 35.3% étaient en récurrence endoscopique dans le groupe placebo contre 60% dans le groupe probiotique.

Après un an, le nombre de rechutes endoscopiques était légèrement plus important chez les malades recevant le probiotique et les récurrences étaient plus sévères (non significatif).

Figure 33: Rémission clinique et endoscopique dans le groupe LGG et le groupe placebo.

	LGG (n=23)	Placebo (n=22)	p Value
Non-compliance (%)	2 (8.7)	1 (4.5)	0.968
Protocol violation (%)	3 (13.0)	2 (9.0)	1.000
Clinical remission* (%)	15 (83.3)	17 (89.4)	0.948
Endoscopic remission† (%)	6 (40.0)	11 (64.7)	0.243
Score			
0	1	9	
1	5	2	
Endoscopic recurrence† (%)	9 (60.0)	6 (35.3)	0.297
Score			
2	3	3	
3	2	0	
4	4	3	

*Crohn's disease activity index \leq 150 after 52 weeks of therapy.
†Rutgeerts score: 0–1=remission; 2–4=recurrence.
There were no statistically significant differences.

Cette étude doit être considérée comme une étude pilote car il y a un faible nombre de patients. Selon un article évaluant l'efficacité des probiotiques (86), il faut être prudent

quand à l'analyse des résultats de cette étude. En effet, 29 % des malades ont quitté l'étude avant sa fin, diminuant ainsi sa puissance statistique. De plus, les malades fumeurs étaient plus nombreux dans le groupe prenant des probiotiques, un élément susceptible d'influencer négativement les résultats, si l'on prend en compte le fait que le tabagisme actif est le seul facteur de risque formellement identifié à ce jour, de la récurrence après résection intestinale dans la MC.

- Une autre étude randomisée (87), en double aveugle, dont le but était d'évaluer l'effet oral de LGG dans l'induction et le maintien de la rémission chez des patients avec une MC modérée à sévère a été publiée en 2004. La rémission était obtenue par un traitement antibiotique. L'efficacité du probiotique contre le placebo n'a pas été démontrée ici non plus. La rechute dans le groupe placebo était de 66% contre 60% dans le groupe qui prenait le *Lactobacillus*. Cette étude a été menée sur un nombre très restreint de patients, à savoir onze personnes, ce qui explique sa faible puissance statistique. Par conséquent, les résultats sont difficiles à prendre en compte.

- Un an plus tard, suite à ces résultats peu concluants, l'équipe de Bousvarnos (88) a travaillé sur l'effet de *Lactobacillus* en association avec un traitement classique sur la rechute de la maladie de Crohn chez 75 enfants et adolescents. A 42 mois, la durée de la rémission était similaire dans les deux groupes (placebo : 12,8 mois/ LGG : 11,6 mois). 31% des patients ont rechuté dans groupe LGG contre 17% dans le groupe placebo. Il y a donc eu plus de rechute chez les enfants recevant la souche, toutefois ce résultat n'est pas significatif. La colonisation du tube digestif par LGG a également été analysée. La souche devait atteindre une certaine quantité, soit 10^5 bactéries, pour considérer que la colonisation était satisfaisante. Le résultat était surprenant car il y avait plus de LGG dans les selles des patients traités par placebo (20% des patients avaient au moins 10^5 LGG dans les selles) par rapport à ceux traités par la souche (7% des patients).

Ainsi, cette étude n'a pas permis de démontrer une efficacité quelconque du LGG dans le maintien d'une rémission de la MC chez des enfants. Le seul point positif a été le peu d'effets indésirables reportés et ils étaient semblables pour le groupe placebo.

- Un autre essai concernant la souche *Lactobacillus casei* (sensiblement différente de LGG) et la maladie de Crohn a été menée par P. Desreumaux (89) et seul le résumé est disponible à ce jour. Cette étude européenne, randomisée, multicentrique, en double aveugle a inclus 111

patients atteints de MC après une résection chirurgicale. Les sujets devaient prendre le probiotique durant un an à une dose semblable aux études précédentes à savoir 10^{10} ufc de *L. casei*. Ces résultats ont été également très décevants car la récurrence endoscopique et clinique était plus élevée dans le groupe probiotique même si le résultat n'apparaissait pas comme significatif. Ainsi, à un an, il y avait 72% de récurrence endoscopique dans le groupe probiotique versus 61% dans le groupe placebo. De même pour la récurrence clinique : 20% (groupe probiotique) versus 19% (groupe placebo).

Ces quatre études comparant l'efficacité de *Lactobacillus casei* à un placebo ont toutes échouées. Il faut cependant analyser ces résultats avec un certain recul. Les études de Prantera et Bousvarnos peuvent être considérées comme ayant un niveau de preuve suffisant(82) mais de nombreux facteurs modulent le résultat comme par exemple, une dose de probiotique non adaptée, ou encore un nombre de patients enrôlés trop faible.

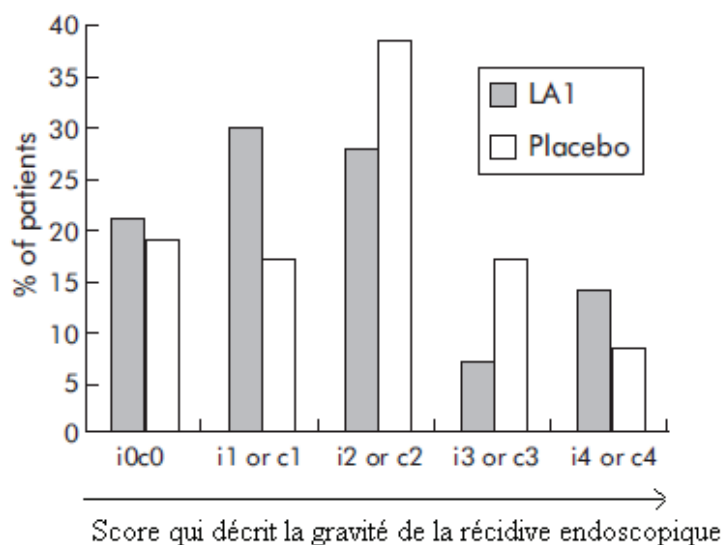
❖ *Lactobacillus johnsonii* : LA1

Deux études se sont intéressées à une autre espèce des *Lactobacillus* : le *Lactobacillus johnsonii*. Ces dernières sont reconnues comme ayant un niveau de preuve suffisant (82) (90). Elles se sont orientées vers cette souche car les recherches précédentes s'étaient concentrées sur LGG, sans succès. Le *Lactobacillus johnsonii* est un probiotique présent dans des laits fermentés commerciaux(Nestlé). Il traverse le tube digestif sans être détruit et atteint le colon en quantité suffisante (91). *L.johnsonii* est comparable à *L. acidophilus* dont on sait qu'il adhère à la muqueuse et qu'il protège de la colonisation bactérienne. (92)

Les deux études ont tentées de démontrer l'efficacité de la souche dans la prévention de la rechute après une résection chirurgicale chez les patients MC.

- La première, (91), de Marteau et al. regroupait 98 patients en rémission post chirurgicale et le probiotique était délivré durant 6 mois à la dose de 2×10^9 ufc, deux fois par jour. Une récurrence endoscopique apparaissait chez 49% des patients avec le probiotique contre 64% des patients avec le placebo après avoir perdus de vue une vingtaine de patients. De plus, la récurrence clinique était de 9% dans le groupe LA1 versus 6,4 % dans le groupe placebo. Ces résultats n'étaient pas significatifs, malgré un taux de rechute endoscopique encourageant pour LA1.

Figure 34: Gravité des lésions endoscopiques chez les patients recevant LA1 ou le placebo
On ne peut pas conclure quand à un éventuel effet du probiotique sur la sévérité de la récurrence de la maladie.



Cette étude n'a pas permis de conclure à une efficacité de la bactérie. Cependant la récurrence endoscopique du groupe placebo correspond aux données scientifiques dont on dispose, c'est-à-dire : rechute chez 50 % des patients à 3 mois et 70 % des patients à un an.

Toutefois, cette étude comprend des limites parmi lesquelles le nombre de patients. En utilisant un test qui permet une approximation dans le temps, on peut estimer qu'un nombre de 45 patients dans chaque groupe, amènerait à une diminution de la récurrence de 20% dans le groupe LA1. De plus, il aurait été intéressant de commencer le traitement probiotique avant la chirurgie. Il existe d'autre part, une différence dans les deux groupes de départ : la CRP (marqueur de l'inflammation) est significativement plus élevée dans le groupe LA1 et la durée de la maladie y est également plus élevée. Ces facteurs pourraient influencer négativement les résultats, c'est-à-dire que les patients du groupe probiotique auraient une maladie plus sévère en moyenne, donc une rémission plus difficilement maintenable que dans le groupe placebo.

- La seconde étude de l'équipe de Van Gossum (92) était semblable dans la méthode et regroupait 70 patients. Cependant, la dose de probiotique était légèrement inférieure : 10^{10} ufc LA1, une seule fois par jour. La récurrence clinique et endoscopique était mesurée après une rémission induite par une résection chirurgicale.

A trois mois, il ne restait qu'une cinquantaine de patients. La rechute clinique était de 15% dans le groupe LA1 versus 13,5% dans le groupe placebo. Ce résultat n'était pas significatif.

Parmi ces patients en rechute, la récurrence endoscopique a été évaluée. La récurrence modérée était sensiblement équivalente dans les deux groupes (50% contre 52% dans le groupe probiotique) et la rechute qualifiée comme sévère était plus importante dans le groupe LA1 :19% contre 9% dans le groupe placebo, même si le résultat n'était pas significatif.

Figure 35: Score endoscopique moyen dans chacun des deux groupes
Il n'y a pas de différence significative dans la gravité de la récurrence endoscopique entre les deux groupes.

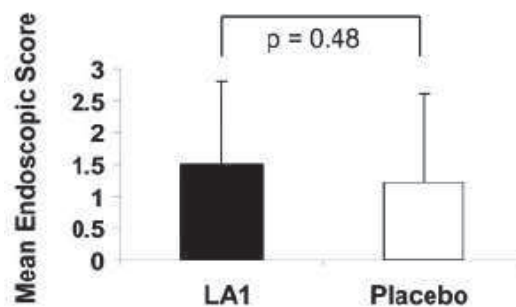
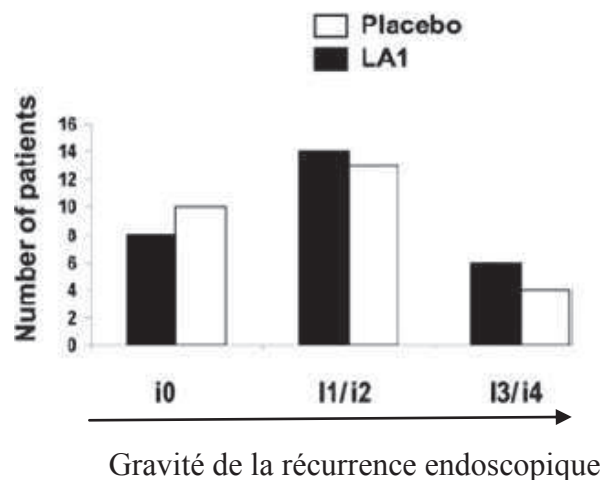


Figure 36: Classification des patients de chaque groupe en fonction de la sévérité de la récurrence endoscopique



Ainsi, ces deux études ont échouées à prouver la supériorité du probiotique.

Une méta analyse (90) sur l'effet des antibiotiques et des probiotiques dans la maladie de Crohn a recensé un total de 69 études jusqu'en 2008. Seules 7 d'entre elles seraient valables, dont 5 sur les probiotiques. Parmi elles se trouvent les deux études sur LA1, celle de Prantera sur LGG (85), celle de Chermesh sur le Symbiotic 2000® (83) et une dernière étude qui n'a pas été publiée (nous ne l'aborderons donc pas). Ce grand nombre de recherches montre

l'intérêt croissant pour la flore intestinale dans les pathologies intestinales inflammatoires. Ces cinq études concluent toutes à une inefficacité des probiotiques dans la maladie de Crohn. L'évaluation de la récurrence post opératoire de la MC a été étudiée :

- d'un point de vue clinique : la prise du probiotique (études de Marteau :LA1, Prantero :LGG et Van gossom :LA1) représente un risque de 1.41. C'est-à-dire qu'il y a 1,41 fois plus de risque de rechuter avec la prise d'un probiotique.
- D'un point de vue endoscopique : le risque de récurrence modérée est de 0.98 et de 0.96 pour une récurrence sévère. (études de Marteau, Prantero et Van gossom). Le bénéfice des probiotiques est très faible et donc non significatif.

Dans cette méta analyse l'auteur évalue également l'action des antibiotiques : toutes les études démontrent leur efficacité dans le maintien de la rémission post-opératoire dans la maladie de Crohn. (Imidazolés)

Selon plusieurs études, les probiotiques modifieraient la flore intestinale et réduiraient la sévérité des colites (études précliniques) et des diarrhées (études cliniques).

Cependant, il y a un manque d'information au niveau de l'action spécifique et de la proportion des différentes bactéries commensales.

-*Saccharomyces boulardii* semble avoir un effet positif dans le maintien d'une rémission dans la maladie de Crohn. Cependant, les études démontrant son efficacité sont anciennes et controversées, notamment en raison d'un nombre limité de patients.

-Les mélanges de probiotiques ainsi que les symbiotiques, n'ont pas été beaucoup étudié et il reste une multitude de composition et de doses qu'il faudrait tester. Seulement une étude à notre connaissance, l'étude de Campieri et Rizello conclut à une efficacité.

- Avec la souche *Lactobacillus*, toutes les études récentes concluent à une inefficacité des probiotiques dans la maladie de Crohn. Ces dernières étaient mieux menées que les précédentes et doivent donc être considérées comme la base de la recherche.

Malgré ces résultats décevants, les chercheurs poursuivent leurs efforts, convaincus de l'effet bénéfique des probiotiques dans la maladie. Le bénéfice dans la prévention de la pochte chronique récidivante et de sa survenue avec la souche VSL#3 a été validée avec un haut niveau de preuves dans 3 études en double aveugle, contrôlées versus placebo (93) (94) (95). L'efficacité de la souche E. Nissle 1917 a été prouvée dans la prévention de rechute de la maladie voisine du Crohn : la Rectocolite hémorragique (96)(97).

4.1.2.4. Tableau récapitulatif

Tableau 11:Tableau récapitulatif des études décrites

Souches	Matériels et méthodes	Résultats	Auteurs, date Commentaires
<i>S. boulardii</i>	18 patients en rémission: 1g/j bactérie vs placebo →16 semaines : évaluation du nombre de selles	Positif, effet significatif Nombre de selles : 3,1 (<i>S. boulardii</i>) vs 5,1 (placebo)	Plan et Hotz, 1993 Faible niveau de preuve
<i>S. boulardii</i>	32 patients en rémission : 1g/j bactérie + Mésalazine 2g vs Mésalazine 3g seule. →6 mois : rechute clinique et endoscopique	Positif, effet significatif 37% rechute (groupe Mésa seule) vs 6,65% rechute (groupe <i>S.</i> <i>boulardii</i> + Mésa)	Guslandi et al. 2000 Faible niveau de preuve
VSL #3	40 patients en rémission : VSL#3 vs Mésalazine →12 mois : évaluation rémission clinique et endoscopique	Positif 20% rechute groupe VSL#3 vs 40% groupe Mésalazine	Campieri et Rizello, 2000 Faible niveau de preuve
Symbiotic 2000 : 4 probiotiques et 4 prébiotiques	30 patients en rémission : Symbiotic 2000 10 ¹⁰ cfu vs placebo →3,12,24 mois : évaluation rémission clinique et endoscopique	Effet non significatif Pas de différence dans la rechute entre les 2 groupes	Chermesh et al., 2006 Niveau de preuve suffisant : prospective, multicentrique, randomisée, double aveugle
Symbiotique : 3 probiotiques	50 patients en rémission : Symbiotique 2.10 ⁹ cfu vs placebo	Effet non significatif : rechute 16,7% placebo vs 7,7% Symbiotique.	Lopez Serrano et al., 2004 Faible niveau de

et 1	→12 mois : évaluation rémission clinique et endoscopique		preuve (abstract uniquement)
LGG	45 patients en rémission post-chirurgie : LGG 2.10 ⁶ cfu vs placebo →52 semaines : évaluation rechute clinique et endoscopique + gravité	Effet non significatif Rémission 89,4% (placebo) vs 83,3% (LGG)	Prantera et al., 2002 Niveau de preuve suffisant : randomisée, contrôlée, en double aveugle, et contre placebo.
LGG	11 patients en rémission après décontamination par antibiotiques : LGG 2.10 ⁹ cfu vs placebo →24 semaines : évaluation de l'induction et du maintien de la rémission	Effet non significatif Rechute 66% (groupe placebo) vs 60% (probiotique), non significatif	Schultz et al. 2004 Niveau de preuve acceptable : randomisée en double aveugle mais nombre de patients restreint.
LGG	75 patients en rémission : LGG 10 ¹⁰ cfu+ traitement classique ou placebo + traitement classique →42 mois : évaluation rechute et colonisation du colon	Effet non significatif Durée de la rémission : 12,8 mois (placebo) vs 11,6 mois (probiotique) : non significatif. Rechute : 31 % (LGG) vs 17% (placebo) NS	Bousvarnos et al. 2005 Niveau de preuve suffisant: randomisée, contrôlée, en double aveugle, et contre placebo.
<i>L. casei</i>	111 patients en rémission post résection chirurgicale : <i>L.casei</i> 10 ¹⁰ cfu vs placebo →1 an : évaluation récurrence clinique et endoscopique	Effet non significatif Récidive endoscopique : 72% (<i>L.casei</i>) vs 61% Récidive clinique : 20% (<i>L.casei</i>) vs 19%, non	Desreumaux et al. 2009 Niveau de preuve acceptable : multicentrique, randomisé , en

		significatif	double aveugla mais que abstract a été publié
<i>L. Johnsonii</i> = LA1	98 patients en rémission post résection chirurgicale : <i>L. Johnsonii</i> 4.10 ⁹ cfu vs placebo →6 mois : évaluation récurrence clinique et endoscopique	Effet non significatif Récurrence endoscopique 49% (probiotique) vs 64%, non significatif	Marteau et al., 2006 Niveau de preuve suffisant : randomisée, contrôlée, en double aveugle, et contre placebo.
<i>L. Johnsonii</i> = LA1	70 patients en rémission post résection chirurgicale : <i>L. Johnsonii</i> 10 ¹⁰ cfu vs placebo →3 mois : évaluation récurrence clinique et endoscopique	Effet non significatif Récurrence clinique : 15% (LA1) vs 13,5 %, non significatif. Récurrence endoscopique : semblable dans les 2 groupes	Van Gossum et al., 2007 Niveau de preuve suffisant : prospective, randomisée, double aveugle, contre placebo.

Les résultats négatifs de ces études doivent être pris en compte afin d'envisager des méthodologies différentes pour les études à venir.

Les causes d'échecs sont multiples : (7) (10)

- Nombre trop faible de sujets ;
- Différents stades de la maladie entre les sujets ;
- Différentes manifestations de la maladie en fonction des sujets (maladie qui évolue vers la forme sténosante ou ulcérante) : le probiotique pourrait être efficace sur une seule de ces formes. Il serait donc intéressant de faire deux groupes différents.
- Mauvaise souche de bactéries ;
- Mauvaise posologie ou dose du probiotique ;
- Période d'observation trop faible ;

- Interaction des probiotiques avec les médicaments que les patients ont déjà en traitement de fond ou d'appoint. (corticoïdes, immunosuppresseurs, antibiotiques) ;
- Interactions entre le probiotique et les bactéries intestinales

De plus, les patients en rémission sont particulièrement réticents à prendre un traitement car ils vont « bien » et ont peur d'un quelconque effet néfaste.

Les effets cliniques et endoscopiques dépendent de la souche utilisée donc attention à ne pas faire d'amalgame ! Un résultat d'étude ne sera valable **que pour la souche et le dosage utilisé**. Les doses ne sont pas les mêmes pour chaque produit, et ne doivent pas être comparées entre elles. La notion de forte ou de faible dose n'a donc de notion que comparée au même probiotique. Il existe de nombreux principes actifs dérivés de probiotique tels que les composants de la paroi (acide lipoteichoïque, peptidoglycane...) et aussi de l'ADN. Les effets sont divers : modulation de la flore endogène directement par des enzymes ou des produits de sécrétion ou indirectement par leur influence sur la barrière intestinale (système immunitaire, défensives ou mucus...). Les possibilités sont donc multiples. (2)

L'hypothèse selon laquelle la flore endogène stimule et provoque une inflammation chronique chez les patients atteints de MICI, suggère qu'en modifiant la qualité de la flore intestinale avec des probiotiques, une rémission pourrait être envisageable. 40% des patients MC utilisent des probiotiques alors qu'il y a encore peu d'études cliniques dans ce domaine. Il a été prouvé à ce jour que les probiotiques sont efficaces dans les pochites (inflammation du réservoir confectionné après colectomie totale ou anastomose) ainsi que dans les diarrhées à rotavirus en association avec un traitement antibiotique (88) (souche *Lactobacillus GG*, LGG).

4.2. Maladie de Crohn et stress

Le stress est nécessaire à la vie et est plutôt positif tant qu'il reste contrôlé. Quand il dépasse les capacités d'adaptation de la personne, il entraîne des déséquilibres neuro-endocriniens qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles, métaboliques et parfois lésionnelles.

Le stress est défini par une sollicitation de l'organisme suite à un événement perçu comme une agression. Un événement « stressogène » va entraîner une réaction inadaptée de l'organisme.

L'étiopathogénie de la MC est multifactorielle impliquant des facteurs immunologiques, génétiques, infectieux ou environnementaux. Cependant, des travaux récents ont apporté de solides arguments pour une relation entre stress et évolution de la MC avec la démonstration parallèle d'un effet pro-inflammatoire du stress au niveau du tube digestif.

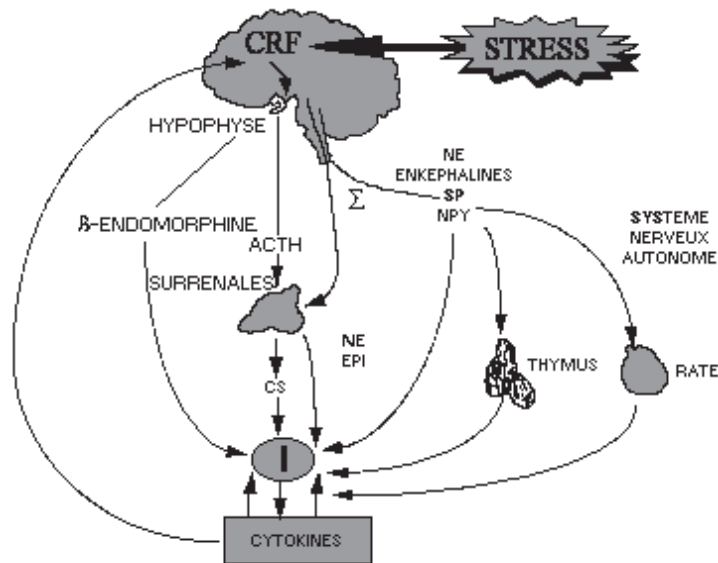
Sur le plan clinique, la survenue d'évènements de vie dits « stressants » dans la période précédant la survenue d'une poussée inflammatoire est une observation courante chez les sujets atteints de MICI. Pour autant, un lien de cause à effet entre un facteur de stress et l'évolution de la maladie reste difficile à démontrer.

Le stress pourrait non seulement jouer un rôle dans le déclenchement d'une poussée de MC mais également dans l'apparition de la maladie.

Les signaux du stress sont perçus par le système nerveux central et déclenchent la transmission du signal au niveau intestinal via des neuromédiateurs endocriniens. En activant le système sympathique, le stress modifierait la motricité (ralentissement de la vidange gastrique, accélération du transit colique), il altérerait les fonctions immunes, augmenterait la perméabilité intestinale (rétro-diffusion des bactéries et emballement immunitaire) et favoriserait des modifications du mucus. Le CRF (Corticotropin Releasing Factor) ou corticolibérine apparaît au centre des mécanismes physiopathogéniques des effets du stress sur le tube digestif. Ce peptide est connu pour son implication dans l'activation de l'axe corticotrope en stimulant la libération d'ACTH (corticotrophine) par l'hypophyse qui, à son tour, entraîne celle de corticoïdes par les glandes surrénales.(98)

Dans la dépression, une augmentation des cytokines circulantes notamment pro-inflammatoires a été démontrée. Cette activation serait un des composants de l'état dépressif.

Figure 37: Représentation de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien lors d'un stress (CS : cortico-surrénales)



(98)

Une étude récente menée par Bercik P et al.(99) a montré que la dépression et l'anxiété étaient courantes dans les pathologies inflammatoires de l'intestin et que 50 à 90% de ces patients avaient des comorbidités psychiatriques. La question était de savoir si les changements de comportement étaient secondaire au handicap imposé par les symptômes ou s'ils étaient une manifestation directe de l'altération du microbiote intestinal. Les chercheurs confirment que la dysbiose du microbiote intestinal contribue à ces désordres psychologiques. En effet, il existerait un axe « microbiote-intestin-cerveau ». Le microbiote pourrait influencer le système nerveux central en l'absence de changements locaux perceptibles ou de cytokines circulantes ou encore de taux spécifiques en neurotransmetteurs intestinaux.

L'hypnose est un état modifié de conscience. Depuis longtemps utilisée afin d'aider les gens à faire face au stress, elle a récemment montré son intérêt dans les MICI. C'est un moyen d'accéder à notre inconscient, de contourner les blocages et de permettre la formation de nouveaux comportements plus positifs pour la personne.

En hypnose classique (hypnothérapie médicale, par exemple), le travail de l'hypnotiseur consiste à induire des réactions chez son patient ou à lui permettre de libérer un sentiment refoulé et donc de lever les symptômes. Dans l'hypnose Ericksonienne, le thérapeute ne fait pas de suggestions directes : il utilise des métaphores ou des récits pour que l'inconscient

s'oriente de lui-même vers la bonne solution. Il demande également au patient de participer à sa mise en condition hypnotique. Une réelle relation de confiance se crée entre le médecin et le patient.

Suite aux séances d'hypnothérapie, les patients ont déclaré que cela les avaient aidé à mieux accepter la maladie et que cela avait amélioré leur état psychologique (100) (101). Cependant des essais cliniques correctement conçus doivent encore être menés afin de savoir si cette thérapeutique pourrait permettre aux patients en rémission de gérer au mieux la maladie et donc d'améliorer leur qualité de vie. On ne peut pas l'envisager actuellement comme seule thérapie de la MC mais comme un complément thérapeutique.

5. Chapitre 5 : Conseils à l'officine : le pharmacien face à la maladie de Crohn

5.1. Nutrition et maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une pathologie dont les effets indésirables sont situés au niveau du tube digestif avec le plus souvent des diarrhées ou des constipations. Ainsi, la composante alimentaire est particulièrement importante.

5.1.1. Régime alimentaire

Les diététiciens recommandent un régime varié et encouragent les patients à manger de tout en dehors des poussées pour éviter les carences. Les personnes souffrants de MICI peuvent être suivis par un diététicien pour un accompagnement optimal. Certains aliments pourront être mal tolérés par un patient et très bien par un autre : il faut donc faire au cas par cas. Les régimes d'exclusion sont à éviter et les régimes restrictifs, comme une suppression totale du gluten ou des protéines de lait, sont à évaluer de façon individuelle. Ces régimes restrictifs n'améliorent pas la maladie. On peut éventuellement proposer une exclusion des protéines de lait et du gluten quand il y a une composante articulaire dans la maladie.

En règle générale, il est recommandé d'avoir un régime sans résidu pendant la poussée de la maladie afin d'éviter les déchets, aliments non digérés, qui augmentent les selles. Puis, sur

quelques semaines, les aliments sont réintroduits pour finir en quelques mois à un régime tout à fait commun. (102) (103)

Les recommandations suivantes sont celles données par le CHU de Grenoble, par les diététiciens, aux personnes atteintes de MICI.

5.1.1.1. Régime sans résidus : Poussée évolutive

Principe : Limiter au maximum l'apport en fibres alimentaires qui augmente le volume des selles et aura donc tendance à aggraver les diarrhées. (103)

Les aliments à supprimer sont :



- fruits crus ou cuits,
- légumes crus ou cuits,
- céréales complètes.

Ce régime entraîne peu de production de déchets. Les résidus proviennent des fibres alimentaires et de certains amidons non digérés. L'amidon non digéré arrive au niveau du colon où les bactéries de la flore intestinale le dégradent en acide gras à chaîne courtes qui contribuent au revêtement muqueux du colon. Les substances de ballast, l'amidon et les fibres alimentaires, sont des aliments pour les bonnes bactéries intestinales. Elles permettent de fournir de l'énergie pour les cellules du colon et pourraient avoir un effet protecteur dans la maladie de Crohn.

Conseils généraux

- Manger lentement, bien mastiquer les aliments
- Prendre ses repas à heures régulières et dans le calme
- Pour éviter l'aspect monotone du régime, pensez à varier les modes de cuisson et à utiliser les épices et aromates pour parfumer les préparations. Vous pouvez aussi utiliser du concentré de tomate.

Tableau 12: Régime sans résidus

<p><u>Aliments autorisés</u></p> 	<p><u>Aliments non autorisés</u></p> 
<p>Laits et desserts lactés, fromages frais natures ou aromatisés</p> <p>Tous les fromages sont permis</p>	<p>Yaourts avec céréales ou morceaux de fruits</p>
<p>Céréales : pâtes, riz, semoule, floraline, polente, quenelle, farine de céréales (blé, maïzena, tapioca)</p>	<p>Céréales complètes : riz complet, pâtes complètes, maïs en grain, blé entier, boulgour, farines complètes, quinoa</p>
<p>Pommes de terre</p>	<p>Tous les légumes et fruits crus ou cuits</p> <p>Tous les légumes secs : petits pois, lentilles, pois chiches, flageolets, haricots secs</p> <p>Les fruits secs : raisin sec, pruneaux, abricots secs</p> <p>Fruits oléagineux : noix, noisette, amande, pistache, champignons</p> <p>Les châtaignes et préparations à base de châtaigne</p>
<p>Biscottes, craquottes , triscottes, pain blanc</p>	<p>Pain et biscottes complets, au son ou spéciaux</p> <p>Pétales de maïs, muesli, avoine et ses dérivés (flocons)</p> <p>Céréales pour le petit déjeuner</p>
<p>Toutes les viandes, charcuteries sauf exceptions</p> <p>Tous les poissons</p>	<p>Charcuterie contenant des noix, noisettes, pistaches</p>

Les œufs sous toutes les formes Beurre, huile margarine, crème fraîche	
Tous les biscuits sans fruits Chocolat noir, au lait Gelée de fruits, sucre miel	Biscuits avec fruits Chocolat avec oléagineux et / ou fruits secs Confitures, pâtes de fruits Barre de céréales
Eau plate, gazeuse Thé, café, chicorée légers, tisanes, infusions Bouillons de légumes Sirops, jus de fruits passés alcool avec modération	Jus de fruits avec pulpe ou nectar Jus de pruneaux Jus de pommes
Sel, poivre, moutarde Herbes aromatiques (thym, romarin, persil, laurier...) Epices, concentré de tomates Ail, oignon, échalotes : pour parfumer mais NE PAS CONSOMMER	Condiments acides : cornichons, oignons...

Spécifique : sans résidu

Il faut remarquer que la chicorée est riche en inuline, donc en fibres. Son utilisation peut alors aggraver les diarrhées. Cependant, le CHU autorise cet aliment en période de poussées. Une des explications peut être que la consommation de chicorée est faible et que son impact sur les diarrhées est minime.

L'Association François Aupetit (**AFA**) dont la vocation est d'informer et de soutenir les patients atteints de MICI préconise le même régime alimentaire mis à part qu'elle conseille la suppression ou la réduction du lactose et du **lait** en général, en poussée évolutive. De plus, la

consommation de **pommes de terre** doit être, selon l’AFA légèrement diminuée au cours des poussées tout comme le **pain**.(104)

5.1.1.2. Régime pauvre en fibres

Principe : Permet de limiter l’apport de fibres alimentaires. Ce régime est à utiliser juste après une poussée. (102)



Les aliments à supprimer sont :

- Crudités (fruits et légumes)
- Céréales complètes
- Fruits et légumes difficiles à digérer

Conseils généraux

- Manger lentement, bien mastiquer les aliments
- Prendre ses repas à heures régulières et dans le calme
- Varier les modes de cuisson et utiliser selon votre tolérance les épices et aromates.
- Réintroduire chaque jour un nouvel aliment autorisé pour manger tout ce qui est permit au bout d’une quinzaine de jours.

Tableau 13: Régime pauvre en fibres

<u>Aliments autorisés</u> 	<u>Aliments non autorisés</u> 
Laits et desserts lactés Tous les laitages et fromages sont permis	Yaourts avec céréales
Céréales : pâtes, riz, semoule, floraline, polente, quenelle, farine de céréales (blé, maïzena, tapioca)	Céréales complètes : riz complet, pates complètes, maïs en grain, blé entier, boulgour, farines complètes, quinoa
Pommes de terre Légumes tendres cuits et pelés : aubergine, betterave, blanc poireaux, carottes, courgettes, endives, haricots verts fins, pointes d’asperges,	Tous les légumes et fruits crus Tous les légumes secs : petits pois, lentilles, pois chiches, flageolets, haricots secs

<p>potiron, salade cuite, vert de blettes, vert d'épinards, tomates épépinées.</p> <p>Fruits cuits pelés et épépinés, en compote, au four, en sirop.</p>	<p>Les fruits secs : raisin sec, pruneaux, abricots secs</p> <p>Fruits oléagineux : noix, noisette, amande, pistache</p> <p>Les châtaignes et préparations à base de châtaigne</p>
<p>Biscottes, craquottes, triscottes, pain blanc</p>	<p>Pain et biscottes complets, au son ou spéciaux</p> <p>Pétales de maïs, muesli, avoine et ses dérivés (flocons)</p> <p>Céréales pour le petit déjeuner</p>
<p>Toutes les viandes, charcuteries sauf exceptions</p> <p>Tous les poissons</p> <p>Les œufs</p> <p>Beurre, huile margarine, crème fraîche</p>	<p>Charcuterie contenant des noix, noisettes, pistaches</p>
<p>Glaces, sorbets</p> <p>Pâtisseries sans fruit sec ou oléagineux, pâtisseries aux fruits cuits</p> <p>Gelée de fruits, confiture, pâtes de fruits</p> <p>Chocolat noir, au lait</p> <p>Gelée de fruits, sucre miel</p>	<p>Biscuits, pâtisseries contenant des fruits oléagineux et/ou fruits secs</p> <p>Chocolat avec oléagineux et / ou fruits secs</p> <p>Confitures et pâtisseries aux fruits rouges</p> <p>Barre de céréales</p>
<p>Eau plate, gazeuse</p> <p>Thé, café, chicorée légers, tisanes, infusions</p> <p>Bouillons de légumes</p>	

Sirops, jus de fruits pressés alcool ave modération	
Sel, poivre, moutarde Herbes aromatiques (thym, romarin, persil, laurier...) Epices, concentré de tomates Ail, oignon, échalotes : utilisés pour parfumer mais NE PAS CONSOMMER	Condiments acides : cornichons, oignons...

5.1.1.3. Réintroduction d'un régime normal

Principe : La réintroduction se fait au rythme **d'un nouvel aliment par repas**, selon les habitudes et la tolérance du patient.

Réintroduction des crudités en commençant par :

- Fruits bien murs, épluchés, épépinés : pomme, poire, pêche, banane
- Légumes à fibres tendres : salade verte, carottes râpées, tomates épluchées...

Puis réintroduction des fibres plus irritantes :

- Autres fruits (fraise, framboise...)
- Légumes dits « moins digestes » et « plus fibreux » : cardon, céleri, navet, concombre, melon, choux, salsifis, maïs...
- Les céréales complètes : pain aux céréales, riz et pâtes complètes, céréales pour le petit déjeuner...
- Les fruits oléagineux : noix, noisettes, amande, pistache, cacahuètes...
- Les légumes secs : lentilles, pois cassés, haricots secs...

Vers une alimentation la plus diversifiée possible.

La seule réserve à émettre sur cette alimentation variée est pour les patients avec une sténose (rétrécissement important). Dans ce cas, il faut éviter que certains aliments puissent constituer un obstacle de type mécanique, comme les noyaux de fruits, les fruits secs et les fibres très dures comme la noix de coco, le céleri, le vert de poireaux.(104)

5.1.2. Compléments alimentaires et limites

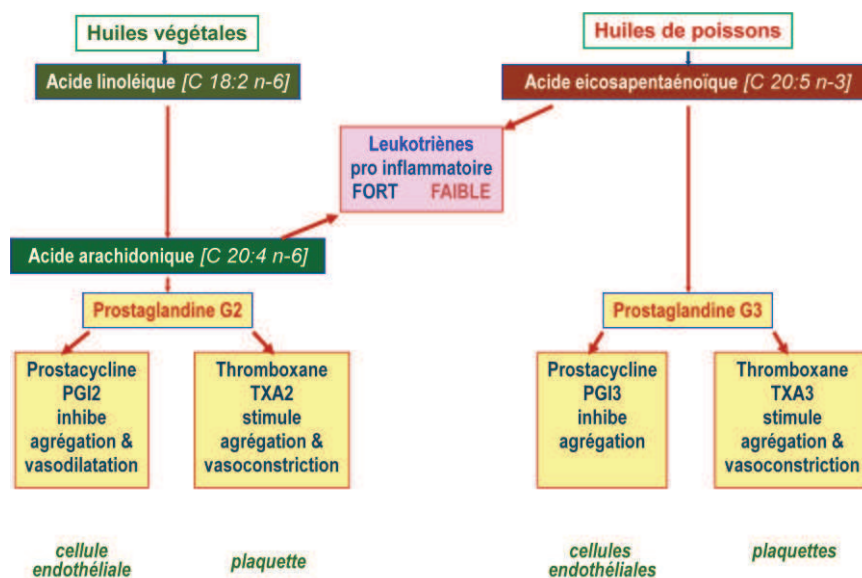
Avec quoi pourrait-on compléter les patients atteints de la MC à l'officine ?

Il a été démontré que des nutriments spécifiques étaient en mesure de moduler la réponse inflammatoire. Ceci est en particulier le cas pour les acides gras poly insaturés de la série 3, d'acides aminés ou de cytokines immunomodulatrices et anti-inflammatoires comme le TGFβ. (40)

- Les acides gras polyinsaturés de la série n-3 ou ω3.

Il serait intéressant d'apporter des omégas 3 dans la MC, maladie inflammatoire car ils permettent l'apport de l'acide α-linolénique, acide gras essentiel qui va lui-même se transformer en acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosapentaénoïde (DHA). Le DHA et le EPA permettent la production de prostaglandines de la série 3 : antiagrégantes et **anti-inflammatoires**. Par compétition de synthèse, il y a alors une diminution de la production des eicosanoïdes pro inflammatoires.

Figure 38: Devenir des huiles alimentaires dans l'organisme



Il existe à ce jour peu d'études montrant l'intérêt des Oméga 3 dans une supplémentation dans les maladies inflammatoires. Cependant, 2 études randomisées, contrôlées et divergentes ont essayé de montrer l'intérêt d'une administration orale d'ω3 dans la maladie de Crohn. La première était négative et incluait 204 malades suivis pendant 12 mois. (105) Ils étaient traités par MAXEPA® (900 mg EPA et 600 mg de DHA). La seconde étude était significative (106).

Elle incluait 78 malades et le groupe $\omega 3$ prenait l'équivalent de 360mg EPA et 240mg DHA. A un an, il y avait 59% de rémission dans le groupe Omega 3 contre 26% dans le groupe placebo. Ces posologies sont légèrement supérieures au besoin physiologique normal recommandé selon l'Affsa en 2006 (500 mg DHA+EPA), donc elle apparaît judicieuse pour traiter des patients MC.

Ces études sont relativement anciennes et les connaissances ont évoluées depuis.

Pour conclure sur les omégas 3, il n'est actuellement pas possible de recommander formellement une supplémentation chez les patients atteints de la MC et d'autres études randomisées, contrôlés, en double aveugle sont nécessaires.

- Glutamine et Arginine

La glutamine et l'arginine sont des acides aminés dits « conditionnellement essentiels », terme indiquant que dans certaines situations pathologiques (maladies inflammatoires) leur utilisation métabolique est telle que les réserves et l'apport nutritionnel standard ne suffit plus à couvrir les besoins de l'organisme. On s'intéresse particulièrement à ces acides aminés car ce sont des nutriments essentiels pour les entérocytes et les cellules immunocompétentes (surtout les lymphocytes).

Une étude (107) menée par Leclaire et al. a montré l'efficacité des deux acides aminés dans la diminution de la production des cytokines pro inflammatoires sur des biopsies coliques de patients MC in vitro. Cette diminution des cytokines semble passer par la voie du NF κ B mais, les doses utilisées étaient pharmacologiques (10 mM de glutamine et 2 mM d'arginine). L'arginine seule n'a pas d'effet et la glutamine a un effet moindre qu'utilisée en association.

- TGF β

Aucune étude à ce jour ne démontre l'intérêt de cette cytokine anti inflammatoire par voie orale dans la maladie de Crohn. Néanmoins, cette piste reste intéressante.

- Antioxydants

Une seule étude (108) à ce jour a été réalisée sur une supplémentation de 800UI/j de vitamine E et de 1g/j de vitamine C pendant 4 semaines chez des patients atteints de la MC avec un statut en antioxydant abaissé. Les résultats ont montré un taux de stress oxydant significativement abaissé versus placebo. Cependant, il n'y avait pas de données sur l'impact

au niveau clinique ou au niveau du bénéfice sur l'inflammation ou la progression de la maladie. On ne peut donc pas, actuellement recommander la prise d'antioxydants chez des patients MC par manque de données scientifiques.

- Exemple de complément alimentaire

Les patients atteints de la MC sont susceptibles de présenter une déficience en nutriments. Ces carences sont résumées dans le tableau ci-dessous. Ces informations permettent au pharmacien d'adapter son conseil spécifiquement aux besoins de ces personnes et en conséquence de choisir un complément alimentaire contenant la majorité des substances déficientes dans la maladie.

Tableau 14: Synthèse des nutriments déficients dans la MC

Nutriment	Apport journalier recommandé
Vitamine A	800-1000 µg
B carotène	3 mg
Vitamine D	10-15 µg
Vitamine E	3-12 mg
Vitamine C	100-600 mg
Vitamine B1	1.3-1.5 mg
Vitamine B2	1 mg
Vitamine B3	15-20 mg
Vitamine B8	18 µg
Vitamine B9	200-400 µg
Vitamine B12	3 µg
Fer	10-20 mg
Zinc	15 mg
Cuivre	2 mg
Sélénium	60 µg

Attention : il faut savoir que les besoins journaliers décrits ci-dessus représentent les apports minimaux conseillés par les autorités de santé. Ils peuvent servir de référence pour la composition des compléments alimentaires mais il s'agit des recommandations dans la population générale. Il faudrait éventuellement, augmenter ces doses dans la supplémentation

des patients atteints de la MC. Rien n'a encore été prouvé c'est pourquoi il n'y a pas de recommandations spécifiques dans cette pathologie.

Une récente étude a permis de montrer que les patients atteints de la MC en rémission avaient un bon statut nutritionnel et que 32% avaient un IMC supérieur à 25. Donc les études et les données diffèrent ! (44)

Ainsi, les patients MC doivent obligatoirement être pris en charge par un diététicien et être supplémentés s'il existe des carences.

La question de la supplémentation en vitamine D, omégas 3, Glutamine, ou encore TGF β reste en suspens.(40) Rien n'est actuellement recommandé en terme de supplémentation dans la maladie de Crohn.

Les patients atteints de la MC restent très demandeurs de complément alimentaire, en raison des hospitalisations fatigantes mais également d'une efficacité partielle des traitements qui les poussent vers des médecines parallèles.

Il serait judicieux de leur conseiller un complément alimentaire riche en antioxydant (vitamine C, Vitamine E, Zinc, Cuivre, Sélénium, Caroténoïdes), en vitamines du groupes B utiles au métabolisme énergétique, en vitamine D, en Fer en cas de carences avérées et en probiotiques.

Nous pouvons par exemple conseiller le complément alimentaire Azinc Probiotique®, relativement complet, ayant comme allégation de « renforcer les défenses naturelles et de retrouver énergie et vitalité (Préconisé en période de récupération, de convalescence, en cas de fatigue passagère, d'examen ou de stress occasionnel)».



Tableau 15: Composition d'Azinc Probiotiques

	ANC	Pour 1 cp	Rôles
Vitamine C	60 à 100 mg Fumeur : 140	120 mg	Augmente l'absorption du fer, stimule les défenses de l'organisme pour lutter contre les infections
Vitamine E	3 à 12mg	10 mg	Antioxydant et retarde les effets du vieillissement
Vitamine PP	15 à 20mg	18 mg	Dégradation des lipides et glucides pour fournir de l'énergie
Vitamine A	800 à 1000mcg	800mcg	Intervient dans le système immunitaire (SI)
Vitamine B1	1,3-1,5mg	1.4 mg	Métabolisme des glucides
Vitamine B5	10mg voire entre 4 et 7mg	6 mg	Métabolisme cellulaire sous forme de coenzyme A Propriété anti-infectieuse, protection et régénération des cellules
Vitamine B6	1.2 à 2.0mg	2 mg	Métabolisme des protéines ++ (structure hémoglobine)
Vitamine D3	5mcg	5 mcg	Absorption du Ca ²⁺ et fixation osseuse . Déficit : ostéomalacie Régulation des LT. Déficit perturbe l'immunité
Vitamine B2	1,0mg	1.6 mg	Métabolisme des protides, lipides, glucides
Vitamine B12	3mcg	1 mcg	Métabolisme des protéines et des acides nucléiques (GR et peau) très peu de carences en vitamine B12
Vitamine B9	400mcg	200 mcg	Reproduction cellulaire et synthèse des acides nucléiques Déficit : anémie macrocytaire
Vitamine H = vit B8 ou biotine	100 à 300mcg	150 mcg	Métabolisme des lipides et des glucides Rare déficit
Fer	10mg	3.5 mg	Transport de l'hémoglobine et stockage de l'oxygène
Manganèse	5mg	3.5 mg	Participe à l'utilisation des glucides et lipides / l'organisme Antioxydant, antiallergique, anti-infectieux Rôle dans la croissance osseuse
Zinc	10 à 12 mg	15 mg	Cofacteur d'enzymes antioxydantes (SOD-Cu, Zn), immunité, hormones (insuline)
Cuivre	1,5 à 2mg	1500 mcg	Cofacteur d'enzymes antioxydantes (SOD)
Chrome	55 à 65 mcg	25 mcg	Tolérance au glucose, métabolisme lipidique
Sélénium	50 à 60 mcg	50 mcg	Cofacteur d'enzyme (glutathion peroxydase), immunité, antioxydant, intégrité musculaire
Molybdène	200 à 500 mcg	80 mcg	Cofacteur des oxydases qui métabolisent les purines et le soufre Participe à l'équilibre de la flore buccale et participe à la formation de certains acides aminés Rare déficit : besoins couverts par l'alimentation
Calcium	900mg	?	Minéralisation de l'os, participe à la formation du collagène
Magnésium	350mg	?	Intervient dans de nbres réactions enzymatiques intracellulaires Transmission neuromusculaire de l'influx → effet antistress
Silicium	25mg	?	Rôle dans la fabrication du collagène et dans le métabolisme osseux

Les doses en oligoéléments et en vitamines correspondent relativement aux Apports Nutritionnels Conseillés (ANC). En ce qui concerne les probiotiques, ceux inclus dans ce complément alimentaire sont : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium longum*. A l'officine, de nombreux patients sont répondeurs aux probiotiques et le conseil doit se faire au cas par cas. Le pharmacien doit rester vigilant face aux nouvelles études expérimentales afin d'orienter au mieux ses patients.

Les recommandations nutritionnelles sont claires : comme dans la population générale, il faut avoir une alimentation variée riche en fruits et légumes, en dehors des poussées. Dans ce cas, manger des fruits et légumes pourrait participer à contrebalancer un taux d'antioxydant inférieur chez les patients MC.

5.2. Gestion du stress à l'officine

Comme nous l'avons vu précédemment, le stress peut avoir un rôle majeur dans la pathologie et plus particulièrement dans la survenue des poussées. Les patients en proie à ce syndrome peuvent être aidés. Dans ce cadre, les pharmaciens ont un rôle majeur. En effet, ils sont à même de proposer des thérapeutiques simples mais efficaces afin d'améliorer les conditions de vie de ces personnes atteintes de la MC.

Nous allons détailler ici ce qu'il est possible de délivrer à l'officine afin de gérer au mieux les crises anxio-dépressives. Le pharmacien est muni d'un arsenal thérapeutique très large en passant par les plantes, l'homéopathie, l'oligothérapie et les compléments alimentaires enrichis en minéraux, acides aminés, ou oméga 3. Il est également à même de conseiller le patient sur les interactions éventuelles de ces thérapeutiques avec son traitement, ou encore sur les modes d'emploi et les posologies.

5.2.1. Phytothérapie

La phytothérapie est la thérapie par le végétal, on parle couramment de « thérapie par les plantes ». Les plantes inscrites à la Pharmacopée française font partie du monopole pharmaceutique. Les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses. Plusieurs d'entre elles ont un effet positif sur le stress. Elles présentent l'avantage de ne pas induire d'accoutumance au contraire des benzodiazépines.

Dans le tableau suivant, sont classées les plantes les plus fréquemment utilisées en officine, en spécialité seule ou en association, afin de lutter contre le stress.

Tableau 16: Phytothérapie et stress

PROPRIETES		
ANXIOLYTIQUE	SEDATIVE/CALMANTE	TROUBLES DU SOMMEIL
<ul style="list-style-type: none"> - Rhodiola - Lavande - Ballote - Camomille - Pavot de Californie - Aubépine - Kawa-Kawa - Millepertuis (dépression surtout) 	<ul style="list-style-type: none"> - Valériane - Passiflore - Mélisse - Ballote - Kawa-Kawa 	<ul style="list-style-type: none"> - Passiflore - Tilleul - Bigaradier - Coquelicot - Lavande - Aubépine

Cf annexe 3

- Comprimés :

En pharmacie, la spécialité en mélange la plus utilisée reste **l'Euphytose®** qui contient une association de quatre plantes :

- Extrait de Ballote (10 mg)
- Extrait d'Aubépine (10 mg)
- Extrait de Valériane (50 mg)
- Extrait de Passiflore (40 mg)



Pour les troubles du sommeil : prendre une capsule au diner et une au coucher chez l'adulte.

Pour les états anxieux chez l'adulte prendre un ou deux comprimés, trois fois par jour.

Les comprimés doivent être avalés sans être croqués avec un verre d'eau ou une boisson chaude.

Mais il en existe d'autres comme le **Vagostabyl®** :

- Extrait d'Aubépine (50 mg)
- Extrait de Mélisse (45 mg)
- Calcium lactate (50 mg)
- Magnésium thiosulfate (10 mg)



Chez l'adulte : prendre deux comprimés au dîner et deux au coucher.

Les comprimés doivent être avalés avec un peu d'eau.

Le Sympavagol® :

- Extrait de passiflore (40 mg)
- Extrait d'Aubépine (20 mg)



Deux à six comprimés par jour.

La Spasmine® :

- Extrait de Valériane (120 mg)
- Extrait d'Aubépine (100 mg)



En cas de nervosité chez l'adulte : un ou deux comprimés, une à trois fois par jour.

Pour les troubles du sommeil chez l'adulte : deux à quatre comprimés au coucher.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Le Sympathyl® :

- Extrait d'Eschscholtzia (20 mg)
- Extrait d'Aubépine (75 mg)
- Oxyde de magnésium (124.35 mg)

Chez l'adulte : deux comprimés, matin et soir. (Contre-indication : Insuffisance rénale grave)

Les tisanes ou les ampoules restent également une alternative intéressante chez les personnes qui ne souhaitent pas prendre de comprimés.

- Tisanes :

Exemple de la **Tisane Médiflor numéro 14 Calmante, trouble du sommeil®**

- Racines de valériane (0.36g)
- Tiges et feuilles de Passiflore (0.36g)
- Sommités fleuries d'Aubépine (0.27g)
- Feuilles mondées séchées de Mélisse officinale (0.18g)
- Inflorescence de Tilleul (0.18g)
- Feuilles de Bigaradier (0.45g)



En cas de nervosité : prendre trois à cinq tasses par jour, au lever, aux repas et au coucher.

Dans le cas de troubles mineurs du sommeil : boire une tasse à la fin du repas du soir, une tasse au coucher et si nécessaire, une au cours de la nuit.

Mettre le sachet-dose dans une tasse, porter de l'eau à ébullition et la verser sur le sachet. Couvrir et attendre 5 minutes avant de boire.

ArkoBIO Sommeil Relaxation®

- Lavande (50%)
- Mélisse (20%)
- Tilleul (20%)
- Camomille (10%)



Il est conseillé de consommer 2 à 3 infusions par jour. A déguster chaude, froide ou glacée.

- Ampoules :

Arkofluide Détente-Sommeil®

- Aubépine
- Passiflore
- Mélisse
- Lavande



Prendre une ampoule par jour. Agiter et la diluer dans un demi-verre d'eau.

5.2.2. Aromathérapie

Les essences aromatiques des plantes constitue la base de cette méthode thérapeutique, il est devenu d'usage courant de parler « d'huiles essentielles » (HE)

Une huile essentielle est une substance odorante volatile produite par certaines plantes et pouvant être extraite sous forme de liquide. Bien qu'on les appelle huile, ces substances ne contiennent aucun corps gras.

Les HE peuvent être utilisées par voie orale, cutanée ou respiratoire.

-Par voie orale, les HE sont diluées sous forme de gélules ou mélangées à une cuillère à café de miel, d'huile végétale, ou déposées sur un sucre ou un comprimé neutre.

-Par voie cutanée, les HE sont diluées dans une huile végétale ou un gel neutre.

-Enfin, par voie respiratoire, l'HE peut être utilisée en inhalation sèche sur un mouchoir soit en inhalation humide grâce à un inhalateur.

Cependant il faut garder en mémoire les principales contre indications de ces HE. En effet, le pharmacien doit s'assurer qu'elles ne seront pas utilisées chez l'enfant de moins de trois ans (et moins de sept ans pour la voie orale et douze ans pour la voie respiratoire), chez les asthmatiques, au cours de la grossesse ou de l'allaitement et chez les personnes épileptiques ou ayant des antécédents et allergies.

Il existe des huiles essentielles fortement apaisantes et relaxantes très utilisées dans l'anxiété, la nervosité et l'endormissement difficile.

Parmi les HE à visée calmante et relaxante en cas d'anxiété, d'agitation et de nervosité, nous retrouvons :

- L'HE de **Lavande** (*Lavandula angustifolia L.*). Elle est préconisée chez l'hypertendu anxieux de tempérament plutôt mélancolique.
- L'HE de **petit bigaradier** (*Citrus aurantium L.*) sédative, relaxante et antispasmodique.
- L'HE de **Marjolaine** (*Origanum majorana L.*) qui est douée d'une forte activité calmante, rééquilibrante de l'humeur, c'est une HE de toutes les dystonies neurovégétatives (psychique, respiratoire, cardiorespiratoire...)

- L'HE **d'Ylang-Ylang** (*Cananga odorata extra et totum*), à visée hypotensive et relaxante, elle est utilisée en cas d'agitation avec palpitation cardiaque. Elle facilite l'endormissement.

On conseille d'appliquer deux à trois gouttes sur le plexus solaire et la face interne des poignets deux à trois fois par jour.

Les patients anxieux ont souvent en association des troubles du sommeil, dans ce cas il faut privilégier les HE de Lavande, de Lavandin super (*Lavandula hybrida L.*), de Cumin (*Cuminum cyminum L.*), de Camomille romaine (*Chamaemelum nobile L.*) et de Mandarine (*Citrus reticulata L.*) : une demi-dose au diner et une dose au coucher.

Par ailleurs si le stress se traduit par de la fatigue, on utilisera alors la Menthe poivrée (*Mentha x piperita L.*) ou le Laurier noble (*Laurus nobilis L.*).

Utiliser ces HE en association synergique permet de s'adapter au profil de chaque patient.

En officine, on retrouve des spécialités en mélange comme :

Le Spray relaxant Arko essentiel® de chez Arkopharma qui contient :

- Ylang-Ylang
- Orange
- Lavande
- Mandarine
- Petit grain bigarade



Ces HE sont connues pour leurs propriétés reposantes, le Spray Relaxant Arko Essentiel aux senteurs suaves et délicates, favorise détente et sommeil et aide à réduire la sensation de stress.

Il est d'usage de le diffuser dans l'atmosphère, près de l'oreiller ou sur un mouchoir.

Le Puressentiel stress roller aux 12 huiles essentielles® contient :

Camomille romaine, Lavande, Lavandin, Marjolaine, Menthe Pouliot, Neroli, Orange, Petit Grain Bigaradier, Santal blanc, Sauge sclérée, Vetiver, Ylang Ylang.



Il est nécessaire de bien agiter avant emploi puis de l'appliquer sur les poignets, tempes et artères du cou. Il faut se frotter les poignets l'un contre l'autre, et respirer profondément le parfum des huiles essentielles chaque fois que la sensation de stress se fait sentir.

Plus couramment on utilise un type de produit avec une HE spécifique dite 100% pure et naturelle comme par exemple

L'HE de **Lavande**® de chez Ladrôme :

qui peut être utilisée en bain : une quinzaine de gouttes diluées dans du bain moussant ou un dispersant, en massage : dix gouttes diluées dans deux à trois cuillères à soupe d'une huile végétale grasse type huile d'avocat ou encore en diffusion : dix à quinze minutes par heure, trois à quatre fois par jour.



5.2.3. Homéopathie

L'homéopathie est une médecine qui s'adapte à chaque patient selon leurs symptômes.

Parmi les souches spécifiques du stress on retrouve :

- **IGNATIA** : pour les individus fréquemment soumis à des situations contraignantes, souvent sources de contrariété (choc affectif, une déception sentimentale, un deuil...) Dominant dans ce tableau les pleurs, les soupirs, une sensation de boule dans la gorge, une instabilité émotionnelle avec alternance de rires et larmes. On peut aussi retrouver des palpitations, des douleurs cardiaques et des difficultés respiratoires.
- **GELSEMIUM SEMPERVIRENS** : convient à un individu paralysé par son stress, éventuellement tremblant avec souvent un besoin impérieux d'uriner de façon répétitive.
- **STAPHYSAGRIA** : pour les troubles qui surviennent à la suite d'une colère, d'une vexation, d'un sentiment d'injustice. Le sujet est submergé par un flot de ruminations anxieuses, pouvant compromettre la résolution d'une crise par un défaut de verbalisation. Le sommeil est perturbé par des cauchemars. Prendre Staphysagria quotidiennement peut aider à la résolution du conflit.
- **ARNICA MONTANA** : en cas de stress causé par les ruptures affectives et correspondant aussi bien à un traumatisme physique que psychique.

Moins utilisés à l'officine mais tout aussi efficace nous avons aussi :

- **PHOSPHORUS** : un médicament typique des individus hyperactifs, irritables et en proie à une grande fatigue
- **ARGENTUM NITRICUM** : pour les sujets souvent pressés ou impatients. La crise est dominée par des troubles digestifs à type de diarrhée, et des sensations vertigineuses.
- **AMBRE GRISEA** : personnes souffrant d'un manque d'assurance.
- **OPIUM** : suite de peurs intenses avec sidération et constipation.
- **ARSENICUM ALBUM** : la crise anxieuse peut déclencher une crise d'asthme, avec anxiété majeure et peur de mourir, le tout survenant souvent vers minuit.
- **ACONIT**: peur sans objet, avec sensation de mort imminente de préférence vers minuit.

Ces remèdes sont à prendre très fréquemment, toutes les dix minutes en début de crise, de préférence en haute dilution(15 ou 30 CH), à espacer lors de l'amélioration des symptômes, et à répéter une ou deux fois le lendemain. Nous pouvons également les conseiller à titre préventif.

En spécialité, le **Sédatif PC**® est une association de six souches (Abrus precatorius 6 CH, Aconitum napellus 6 CH, Atropa belladonna 6 CH, Calendula officinalis 6 CH, Chelidonium majus 6 CH et Viburnum opulus 6 CH)

Prendre deux à quatre comprimés par jour dans les états anxieux mineurs et dépressifs ainsi que dans les troubles du sommeil.



L72® Lehning :

Composé de : Sumbulus D3, Oleum gaultheriae D4, Cicuta virosa D4, Asa foetida D3, Corydalis formosa D3, Ignatia D4, Valeriana D3, Staphysagria D4, Avena sativa TM, Hyoscyamus D2 ; alcool.

Il est utilisé dans des troubles légers liés à l'anxiété et à l'hyperexcitabilité (émotivité, nervosité, troubles du sommeil). (109)(110)

Chez l'adulte : trente gouttes, trois fois par jour.



5.2.4. Fleurs de Bach

Les Fleurs de Bach® Original ont été développées dans les années trente par Edward Bach. Chacune des 38 Fleurs de Bach® Original est un complément alimentaire (depuis 2007) qui cible une émotion spécifique et agit en douceur pour mieux gérer les états émotionnels. Le Rescue®, composé de 5 essences Fleurs de Bach® Original (Impatience (*Impatiens glandulifera L.*), Etoile de Bethléem (*Ornithogallum umbellatum L.*), Prunier mirobolan (*Prunus ceracifera L.*), Hélianthème (*Helianthemum nummularium L.*) et Clematite (*Clematis vitalba L.*)) est une solution pour affronter les émotions fortes et le stress passager au quotidien.

Il existe plusieurs formes : gouttes, spray, chewing-gum, pastilles.

Le pharmacien peut conseiller de prendre par exemple quatre gouttes dans un verre d'eau ou directement dans la bouche, à renouveler jusqu'à six fois par jour.

Sous forme de spray : deux vaporisations dans la bouche, jusqu'à six fois par jour.



La gamme Rescue® est composée de seize références

Edward Bach

Les autres essences Fleurs de Bach Original peuvent être utilisée, seule ou de manière combinée (jusqu'à sept essences).(111)

5.2.5. Magnésium

Le magnésium est un minéral qui tient un rôle important dans la transmission et l'activité neuromusculaire. C'est un sédatif nerveux qui améliore le rendement musculaire et l'utilisation énergétique. Chez le sujet en manque de magnésium, un stress aigu provoque une libération importante d'adrénaline par la glande surrénale. L'adrénaline entraîne une contraction musculaire, d'autant plus importante que le déficit est important. Cette contraction s'accompagne d'un effet de chasse du magnésium des cellules musculaires vers le plasma. Le rein élimine cet excès plasmatique de magnésium entraînant sa fuite urinaire. Cette perte de magnésium accroît la vulnérabilité au stress.

Ce minéral est contenu dans le lait, les céréales, le chocolat noir, les épinards, la banane, les noix, le soja...

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en magnésium sont de six mg par kg et par jour soit 330 mg/j pour une femme de 55 kg et 420 mg/j pour un homme de 70 kg mais les apports alimentaires sont souvent inférieurs.(112)

Le magnésium est un élément majeur dans la prévention des conséquences néfastes du stress. Il joue un rôle clé dans la gestion du stress par son activité anxiolytique et antidépressive (113) (114) (115). En effet, le magnésium est un inhibiteur des récepteurs NMDA.

Une étude récente a montré qu'un déficit sévère en magnésium était associé à une élévation des concentrations en CRP (protéine de l'inflammation) et en TNF- α (116). Par cette constatation, il serait judicieux de penser que le statut en magnésium d'un sujet atteint de la MC devrait être évalué afin d'envisager une éventuelle supplémentation. De plus, chez ces patients le déficit en magnésium est aggravé par les pertes dues aux diarrhées, à la malabsorption et à la dénutrition.

Les études ont montré que la supplémentation en magnésium était efficace en cas de stress s'il était donné en combinaison avec d'autres vitamines, minéraux, extrait de plante ou encore du Zinc (oligo-élément) (117). En revanche, l'utilisation du magnésium seul (200 mg par jour pendant 28 jours) n'avait pas montré de différence avec le placebo (118).

Selon la Haute autorité de santé, depuis novembre 2008 : « les spécialités contenant du magnésium comme seul principe actif ont un intérêt clinique uniquement dans les carences avérées en magnésium secondaires, par exemple, à une tubulopathie, un syndrome

néphrotique ou une entéropathie sévère », de plus elle affirme que « l'association de vitamine B6 au magnésium n'apporte pas d'avantage clinique par rapport au magnésium seul » (119)

Cependant une récente étude datant de janvier 2011 a montré que le fait d'associer du magnésium à de la vitamine B6 augmentait les taux du minéral dans le plasma et dans les érythrocytes, mais aussi que cette association permettait de corriger des troubles du comportement, dans le cas de carence en magnésium, de façon plus significative qu'avec le magnésium seul (120). La vitamine B6 permettrait une absorption facilitée du magnésium.

A l'officine il nous est donc possible de conseiller différents produits comme le Magnésium Vitamine B6 ® de chez Biogaran :

avec 470 mg de lactate de magnésium soit 48 mg de magnésium et 5 mg de pyridoxine chlorhydrate par comprimé.

Prendre six à huit comprimés par jours au cours des repas en deux ou trois prises.

Ne pas prendre plus que la dose recommandée car risque de diarrhées.

Il existe aussi des formes ampoules



Nous pouvons citer également le **BIOMag®** :

Magnesia muriatica D1 50 mg, Magnesia bromata D4 10 mg, Magnesia phosphorica D1 50 mg, Plumbum metallicum D8 10 mg, Kalium phosphoricum D5 10 mg, Ambra grisea D8 10 mg.

Il est utilisé dans les troubles associés à une carence en magnésium : stress, anxiété, nervosité, pertes de mémoire, crampes.

Ce médicament doit être pris de préférence en dehors des repas. Il faut laisser fondre les comprimés dans la bouche après les avoir croqués.

Deux comprimés, trois fois par jour pendant quinze jours, puis un ou deux comprimés, deux fois par jour pendant quelques semaines.

Séroxyl® :

Est un complément alimentaire anti-stress enrichis en protéines (300 mg), L-tryptophane (220 mg) et vitamine B6 (0.5 mg). Le L-tryptophane participe à la synthèse de la sérotonine essentiel au maintien de l'équilibre émotionnel et du moral. Une gélule le soir.

On peut conseiller de privilégier le gluconate, le citrate ou le chlorure de magnésium, car ces suppléments sont moins susceptibles de provoquer une diarrhée et constituent une source de magnésium plus assimilable que les autres formes.

5.2.6. Oligothérapie

L'oligothérapie trouve une place de choix dans la lutte contre le stress, en rééquilibrant les possibilités réactionnelles de chacun.

Ceux utilisés seront Cuivre-or-argent ; Zinc- Cuivre ; Zinc-Nickel -Cobalt

Il suffit d'une dose (liquide ou comprimé) tous les deux à quatre jours.

5.2.7. Oméga 3

Une récente étude publiée en janvier 2011 par des chercheurs de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et de l'Inra (Institut National de la Recherche Agronomique) (121) confirme qu'une carence en oméga-3 (acide gras polyinsaturé essentiel) est impliquée dans de nombreux troubles de l'humeur comme la dépression. Elle démontre également qu'une carence maternelle aurait un impact sur sa descendance (dépression et anxiété à l'âge adulte). Les résultats, ont été publiés dans la revue Nature Neuroscience.

Ces chercheurs ont mené leur étude sur des souris nourries avec un régime alimentaire faible en oméga-3. Ils confirment que des niveaux réduits de cet acide gras auraient des conséquences néfastes sur les fonctions synaptiques et les comportements émotionnels. Ils ont constaté qu'un déficit en oméga-3 perturbe la communication neuronale. Les récepteurs aux cannabinoïdes, qui jouent un rôle stratégique dans la neurotransmission, s'arrêtent totalement de fonctionner et cela s'accompagne de comportement dépressif.

En pharmacie il existe des compléments alimentaires à base d'oméga 3 sous forme de capsule d'huile de poisson. Nous pouvons citer par exemple l'**Oméga3Mag®** de chez Forté Pharma qui est associé à du magnésium. Composition : 570 mg d'huile de poisson, 375 mg d'oméga-3 dont 250 mg



d'EPA (acide eicosapentaénoïque), 27 mg de Mg, vitamine E 2,5 mg (effet antioxydant).
Posologie : trois à quatre capsules par jour au milieu des repas en cure de 2 à 3 mois).

5.2.8. Divers

A l'heure actuelle, les compléments alimentaires sont composés de plusieurs produits afin d'avoir un effet synergique.

Citons par exemple le **Granion Restor®** EA Pharma qui contient de l'huile de poisson : acides gras oméga 3, dont : EPA (34 % minimum), et DHA (24 % minimum), du carbonate de magnésium (48 mg/4 caps), du sélénium (50 µg/4 caps) un antioxydant : oxynat (complémentaire du rôle d'action de la vitamine E). Il contribue à restaurer le moral, la bonne humeur et l'équilibre émotionnel.

4 capsules par jour, en 1 à 2 prises, de préférence en début de repas.



Supradyn magnésia® Bayer

Composé de magnésium 2500 mg, calcium 2500 mg, zinc 198 mg, vitamines B1 (29 mg), B2 (33 mg), B3 (375 mg), B5 (125 mg), B6 (42 mg), B8 (3 mg), B9 (4 mg), B12 (0.02 mg), C 1250 mg.



5.2.9. Stress et énergétique

Le sport se comporte comme apaiseur et un régulateur de stress. Chez des patients atteints de la MC, nous pouvons conseiller des activités relaxantes comme le Tai-chi, le Yoga, la méditation ou encore la sophrologie.

Les bénéfices de la relaxation et des techniques apparentées résident dans la stabilisation de l'état d'homéostasie (balance sympatho-vagale) de sorte que les événements de vie stressants n'auront pas d'effets cumulatifs et seront parfaitement bien gérés par l'organisme.

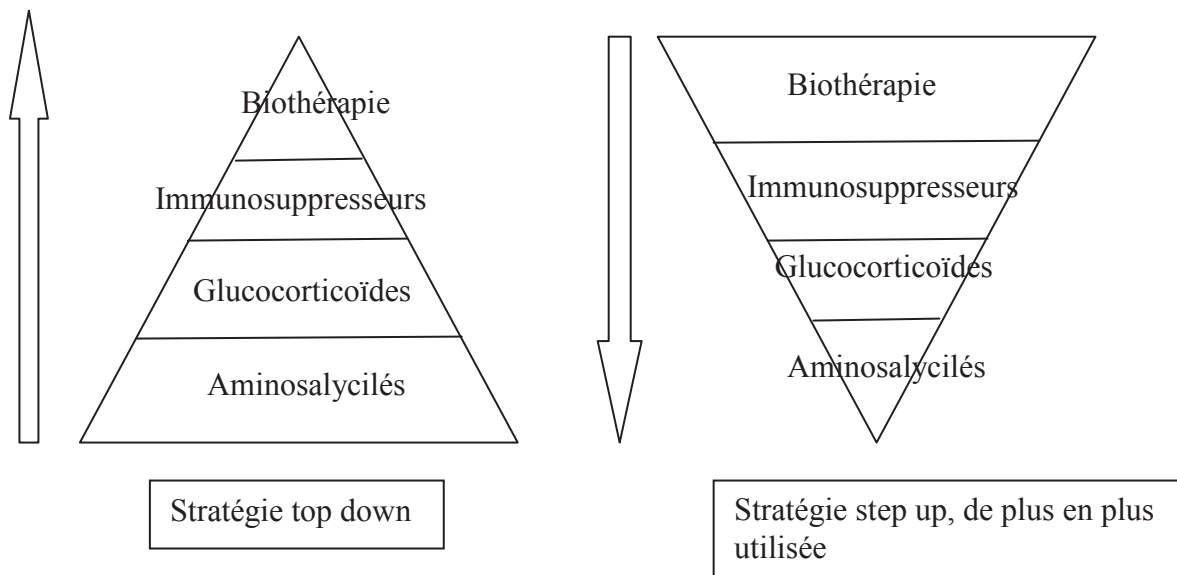
L'acupuncture est une également une technique qui a fait ses preuves dans la MC.

5.4. Fiches conseil :

LA MALADIE DE CROHN

A Savoir: La Maladie de Crohn est une inflammation chronique de tout le tube digestif. Les causes restent encore inconnues. La maladie évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission.

Le traitement:



Contre-indication :

- AINS (per os, topique)
- Aspirine
- Laxatifs irritants
- Fer par voie orale

Amélioration de la qualité de vie du patient

- Probiotiques

Actuellement pas de preuves sur leur efficacité. Sécurité d'emploi. Pas de contre-indication.

- Alimentation (cf : Alimentation : nos conseils)
- Gestion du Stress (cf : Anxiété : nos conseils)

ALIMENTATION : nos conseils

- Manger lentement, bien mastiquer les aliments
- Prendre ses repas à heures régulières et dans le calme
- Varier les modes de cuisson et utiliser selon votre tolérance les épices et aromates.

Carences en vitamines et minéraux : Vitamines du groupe B, vitamine A, C, K, D.

Carences en oligoéléments : Cuivre, Zinc, Fer.

Pas de recommandations actuellement

Régime alimentaire:

- **Poussée → Régime sans résidu** : pas de fruits, pas de légumes, pas de céréales complètes (sous toutes leurs formes).
- **Réintroduction → régime pauvre en fibres** : éviter les crudités (fruits et légumes), céréales complètes, autres aliments difficiles à digérer
- **Alimentation normale → introduire un nouvel aliment par repas**. Manger de tout pour éviter les carences.

Il n'y a pas de preuves pour un bénéfice quelconque d'un régime d'exclusion (gluten ou protéines de lait).

Au cas par cas : chacun adapte son alimentation en fonction de sa tolérance.

Supplémentation conseils :

Cures de compléments alimentaires à base :

- Oméga 3
- Multivitamines (vitamine D)
- Oligoéléments essentiels (zinc, cuivre)



ANXIÉTÉ : nos conseils

Les plantes

Plantes sédatives ou anti-stress : Mélisse, Passiflore, Tilleul, Valériane, Ballote, Houblon ...

Tisane, gélules d'extraits secs (Arkogélules, Elusanes),
teinture-mère à raison de 100 à 150 gouttes/jour en deux prises,
ou spécialités (Euphytose, Spasmine...)



Huiles Essentielles : Ylang-Ylang, Petit grain bigaradier, Lavande...

L'homéopathie

Hautes dilutions (15/30 CH) : Gelsemium, Ignatia, Staphysagria...

Spécialités : Sédatif PC, Zenalia...



Le magnésium

Aide à gérer le stress, et à lutter contre la fatigue

Les oméga 3

Améliorent l'état dépressif

Autres conseils:

Apprendre à se détendre : relaxation, massage

Diminuer café, alcool. Arrêt du tabac

Parler à son médecin, à son pharmacien et avec son entourage



THESE SOUTENUE PAR :

Emmanuelle DI MARIA et Coline MOUSQUES

TITRE : MICROBIOTE ET MALADIE DE CROHN

ETAT DES LIEUX EN 2011

PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE

CONCLUSION :

La maladie de Crohn est une pathologie digestive chronique, fréquente, grave et invalidante. Les arguments convergent pour placer le microbiote intestinal au cœur de la pathogénie de la maladie. Les nouvelles études moléculaires ont mis en évidence des anomalies, une instabilité du microbiote fécal et muqueux ainsi qu'une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse en accord avec la théorie de l'altération de la barrière muqueuse au cours du temps. La dysbiose concerne surtout le déficit en certaines bactéries du groupe *Clostridium leptum* au sein du phylum Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*) ainsi que la présence de certains microorganismes potentiellement pathogènes comme les *Escherichia coli* adhérents invasifs. Il est maintenant clair que la MC est due, chez les sujets génétiquement prédisposés, à une activation inappropriée du système immunitaire muqueux intestinal et que son stimulus est le microbiote.

L'objectif de ce travail était de savoir si les probiotiques pouvaient être une nouvelle solution thérapeutique afin de restaurer une empreinte du microbiote similaire à celui des patients sains.

La plupart des études menées dans ce domaine sont difficilement interprétables et les résultats peu significatifs, souvent en raison de leur faible puissance statistique, ou encore des doses de probiotiques non adaptées. Les recherches concernant la souche *Saccharomyces boulardii* semblent démontrer un effet positif dans le maintien de la rémission de la MC. En revanche, pour la souche *Lactobacillus*, les mélanges de probiotiques, ainsi que les symbiotiques, les résultats ne sont pas concluants. Pour conclure, les études cliniques dont nous disposons, ne permettent pas d'affirmer que l'utilisation des probiotiques dans la MC est bénéfique sur le maintien de la rémission, même si cette approche est séduisante. Les études sur ce sujet se poursuivront prenant en considération les limites des premiers essais cliniques.

Ainsi, le pharmacien d'officine peut les dispenser si le patient souhaite avoir un complément des thérapeutiques classiques. Certes il n'y a pas de preuves théoriques sur leur efficacité, mais ils peuvent avoir un effet « inconnus ou placebo » chez certains patients.

Le pharmacien peut apporter d'autres conseils qui améliorent la qualité de vie du patient.

Les patients atteints de MC ont un rapport particulier avec l'alimentation car c'est souvent elle qui déclenche des douleurs. Ces patients, ont alors de nombreuses carences alimentaires en vitamines, oligoéléments et minéraux. Bien qu'aucune recommandation n'ait été faite au niveau européen ou national, le pharmacien peut conseiller des compléments alimentaires multivitaminiques par cure. De plus, il peut prodiguer des conseils importants sur la façon de se nourrir dans les différentes phases de la maladie (poussée, post-poussée, vers une alimentation normale).

Enfin, l'impact du stress dans la maladie est un réel facteur symptomatique à prendre en compte dans le traitement. Le pharmacien d'officine a un véritable rôle à jouer en orientant ces patients vers de nouvelles alternatives comme la phytothérapie, l'homéopathie...ou encore de les informer des nouvelles méthodes mises à leur disposition comme la sophrologie ou l'hypnose

Ces méthodes aboutissent à une meilleure gestion du stress et à une amélioration des conditions de vie.

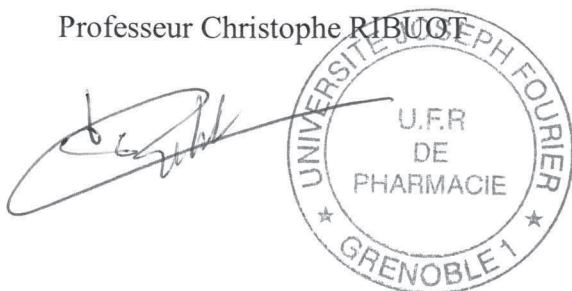
Les recherches se poursuivent concernant les probiotiques, les nouvelles biothérapies, et les thérapeutiques alternatives. Ces nouvelles connaissances et les avancées thérapeutiques sont porteuses d'espoir pour les patients atteints de la Maladie de Crohn.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 9/11/2012

LE DOYEN

Professeur Christophe RIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Maitre de conférences

Isabelle HININGER-FAVIER

BIBLIOGRAPHIE :

1. Silbernagl S, Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. 4^e éd. Flammarion Médecine-Sciences; 2008. 441 p.
2. Marieb EN. Anatomie et physiologie humaine. adaptation de la 6^{ème} édition américaine. Pearson Education; 2005. 1287 p.
3. MICI 0809.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2011 oct 6];Available from: http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/immuno/Crohn/MICI%200809.pdf
4. Digestion_L2_Support_du_cours.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2011 oct 6];Available from: http://www.staps.univ-avignon.fr/S3/UE2/Physiologie/Digestion_excretion/Digestion_L2_Support_du_cours.pdf
5. index.php (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2011 oct 6];Available from: http://facultevirtuelle.free.fr/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=305
6. Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries: analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués [Internet]. [cité 2011 oct 6];Available from: <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/22772/ch02.html>
7. Liste des bactéries pathogènes [Internet]. Bioltrop. [cité 2011 oct 11];Available from: <http://www.bioltrop.cooperation.org/15-techbacterio/liste.htm>
8. Bacteries anaérobies strictes [Internet]. Decoster. [cité 2011 oct 11];Available from: <http://anne.decoster.free.fr/anaer/anaer.htm>
9. Pierre Bourlioux. Dossier : COMPOSITION ET ROLES DE LA FLORE INTESTINALE | Institut Danone [Internet]. [cité 2011 oct 4];Available from: <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>
10. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2008 févr;134(2):577–94.
11. Jean-Claude Rambaud, Jean-Pau Buts, Gérard Corthier, Bernard Flourié. Flore microbienne intestinale Physiologie et pathologie digestives. Paris: John Libbey Eurotext; 2004. 247 p.
12. Muriel Hagiage. La flore intestinale de l'équilibre au déséquilibre. France: Vigot; 1994. 120 p.
13. Monographie_Fr.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2011 oct 26];Available from: http://www.activia.ca/fr/documents/Monographie_Fr.pdf

14. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 mars 4;464(7285):59–65.
15. Edouard L, Philippe Marteau. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Progrès en hépato-gastro entérologie*. Doin. Doin editeurs Wolters Kluwer France; 2010. 304 p.
16. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005 juin 10;308(5728):1635–8.
17. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003 févr;52(2):237–42.
18. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008 févr;134(2):577–94.
19. Eckburg PB, Relman DA. The Role of Microbes in Crohn's Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 janv 15;44(2):256–62.
20. Li M, Wang B, Zhang M, Rantalainen M, Wang S, Zhou H, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 févr 12;105(6):2117–22.
21. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Pouillet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 août 17;107(33):14691–6.
22. maladie de Crohn - l'afa : maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique RCH et les MICI [Internet]. [cité 2011 oct 15]; Available from: <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>
23. FMC-HGE » Maladie de Crohn du grêle [Internet]. [cité 2011 oct 15]; Available from: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/maladie-de-crohn-du-grele/>
24. La Maladie de Crohn : symptômes, épidémiologie, associations [Internet]. [cité 2011 oct 15]; Available from: <http://www.caducee.net/DossierSpecialises/gastro/crohn.asp>
25. Edouard L, Marteau P. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Doin Editions. 2010. 304 p.
26. Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009 janv 7;15(1):81–5.
27. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 janv;122(1):44–54.

28. Harper PH, Lee EC, Kettlewell MG, Bennett MK, Jewell DP. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. *Gut*. 1985 mars;26(3):279–84.
29. Rutgeerts P, Goobes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, et al. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet*. 1991 sept 28;338(8770):771–4.
30. Korzenik JR. Is Crohn's disease due to defective immunity? *Gut*. 2007 janv;56(1):2–5.
31. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 mai 31;411(6837):599–603.
32. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker H-C, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003 avr;124(4):993–1000.
33. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut*. 2004 nov;53(11):1658–64.
34. Simms LA, Doecke JD, Walsh MD, Huang N, Fowler EV, Radford-Smith GL. Reduced alpha-defensin expression is associated with inflammation and not NOD2 mutation status in ileal Crohn's disease. *Gut*. 2008 juill;57(7):903–10.
35. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995 juin;108(6):1617–21.
36. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 mai;140(6):1720–8.
37. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat. Genet*. 2004 mai;36(5):471–5.
38. Martin A-F, Troillard A. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008. Grenoble; 2009.
39. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) Aspects immunologiques [Internet]. [cité 2011 déc 12]; Available from: http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/cours_en_ligne/immuno/Crohn/MICI%200809.pdf
40. Piquet MA, Glorot R, Justum AM, Reimund JM. Traitement nutritionnels au cours des mic: où en est-on? *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;:262–71.
41. Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and

nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2009 juin;33:S235–44.

42. Hébuterne X, Al-Jaouni R. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *La lettre de l'hépatogastro entérologue*. 2003 juin;

43. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth J, Hébuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006 mars 1;12(3):185–91.

44. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009 juin 7;15(21):2570–8.

45. *Le moniteur des Pharmacies: Corticoïdes*. 2011.

46. Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol X, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1989 juill;84(7):744–8.

47. Verway M, Behr MA, White JH. Vitamin D, NOD2, autophagy and Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010 juill;6(4):505–8.

48. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011 févr 1;300(2):G191–201.

49. Scanlan PD, Shanahan F, O'Mahony C, Marchesi JR. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease. *J. Clin. Microbiol*. 2006 nov;44(11):3980–8.

50. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006 févr;55(2):205–11.

51. Sartor RB. Therapeutic correction of bacterial dysbiosis discovered by molecular techniques. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 oct 28;105(43):16413–4.

52. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2006 févr;12(2):106–11.

53. GIAFFER MH, HOLDSWORTH CD, DUERDEN BI. The assessment of faecal flora in patients with inflammatory bowel disease by a simplified bacteriological technique. *Journal of Medical Microbiology*. 1991 oct 1;35(4):238–43.

54. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 août 21;104(34):13780–5.

55. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 oct 28;105(43):16731–6.
56. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 août;127(2):412–21.
57. Barnich N, Carvalho FA, Glasser A-L, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007 juin 1;117(6):1566–74.
58. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011 mai;60(5):631–7.
59. Martinez-Medina M, Aldeguer X, Gonzalez-Huix F, Acero D, Garcia-Gil LJ. Abnormal microbiota composition in the ileocolonic mucosa of Crohn's disease patients as revealed by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2006 déc;12(12):1136–45.
60. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. *World J Gastroenterol*. 2008 janv 21;14(3):354–77.
61. eVIDAL [Internet]. [cité 2011 oct 24]; Available from: http://demo.evidal.net/html/recherche/recherche_produit
62. Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel, Vergauwe P, Tuynman D. The ideal management of Crohn's disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;(130):A108.
63. EFSA: FAQ sur les allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. [cité 2011 oct 18]; Available from: <http://www.efsa.europa.eu/fr/faqs/faqnutrition.htm>
64. OMS | L'Europe met les allégations de santé à l'épreuve [Internet]. OMS. 2009 sept [cité 2011 oct 18]; Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/87/9/09-020909/fr/>
65. Bactéries probiotiques – les recherches se poursuivent... (EUFIC) [Internet]. [cité 2011 oct 18]; Available from: <http://www.eufic.org/article/fr/nutrition/aliments-fonctionnels/artid/Bacteries-probiotiques-recherches-poursuivent/>
66. Flore intestinale et probiotiques_PRADINES-PAGES.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2011 oct 19]; Available from: http://www.iep-eu.com/img-user/abstracts_2erencontres/Flore%20intestinale%20et%20probiotiques_PRADINES-PAGES.pdf
67. D'Adamo,Kelly. Les probiotiques et le rôle de votre groupe sanguin [Internet]. nutritionk21. 2009 2011 [cité 2011 oct 19]; Available from: <http://www.nutritionk21.com/articles/probiotiques.html>

68. Butel. Lettre VALORIAL Nutrition Santé N°20 - Prébiotiques et probiotiques [Internet]. lrbeva. [cité 2011 oct 18]; Available from: http://www.lrbeva.com/index.php?sc=lvn&id_ed_s=25&id_art_s=80
69. Philippe Seksik. 2007/07 BullMICI - Probiotiques et MICI : faut-il y croire? [Internet]. Afa. 2007 juill [cité 2011 oct 19]; Available from: <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/707miciPro.htm>
70. Rousseau N. Probiotiques: les bactéries sont-elles réellement nos amies? Health and food. 2005 déc;(74).
71. Francisco Guarner, (Président, Espagne) Aamir G. Khan (Pakistan) James Garisch (Afrique du Sud) Rami Eliakim (Israël) Alfred Gangl (Autriche) Alan Thomson (Canada) Justus Krabshuis (France) Ton Le Mair (Pays Bas). World Gastroenterology Organisation mondiale de Gastroentérologie. Recommandation Pratique: Probiotiques et Prébiotiques. 2008 mai;
72. Probiotiques - Prébiotiques - Symbiotiques (2/2) - Globepharma [Internet]. globepharma. [cité 2011 oct 19]; Available from: <http://globepharma.over-blog.com/article-probiotiques-prebiotiques-symbiotiques-2-2-63285043.html>
73. fiche conseil prébiotiques,probiotiques [Internet]. pharmaciedelepoulle. [cité 2011 oct 19]; Available from: <http://www.pharmaciedelepoulle.com/probiotiques.htm>
74. Baugher JL, Klaenhammer TR. Invited review: Application of omics tools to understanding probiotic functionality. J. Dairy Sci. 2011 oct;94(10):4753–65.
75. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. Curr. Opin. Gastroenterol. 2011 oct;27(6):496–501.
76. Veiga P, Gallini CA, Beal C, Michaud M, Delaney ML, DuBois A, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis fermented milk product reduces inflammation by altering a niche for colitogenic microbes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010 oct 19;107(42):18132–7.
77. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. Dig. Dis. Sci. 2000 juill;45(7):1462–4.
78. Sokol H, Seksik P. Probiotiques et MICI. Hépto Gastro. 2007;:vol 14, 49–54.
79. Plein K, Hotz J. Therapeutic effects of Saccharomyces boulardii on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea, a pilot study. Z gastroenterol. 1993;(31):129–34.
80. Campieri M, Rizello F. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled study vs mesalamine. Gastroenterology. 2000;118 A 4179.
81. Probiotiques et MICI : Interview de P.Desreumaux: 2000 nov;
82. Marteau P, Sokol H, Dray X, Seksik P. Bacteriotherapy for inflammatory bowel

disease: therapeutic tool and/or pharmacological vectors? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2009 juin;33 Suppl 3:S228–34.

83. Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, et al. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007 févr;52(2):385–9.

84. Serrano MPL, Calle JLP, Fernández TP, Velasco M, Guijarro C, Rodriguez CF. W2009 Randomized Placebo-Controlled Trial Assessing the Effect of Symbiotic-Fermented Milk to Maintain Remission in Crohn Disease. *Gastroenterology.* 2009 mai;136:A-772.

85. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut.* 2002;51(3):405–9.

86. Alain Ledit, Bernard Duclos, René Baumann, Jean-Marie Reimund. Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales : à la conquête des pochites ? *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2004 juin;28:621.

87. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004 mars 15;4:5.

88. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005 sept;11(9):833–9.

89. Desreumaux P, Dewit O, Belaiche J, Savoye G, Dupas JL, Lémann M, et al. CO.68 Prévention de la récurrence post-opératoire de maladie de Crohn avec la souche *Lactobacillus casei DN-114 001* : résultats d'une étude clinique européenne multicentrique en double aveugle. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2009 mars;33(3, Supplement 1):A135.

90. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010 avr;31(8):802–9.

91. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii LA1* for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006 juin;55(6):842–7.

92. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007 févr;13(2):135–42.

93. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory

pouchitis. *Gut*. 2004 janv;53(1):108–14.

94. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 août;119(2):305–9.

95. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 mai;124(5):1202–9.

96. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999 août 21;354(9179):635–9.

97. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 nov;53(11):1617–23.

98. Bonaz B. Stress et immunité : De la physiologie (intégrée) à la pathologie. Nouvelles voies de recherche. *Gastroentérologie* [Internet]. [cité 2011 oct 14]; Available from: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/colloques/cr/Stressimmunité2/Bonaz.html>

99. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011 août;141(2):599–609, 609.e1–3.

100. Emami MH, Gholamrezaei A, Daneshgar H. Hypnotherapy as an adjuvant for the management of inflammatory bowel disease: a case report. *Am J Clin Hypn*. 2009 janv;51(3):255–62.

101. Miller V, Whorwell PJ. Treatment of inflammatory bowel disease: a role for hypnotherapy? *Int J Clin Exp Hypn*. 2008 juill;56(3):306–17.

102. Service diététique CHUG. Alimentation pauvre en fibres. 2010 mai 1;

103. Service diététique CHUG. Alimentation sans résidu. 2010 mai 1;

104. Association François Aupetit. Questions réponses sur les régimes alimentaires au cours des MICI.

105. Lorenz-Meyer H, Bauer P, Nicolay C, Schulz B, Purrmann J, Fleig WE, et al. Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand. J. Gastroenterol*. 1996 août;31(8):778–85.

106. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 1996 juin 13;334(24):1557–60.

107. Leclaire S, Hassan A, Antonietti M, Marion-Letellier G, Savoye G, Bôle-Feysot C. La glutamine associée à l'arginine diminue l'inflammation intestinale ex vivo chez des patients atteints de maladie de Crohn colique en poussée. Société Nationale Française de gastroenterologie. 2008;
108. Aghdassi E, Wendland BE, Steinhart AH, Wolman SL, Jeejeebhoy K, Allard JP. Antioxydant vitamin supplementation in Crohn's disease decreases oxidative stress. a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2003 févr;98(2):348–53.
109. EurekaSanté - L'information médicale grand public de référence - EurekaSante.fr avec VIDAL [Internet]. eurekaSante. [cité 2011 oct 14]; Available from: <http://www.eurekaSante.fr/>
110. Homeophyto.com | Stress et troubles anxieux [Internet]. homeophyto.com le magazine de l'homeopathie et de la phytothérapie. [cité 2011 oct 14]; Available from: <http://www.homeophyto.com/dossier/D129.html>
111. Fleurs de Bach - Produits [Internet]. fleursdebach. [cité 2011 oct 14]; Available from: <http://www.fleursdebach.fr/produits/index.php?zn=20&rub=2>
112. Magnésium [Internet]. passeportsante. 2010 juill [cité 2011 oct 14]; Available from: http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=magnesium_ps
113. Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, Wlaź P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004 mai;78(1):7–12.
114. Whittle N, Li L, Chen W-Q, Yang J-W, Sartori SB, Lubec G, et al. Changes in brain protein expression are linked to magnesium restriction-induced depression-like behavior. *Amino Acids.* 2011 avr;40(4):1231–48.
115. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology* [Internet]. 2011 août 4 [cité 2011 oct 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835188>
116. Guerrero-Romero F, Bermudez-Peña C, Rodríguez-Morán M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes Res.* 2011 juin 1;24(2):45–53.
117. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrańiewicz B, et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol Rep.* 2008 oct;60(5):588–9.
118. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000 mars;9(2):131–9.
119. Haute Autorité de Santé - MAGNE B6, UVIMAG B6 (magnésium + vitamine B6) - Synthèse d'avis [Internet]. 2008 nov [cité 2011 oct 14]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_815923/magne-b6-uvimag-b6-magnesium-vitamine-b6-synthese-d-avis
120. Iezhitsa IN, Spasov AA, Kharitonova MV, Kravchenko MS. Effect of magnesium

chloride on psychomotor activity, emotional status, and acute behavioural responses to clonidine, d-amphetamine, arecoline, nicotine, apomorphine, and L-5-hydroxytryptophan. *Nutr Neurosci.* 2011 janv;14(1):10–24.

121. Lafourcade M, Larrieu T, Mato S, Duffaud A, Sepers M, Matias I, et al. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions. *Nature Neuroscience.* 2011 janv 30;14:345–50

ANNEXES

Annexe 1 : Score endoscopique de RUTGEERTS

Corrélation entre l'intensité des lésions endoscopiques et le délai de la récurrence clinique

Stade 0 : absence de lésions

Stade 1 : ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (≤ 5)

Stade 2 : ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1 cm de long)

Stade 3 : iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire Inflammatoire

Stade 4 : iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Annexe 2: Evaluation récurrence Clinique: score CDAI

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs Abdominales : Absente = 0, Légères = 1, moyennes = 2, intenses = 3									2	
Bien-être général : Bon = 0, Moyen = 2, Médiocre = 3, Mauvais = 4, Très mauvais = 5									2	
Autres manifestations :										
• Arthrites ou arthralgies									20	
• Iritis ou uvéite									20	
• Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
• Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
• Autre fistule intestinale									20	
• Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (lopéramine ou opiacés) Non = 0, Oui = 1									30	
Masse abdominale : Absente = 0, Douteuse = 1, Certaine = 5									10	
Hématocrite* : Homme : 47- Hématocrite, Femme : 42 -hématocrite									6	



Poids* :100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									TOTAL	




CDAI < 150 : MC inactive





Entre 150 et 450 : MC active




Supérieur à 450 : MC sévère




Annexe 3 : Plantes utilisées en officine dans le traitement de l'anxiété

Nom Français	Nom latin (selon Linée)	Parties utilisées	Formes commercialisées	Spécialités (non exhaustif)	Indications
Rhodiola 	<i>Rhodiola rosea</i>	rhizome	Gélule, comprimé, tisane	Rhodiorelax® Arkogélule ...	Anxiolytique Améliore les capacités physiques (endurance) et psychiques. Adaptogène stimulant (adaptation plus facile aux situations de stress). Elle augmente la concentration cérébrale des principaux neuromédiateurs : sérotonine, acétylcholine, noradrénaline et dopamine Surtout utilisée lors d'un stress ponctuel
Valériane 	<i>Valeriana officinalis</i>	racine	Gélule, comprimé, tisane, teinture (gouttes)	Tranquital®, Anxoral®, Biocarde®, Spasimine®, Arkogélules® Valériane...	Plante médicinale à effet sédatif léger, spasmolytique et calmant. L'acide valérianique inhibe l'enzyme de dégradation du GABA d'où son effet anxiolytique.

<p>Passiflore</p> 	<p><i>Passiflora incarnata</i></p>	<p>parties aériennes</p>	<p>tisane, solution pour le bain ou gélule</p>	<p>Arkogélule Passiflore®...</p>	<p>Effet calmant et sédatif contre la nervosité, le stress et les troubles du sommeil. Egalement indiquée dans les troubles gastro-intestinaux liés à la nervosité.</p>
<p>Lavande</p> 	<p><i>Lavandula angustifolia</i></p>	<p>fleurs séchées</p>	<p>tisane, gélule, HE</p>	<p>Arkogélule Lavande®...</p>	<p>utilisée en usage interne pour traiter l'anxiété ou la nervosité, associé à des troubles mineurs du sommeil (et en usage externe pour désinfecter des plaies légères).</p>
<p>Aubépine</p> 	<p><i>Crataegus laevigata</i></p>	<p>feuilles, fruits et fleurs séchées</p>	<p>goutte ou en gélule, tisane</p>	<p>Arkogélules® Aubépine, Cardiacalm® mélangé à d'autres : Spasmine®, Sympavagol®, Neuropax®...</p>	<p>Indiqué dans les troubles cardiaques : par exemple lors de palpitations, sensation d'oppression dans la région proche du cœur mais aussi dans les troubles cardiaques d'origine nerveuse, hypertension, anxiété, troubles du sommeil (origine nerveuse), stress.</p>

<p>Houblon</p> 	<p><i>Humulus lupulus</i></p>	<p>inflorescence femelles</p>	<p>tisane ou en gélule</p>	<p>Arkogélule Houblon®...</p>	<p>Plante Médicinale aux effets somnifère, calmante et légèrement antidépresseur.</p>
<p>Mélisse</p> 	<p><i>Melissa officinalis</i></p>	<p>feuilles séchées</p>	<p>tisane, gélule ou comprimé</p>	<p>Arkogélule Mélisse®, Elixir Bonjean®, Vagostabyl®</p>	<p>Utilisée <i>en usage interne</i> comme sédatif, calmant, spasmolytique, somnifère et digestif (brûlures d'estomac)</p> <p>(et en usage externe pour soigner l'herpès labial ou en friction contre des douleurs rhumatismales.)</p>
<p>Kawa-Kawa ou Kava (pousse dans les îles du Pacifique)</p> 	<p><i>Piper methysticum</i></p>	<p>rhizome</p>	<p>gélule</p>	<p>Arkogélule Kava®</p>	<p>Cette plante a des effets anxiolytiques, spasmolytique, calmant, anti- convulsivant, tranquillisant et analgésique.</p>
<p>Tilleul</p> 	<p><i>Tiliae platyphyllos</i></p>	<p>sommités forales et écorce (aubier)</p>	<p>tisane ou en gélule</p>	<p>Arkobio infusion®...</p>	<p>Utilisé dans les troubles du sommeil (difficulté d'endormissement) Contient des mucilages à prendre à distance des repas</p>

<p>Ballote</p> 	<p><i>Ballota nigra</i></p>	<p>fleurs</p>	<p>gélules, tisane, mélange</p>	<p>Arkogélule Ballote®...</p>	<p>Effets sédatifs, anxiolytique, antidépresseurs et antispasmodique</p>
<p>Pavot de Californie</p> 	<p><i>Eschscholtzia californica</i></p>	<p>parties aériennes fleuries</p>	<p>Teinture mère, gélules, infusion</p>	<p>Arkogélules Eschscholtzia®, Sympathyl®...</p>	<p>Possède des propriétés anxiolytiques et neuro-sédatives, ainsi qu'un effet antispasmodique et analgésique</p>
<p>Millepertuis</p> 	<p><i>Hypericum perforatum</i></p>	<p>sommités fleuries séchées</p>	<p>infusion, gélule, comprimé</p>	<p>Arkogéules Millepertuis®, Elusanes Millepertuis®, Procalmil®, Mildac®</p>	<p>Utilisé lors des dépressions légère et transitoire et états d'anxiété. Prudence : interactions médicamenteuses → inducteur enzymatique. CI avec AVK, ciclosporine... Photosensibilisation, ne pas dépasser 15j de traitement sans avis médical</p>

<p>Bigaradier, Oranger amer</p> 	<p><i>Citrus aurantium</i></p>	<p>fleurs séchées</p>	<p>tisane, comprimé, HE</p>	<p>Infusion Médiflor Tilleul Oranger®...</p>	<p>Indiqué dans les troubles mineurs du sommeil</p>
<p>Coquelicot</p> 	<p><i>Papaver rhoeas</i></p>	<p>pétales séchées</p>	<p>gélules, infusion</p>	<p>Arkogélules coquelicot®...</p>	<p>Indiqué dans les troubles mineurs du sommeil Attention mucilages</p>
<p>Camomille</p> 	<p><i>Chamomilla recutita</i></p>	<p>capitules secs</p>	<p>infusion</p>	<p>Médiflor Camomille®...</p>	<p>Indiqué comme anxiolytique</p>



Serment des Apothicaïres

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

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

D'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.

De 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.



NOMS : Emmanuelle DI MARIA, Coline MOUSQUES

TITRE :

Microbiote et Maladie de Crohn

Etats des lieux en 2011

Place du Pharmacien dans la prise en charge

RESUME :

La Maladie de Crohn est une pathologie digestive chronique relativement fréquente et invalidante. Elle se caractérise par une inflammation de certains segments du tube digestif.

Le microbiote est indispensable à l'homéostasie intestinale de par ses fonctions métabolique, trophique et de protection, ainsi il pourrait être un acteur dans l'étiologie de cette pathologie.

En effet, des modifications du microbiote sont observées chez les patients atteints de la maladie de Crohn sans qu'il soit établi si ces changements sont une origine ou une conséquence de la pathogénie.

A ce jour, les probiotiques apparaissent comme une alternative thérapeutique pour rétablir une normobiose. Le but, de cette thèse a été de faire le point sur les études en cours. Il est encore trop tôt pour conclure à leur efficacité et des recherches de plus large envergure sont nécessaires pour confirmer ou invalider les études préliminaires.

Les traitements médicamenteux restent donc la référence dans la prise en charge de la maladie.

L'alimentation et le stress étant des facteurs déterminants du déclenchement des poussées, un suivi diététique et émotionnel est nécessaire à une gestion optimale de la maladie.

Le pharmacien d'officine a un rôle dans les conseils accompagnants la délivrance des traitements médicamenteux ainsi que dans l'orientation des patients vers des stratégies thérapeutiques adjuvantes.

MOTS CLES :

Maladie de Crohn, Microbiote, Probiotiques, Alimentation, Stress, Dysbiose, Conseils à l'officine, Hypnose.