

**ACADÉMIE D'ORLÉANS -TOURS**  
**UNIVERSITÉ DE TOURS**  
**FACULTE DE PHARMACIE : « Philippe-Maupas »**

**Année :2024-2025**

**N° :27**

**« LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CHRONIQUES DE L'INTESTIN : IMPACT DES PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES  
ET LA TRANSPLANTATION DE MICROBOTE FÉCALE »**

**THÈSE D'EXERCICE**

**Pour le**

**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

**Vatia IRAKIZA**

**PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :23/05/2025**

**JURY**

**Président :** Mr Philippe LANOTTE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier,  
Faculté de Pharmacie de Tours et CHRU de Tours.

**Membres :**

- Mme Sylvie MAVEL, Maîtresse de Conférences, Faculté de Pharmacie, Tours
- Mme Charlène RAPP, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de l'almont, Melun
- Mme Mayah ALWAN, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de l'étoile, Tours

**ANNEE : 2024 - 2025**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie**

**ENSEIGNANTS**

**16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                         |              |                                                                             |
|-------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER          | Emilie       | PHARMACIE GALENIQUE                                                         |
| ALLOUCHI                | Hassan       | CHIMIE PHYSIQUE                                                             |
| BOUDESOCQUE-<br>DELAYE  | Leslie       | PHARMACOGNOSIE                                                              |
| BRAND                   | Denys        | MICROBIOLOGIE                                                               |
| BRAIBANT                | Martine      | MICROBIOLOGIE                                                               |
| CHEVALIER               | Stéphane     | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                                            |
| CHOURPA                 | Igor         | CHIMIE ANALYTIQUE                                                           |
| CLASTRE                 | Marc         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                                    |
| DIMIER-POISSON          | Isabelle     | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-<br>CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| ENGUEHARD-<br>GUEIFFIER | Cécile       |                                                                             |
| MAHEO                   | Karine       | PHYSIOLOGIE                                                                 |
| MAUPOIL-DAVID           | Veronique    | PHARMACOLOGIE                                                               |
| MUNNIER                 | Émilie       | PHARMACIE GALENIQUE                                                         |
| TAUBER                  | Clovis       | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                                               |
| VELGE-ROUSSEL           | Florence     | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                                                     |
| VIAUD-MASSUARD          | Marie-Claude | CHIMIE ORGANIQUE                                                            |

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |                                                |
|-----------|----------|------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| GIRAudeau | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                    |

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|         |         |               |
|---------|---------|---------------|
| BARIN   | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBAUT | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

**33 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

|                   |                |                                                                             |
|-------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AUBREY            | Nicolas        | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                                            |
| BESSON            | Pierre         | PHYSIOLOGIE                                                                 |
| BIRER-WILLIAMS    | Caroline       | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE                                    |
| BONNIER           | Franck         | CHIMIE ANALYTIQUE                                                           |
| BORDY             | Romain         | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE                                                 |
| BOUVIN-PLEY       | Mélanie        | MICROBIOLOGIE                                                               |
| BREDELOUX         | Pierre         | PHARMACOLOGIE                                                               |
| DAVID             | Stéphanie      | PHARMACIE GALENIQUE                                                         |
| DEBIERRE-GROKIEGO | Françoise      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-<br>CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| DELAYE            | Pierre-Olivier |                                                                             |
| DENEVAULT         | Caroline       | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                                        |
| DOUZIECH-EYROLLES | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE                           |

|              |               |                                                     |
|--------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| DUMAS        | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                   |
| GERMON       | Stéphanie     | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| GLEVAREC     | Gaëlle        | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| HERVE-AUBERT | Katel         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| JUSTE        | Matthieu      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| LAJOIE       | Laurie        | IMMUNOLOGIE                                         |
| LANOUE       | Arnaud        | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| MARC         | Jillian       | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES           |
| MAVEL        | Sylvie        | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| ODIN         | Audrey        | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| POUPET       | Cyril         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| PASQUALIN    | Côme          | PHARMACOLOGIE                                       |
| PRIE         | Gildas        | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SAHLI        | Ramla         | PHARMACOGNOSIE                                      |
| SIEROCKI     | Pierre        | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SOUCE        | Martin        | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| VERCOILLIE   | Johnny        | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VERGER       | Alexis        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| VERGOTE      | Jackie        | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |
| VIERRON      | Emilie        | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE      |
| ZHANG        | Bei-Li        | PHARMACOLOGIE                                       |

### *1 MAST*

CAMUS GABRIEL

Mathilde

*Filière Officine*

### *5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS*

|                   |           |                                                |
|-------------------|-----------|------------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura     | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| FOUCAULT          | Amélie    | HEMATOLOGIE                                    |
| MARLET            | Julien    | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPIN            | Pierre    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| VEYRAT DUREBEX    | Charlotte | BIOCHIMIE CLINIQUE                             |

### *3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)*

|         |          |                     |
|---------|----------|---------------------|
| BOULARD | Pierre   | IMMUNOLOGIE         |
| DOUEZ   | Emmanuel | PHARMACIE GALENIQUE |
| TULOUP  | Vianney  | PHARMACIE CLINIQUE  |

### *1 PRAG*

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

### *1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT*

GERBIER

Soledad

ANGLAIS

### *3 CHARGÉS DE RECHERCHE*

|          |              |       |
|----------|--------------|-------|
| EPARDAUD | Mathieu      | INRAE |
| MEVELEC  | Marie-Noëlle | INRAE |
| MOIRE    | Nathalie     | INRAE |



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : 23/5/2025*

*L'étudiant : IRAKIZA Vatia*

*Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND*

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de cette thèse.

Tout d'abord, je remercie chaleureusement ma famille, en particulier ma mère, mes frères et sœurs, pour leur soutien inconditionnel. Malgré la distance, leur présence et leurs encouragements constants ont été une source précieuse de motivation.

Je voudrais aussi adresser un hommage rempli d'émotion à mon père, qui n'est plus parmi nous. Son souvenir, ses valeurs et la force qu'il m'a transmise continuent de m'accompagner et de m'inspirer chaque jour. Cette réussite, je la lui dédie avec tout mon amour.

Un immense merci à mon oncle **Athanase**, dont l'aide précieuse et le soutien indéfectible m'ont été d'une grande importance tout au long de ce parcours.

Je souhaite également adresser mes sincères remerciements à mes amies avec qui j'ai partagé ces années d'études en pharmacie : **Lucie, Pénélope, Montaine et Aylin**, ... Leur amitié, leur bienveillance et nos moments de partage ont rendu ces années plus riches et plus légères.

Un merci tout particulier à **Bélange, Carole, Milly, Ornella, Chancelvie**, ... qui ont été d'un soutien inestimable. Leur présence et leurs encouragements ont été d'une aide précieuse.

Je tiens également à exprimer ma profonde reconnaissance à ma directrice de thèse, Madame **Mavel**, pour son encadrement, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de ce travail. Son exigence scientifique et sa disponibilité ont été essentielles à la réalisation de cette thèse.

Enfin, je remercie les membres du jury pour l'intérêt qu'ils portent à mon travail et le temps qu'ils consacreront à son évaluation. Leur expertise et leurs observations contribueront à enrichir cette réflexion.

À toutes celles et ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont apporté leur soutien et ont contribué à cette belle aventure, je vous adresse mes plus sincères remerciements.

## **Abréviations**

**4-HNE** : 4-hydroxynonénal

**AIEC** : Adherent-invasive *Escherchia coli*

**AhR** : Aryl hydrocarbon receptor

**AGCC** : Acides à gras à courte chaîne

**AMP** : Adénosine monophosphate

**DAG** : diacylglycerol

**DSS** : Dextran sulfate sodium

**DC** : Dendritic cells

**ESPEN** : European Society for clinical nutrition and metabolism

**ECCO** : European Crohn's and Colitis Organisation

**ESPGHAN** : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)

**ETBF** : Enterotoxigenic bacteroides fragilis

**FAO** : Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

**GALT** : Gut associated lymphoid tissue

**GF** : germ free

**GPCR** : récepteurs couplés aux protéines G

**HDAC** : Histone deacetylase

**IEC** : Intestinal épithélial cells

**IL** : Interleukin

**ILF** : Interleukin enhancer binding factor

**ISAPP** : Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques

**LPS** : Lipopolysaccharides

**LP** : lamina propria LP

**LTA** : Lipoteichoic acid

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**MC** : Maladie de Crohn

**MDA** : malondialdéhyde

**MAPK** : Mitogen-activated protein kinases

**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**MUC2** : Mucin 2

**MPO** :Myéloperoxidase

**NTBF** :Non-toxigenic bacteriodes fragilis

**NOD** : Nodulation genes

**PAMP** : pathogen-associated molecular pattern

**PGN** :Peptidoglycane

**PP** : Plaques de Peyer

**PRR** : Pattern recognition receptor

**PLC** : phospholipase C

**PKC** : Protéine kinase C

**RCH** : Rectocolite hémorragique

**RELM $\beta$**  : Resistin-like molecule  $\beta$

**ROS** : Reactive oxygen species

**SOD** : Superoxide dismutase

**TMF** : Transplantation du microbiote fécale

**TFF3** : Trefoil factor 3

**TLR** : Toll-like receptors

## Table des matières

|           |                                                                           |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Introduction .....</b>                                                 | <b>8</b>  |
| <b>2</b>  | <b>Le microbiote intestinal : fondement et rôle .....</b>                 | <b>9</b>  |
| 2.1       | Composition et diversité du microbiote intestinale .....                  | 9         |
| 2.2       | Fonctions et interactions du microbiotes avec l'hôte.....                 | 14        |
| 2.2.1     | Fonctions du microbiote dans le système immunitaire intestinale.....      | 14        |
| 2.2.1.1   | Le rôle du microbiote intestinal dans l'immunité innée intestinale.....   | 16        |
| 2.2.1.1.1 | Interactions entre le microbiote intestinal et les IEC .....              | 18        |
| 2.2.1.1.2 | Interaction entre le microbiote intestinal et les macrophages .....       | 22        |
| 2.2.1.1.3 | Interaction du microbiote intestinal avec les cellules dendritiques.....  | 25        |
| 2.2.1.1.4 | Interaction entre le microbiote intestinale et les neutrophiles.....      | 28        |
| 2.2.1.1.5 | Interaction du microbiote intestinale avec les ILC.....                   | 8         |
| 2.2.1.2   | L'implication du microbiote intestinale dans l'immunité adaptative.....   | 12        |
| 2.2.1.2.1 | Interaction du microbiote intestinale avec les lymphocytes T .....        | 13        |
| 2.2.1.2.2 | Interaction entre le microbiote intestinal et les lymphocytes B.....      | 15        |
| 2.2.1.3   | L'importance de la barrière dans le système immunitaire intestinale ..... | 16        |
| 2.2.1.3.1 | Barrière physique étanche .....                                           | 18        |
| 2.2.2     | Fonction du microbiote intestinal dans le métabolisme .....               | 19        |
| 2.2.2.1   | Métabolisme des glucides .....                                            | 20        |
| 2.2.2.2   | Métabolisme des gaz .....                                                 | 20        |
| 2.2.2.3   | Métabolisme des protéines .....                                           | 21        |
| <b>3</b>  | <b>Les maladies inflammatoires Chroniques de l'intestin .....</b>         | <b>23</b> |
| 3.1       | Définitions et classification des MICI.....                               | 23        |
| 3.2       | Epidémiologie et facteurs de risque .....                                 | 24        |
| 3.2.1     | Epidémiologie .....                                                       | 24        |
| 3.2.2     | Les facteurs de risques.....                                              | 25        |
| 3.2.2.1   | Les facteurs génétiques.....                                              | 25        |
| 3.2.2.2   | Les facteurs environnementaux.....                                        | 8         |
| 3.2.2.3   | Expositions aux antibiotiques .....                                       | 8         |
| 3.2.3     | Physiopathologie des MICI .....                                           | 9         |
| 3.2.3.2   | Le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie des MICI .....        | 11        |
| 3.2.3.2.1 | Surproduction de ROS et dommages aux biomolécules.....                    | 11        |
| 3.2.3.2.2 | Dysfonctionnement mitochondrial et amplification du stress oxydatif ..... | 12        |
| 3.2.3.2.3 | Altération du système de défense antioxydant.....                         | 13        |
| 3.2.3.2.4 | Activation des voies inflammatoires par le stress oxydatif .....          | 13        |
| 3.2.3.2.5 | <i>Bactéries intestinales associées au MICI</i> .....                     | 14        |

|           |                                                                                                         |    |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.3.2.6 | <i>Champignons associés au MICI</i> .....                                                               | 9  |
| 3.2.3.2.7 | <i>Virus associés au MICI</i> .....                                                                     | 10 |
| 3.2.4     | Diagnostic des MICI.....                                                                                | 10 |
| 3.2.5     | Les complications des MICI.....                                                                         | 12 |
| 3.2.5.1   | Les complications de la maladie de crohn.....                                                           | 12 |
| 3.2.5.2   | Les complications de la rectocolite hémorragique .....                                                  | 13 |
| 4         | Approche thérapeutique conventionnelle dans le traitement des MICI.....                                 | 14 |
| 4.1       | Les salicylés .....                                                                                     | 15 |
| 4.2       | Les corticoïdes.....                                                                                    | 15 |
| 4.3       | Les immunosuppresseurs.....                                                                             | 17 |
| 4.4       | La ciclosporine.....                                                                                    | 17 |
| 4.5       | Les Anti-jak.....                                                                                       | 18 |
| 4.6       | Les biothérapies.....                                                                                   | 19 |
| 4.6.1     | Les anti -TNF .....                                                                                     | 19 |
| 4.6.2     | Les anti -interleukines.....                                                                            | 20 |
| 4.6.3     | Les anti-intégrines .....                                                                               | 20 |
| 4.7       | Les antibiotiques.....                                                                                  | 20 |
| 4.8       | La chirurgie.....                                                                                       | 20 |
| 5         | L'impact du microbiote intestinal sur le métabolisme des médicaments dans les MICI .....                | 22 |
| 5.1       | Impact du microbiote sur le métabolisme des dérivés du 5-aminosalicylique (5-ASA) .....                 | 22 |
| 5.2       | Interactions entre le microbiote et les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine) ..... | 23 |
| 5.3       | Effet du microbiote sur le méthotrexate.....                                                            | 23 |
| 5.4       | Dégradation microbienne des glucocorticoïdes .....                                                      | 23 |
| 5.5       | Vers une médecine personnalisée basée sur le microbiote .....                                           | 23 |
| 6         | Les nouvelles approches thérapeutiques centrées sur le microbiote intestinal .....                      | 24 |
| 6.1       | Les probiotiques.....                                                                                   | 24 |
| 6.1.1     | Les probiotiques dans la RCH .....                                                                      | 10 |
| 6.1.2     | Les probiotiques dans la MC.....                                                                        | 11 |
| 6.1.3     | Mécanisme d'action des probiotiques dans les MICI .....                                                 | 13 |
| 6.1.3.1   | Atténuation du stress oxydatif .....                                                                    | 13 |
| 6.1.3.2   | Réparation de la barrière intestinale.....                                                              | 14 |
| 6.1.3.3   | Régulation de l'équilibre de la flore intestinale.....                                                  | 14 |
| 6.1.3.4   | Régulation de la réponse immunitaire .....                                                              | 15 |
| 6.2       | Les prébiotiques dans les MICI.....                                                                     | 16 |
| 6.3       | La transplantation du microbiote fécale dans les MICI .....                                             | 17 |

|       |                                                                                 |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.1 | La transplantation du microbiote fécale dans la RCH .....                       | 18 |
| 6.3.2 | La transplantation du microbiote fécal dans la MC .....                         | 19 |
| 7     | Conseils en officine .....                                                      | 21 |
| 7.1   | Micronutriments pour la modulation du microbiote intestinal dans les MICI ..... | 21 |
| 7.2   | Quel régime alimentaire chez les patients atteints de MICI ? .....              | 24 |
| 7.3   | Influence de l'activité physique sur le microbiote intestinal .....             | 25 |
| 7.4   | La phytothérapie et les MICI .....                                              | 26 |
| 8     | Conclusion .....                                                                | 28 |
| 9     | Bibliographie .....                                                             | 31 |

## **1 Introduction**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des affections intestinales chroniques complexes qui affectent environ 10 millions de personnes dans le monde(1). Ces maladies sont caractérisées par une inflammation persistante et une altération de la fonction intestinale, entraînant des symptômes handicapant pour les patients tels que la diarrhée, les douleurs abdominales, la fatigue et perte de poids(2).

En France, les MICI touchent un peu plus de 200 000 personnes et l'incidence de ces maladies ne cesse d'augmenter. Les MICI surviennent majoritairement chez les jeunes adultes (entre 20 et 30 ans) et 15% des cas concernent les enfants(1).

Pour l'heure, il n'existe pas de traitement qui permet de guérir ces maladies, cependant les traitements actuels permettent de contrôler durablement ces maladies et offrent une qualité de vie satisfaisante. Ces traitements permettent de prévenir les phases de poussées et de maintenir la rémission(1).

Bien que les mécanismes exacts de ces maladies restent encore mal compris, il est largement admis que le microbiote intestinal joue un rôle central dans leur développement et leur progression. Par conséquent, il est essentiel de comprendre les interactions entre le microbiote intestinal et les MICI afin d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses pour améliorer la prise en charge de ces affections.

Parmi les traitements qui modulent le microbiote, les probiotiques, les prébiotiques et la transplantation de microbiote fécal (TMF) occupent une place prépondérante. La TMF, en particulier, émerge comme une solution innovante pour rétablir un équilibre microbien en introduisant un microbiote sain provenant d'un donneur. Des études cliniques récentes montrent que cette approche pourrait améliorer significativement les états inflammatoires intestinaux en réduisant les dysbioses associées aux MICI(3).

Dans ce contexte, cette thèse vise à explorer le rôle du microbiote intestinal dans les MICI, en mettant un accent particulier sur les traitements innovants qui le modulent. Nous examinerons les mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques, ainsi que les perspectives offertes par la transplantation de microbiote fécal.

## **2 Le microbiote intestinal : fondement et rôle**

La contribution du microbiote intestinal à notre santé est de plus en plus évidente et acceptée. Aujourd'hui, il est largement admis que le microbiote intestinal participe activement aux fonctions **digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques**(4).

Ces micro-organismes vivant dans l'intestin entretiennent une relation à bénéfices mutuels ou **Symbiose** avec leur hôte, c'est-à-dire que l'un ne peut pas vivre sans l'autre. Par exemple sans ce microbiote, nous serions incapables d'assimiler certains aliments que seules les bactéries peuvent digérer(4).

Le microbiote intestinal tire son énergie des aliments que nous consommons, en particulier des fibres alimentaires, tout en jouant un rôle clé dans le processus digestif(4) :

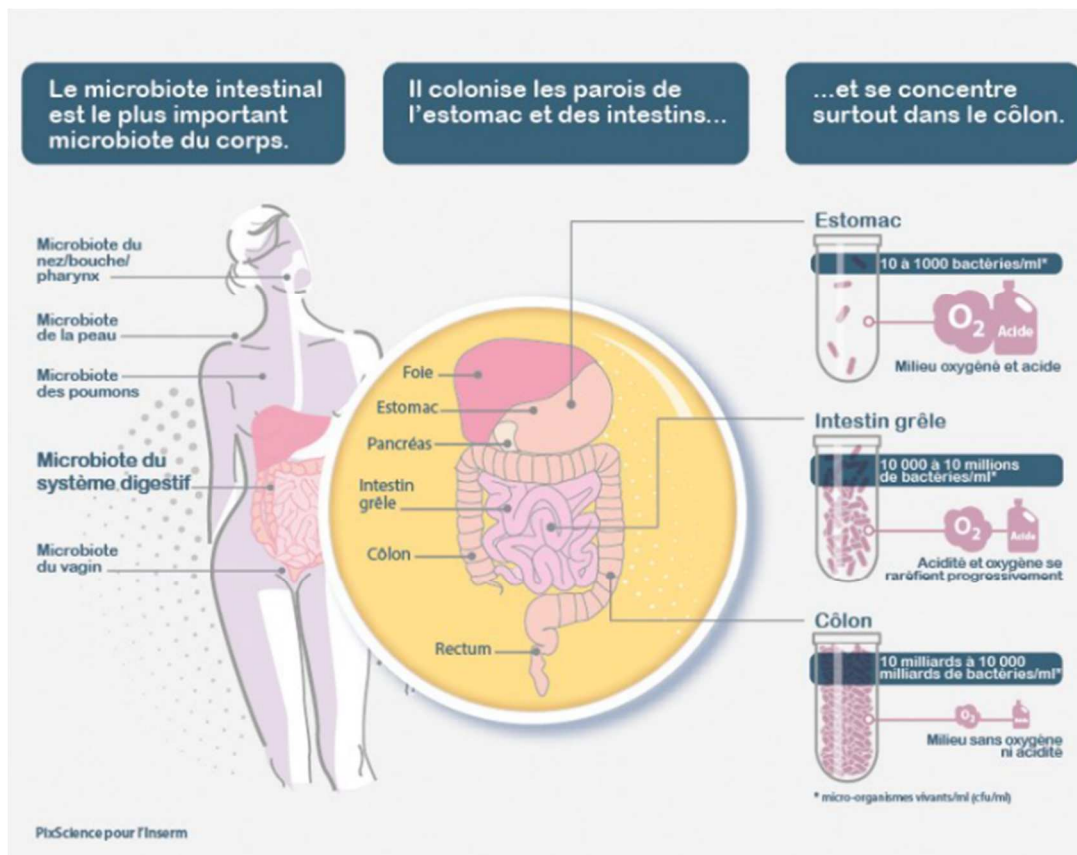
- Il fermente les substrats et les résidus alimentaires non digestibles.
- Il facilite l'assimilation des nutriments grâce à des enzymes spécifiques absentes chez l'humain.
- Il contribue à l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose et des polysaccharides, formant ainsi des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui ont diverses fonctions physiologiques.
- Il intervient dans la synthèse de certaines vitamines (comme la vitamine K et certaines vitamines du groupe B) ainsi que dans la production de trois acides aminés essentiels : valine, leucine et isoleucine.
- Il influence plusieurs voies métaboliques, notamment l'absorption des acides gras, du calcium et du magnésium.

### **2.1 Composition et diversité du microbiote intestinale**

Le système digestif humain héberge une communauté impressionnante de  $10^{13}$  micro-organismes, ce qui équivaut au nombre de cellules composant notre corps(4). Ce groupe varié de bactéries, virus, parasites et champignons non nocifs forme le microbiote intestinal, également connu sous le nom de flore intestinale.

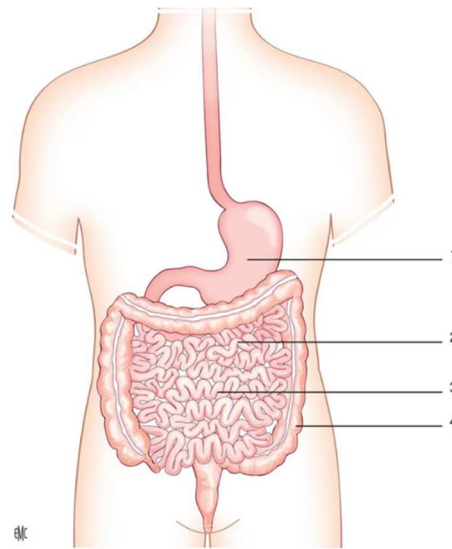
Dans l'organisme, il existe différents types de microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons, .... Le microbiote intestinal est le plus densément peuplé parmi eux, hébergeant de  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes réparties en 160 espèces bactériennes (4). Il se trouve principalement dans l'intestin grêle et le côlon, réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal qui tapisse sa paroi intérieure (Figure 1).

Du fait de l'acidité gastrique qui n'est pas propice à la présence de la plupart des micro-organismes, l'estomac contient moins de bactéries commensales que le côlon.



**Figure 1 : Microbiote intestinal © PixScience pour l'Inserm(4)**

Certains micro-organismes sont permanents, tandis que d'autres sont de passage, tels que les bactéries lactiques et les levures alimentaires. Les conditions écologiques varient le long du tractus digestif (pH, potentiel redox, présence ou absence d'oxygène, disponibilité des substrats alimentaires, vitesse de transit, sites d'adhésion sur le mucus ou la muqueuse, etc.), ce qui explique pourquoi le microbiote diffère également selon les niches spécifiques (comme les gencives, la langue, l'estomac, l'intestin grêle proximal et distal, le côlon proximal et distal, le mucus, etc.) (Figure 2)(5).



**Figure 2 : Conditions écologiques abiotiques et microbiote peuplant différentes niches de l'intestin (écosystèmes)(5).**

1. Estomac : pH très acide,  $10$  à  $10^2$  colony-forming units (CFU)/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus-Streptococcus*, *Helicobacter pylori* ; 2. Jéjunum : acides biliaires, transit rapide,  $10^2$  à  $10^4$  CFU/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus-Streptococcus* ; 3. Iléon : transit plus lent,  $10^4$  à  $10^6$  CFU/g, *firmicutes: clostridies*, *Lactobacillus-Streptococcus*, *Bacteroides* ; 4. Côlon : transit très lent, substrats exogènes diminuent, anaérobiose,  $10^8$  à  $10^{12}$  CFU/g, *firmicutes: clostridies, etc.*, *Bacteroidetes*, *bifidobactéries*, *entérobactéries*.

L'écosystème du côlon est le plus riche en diversité biologique, abritant une multitude d'espèces (chaque individu hébergeant plus de 100 espèces de bactéries coliques)(6). Les bactéries du microbiote sont réparties en 4 principaux phyla bactériens : *firmicutes* (65% du microbiote), *bacteroidetes* (25%), *proteobacteria* (8%), *actinobacteria* (5%), et *Fusobactéries* (environ 1 %) (Tableau I)(5). Certains groupes et espèces sont plus prédominants que d'autres, les groupes "dominants" étant entre 100 et 1000 fois plus nombreux que les groupes "sous-dominants" .

**Tableau I : Phyla et quelques genres bactériens dominants dans le tube digestif**

| Phyla                  | Genre                                                                                                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Firmicutes</i>      | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Ruminococcus</i></li><li>- <i>Clostridium</i></li><li>- <i>Faecalibacterium</i></li><li>- <i>Lactobacillus</i></li></ul> |
| <i>Bacteroidetes</i>   | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Bacteroides</i></li><li>- <i>Prevotella</i></li></ul>                                                                    |
| <i>Proteobacteria</i>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Escherichia</i></li><li>- <i>Desulfovibrio</i></li><li>- <i>Helicobacter</i></li></ul>                                   |
| <i>Actinobacteria</i>  | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Bifidobacterium</i></li></ul>                                                                                            |
| <i>Verrucomicrobia</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Akkermansia</i></li></ul>                                                                                                |

Les micro-organismes de notre microbiote s'installent dès la naissance et évoluent au cours de notre vie selon notre alimentation, notre mode de vie et notre environnement. Lors de la naissance, le microbiote intestinal commence à se former au moment de la rupture des membranes fœtales. Les bactéries colonisent rapidement et de manière significative le tube digestif du nourrisson, en raison de l'immaturité de son système immunitaire, qui le rend propice à l'implantation bactérienne(4).

Pendant les 1000 premiers jours, de la conception à l'âge de 2 ans, se situe une période critique où l'environnement pourrait façonner la santé future de l'enfant. Des déséquilibres durant cette période pourraient contribuer à l'établissement d'un capital microbiotique qui représente un risque pour le développement ultérieur de maladies chroniques(4).

Les micro-organismes interagissent les uns avec les autres à travers des chaînes trophiques, des symbioses, des biofilms, ou encore des interactions antagonistes telles que l'exclusion compétitive. Ainsi, les associations microbiennes ne résultent pas du hasard, mais sont au contraire organisées(6). Ces micro-organismes s'organisent en une communauté dont la composition est globalement spécifique de chaque individu.

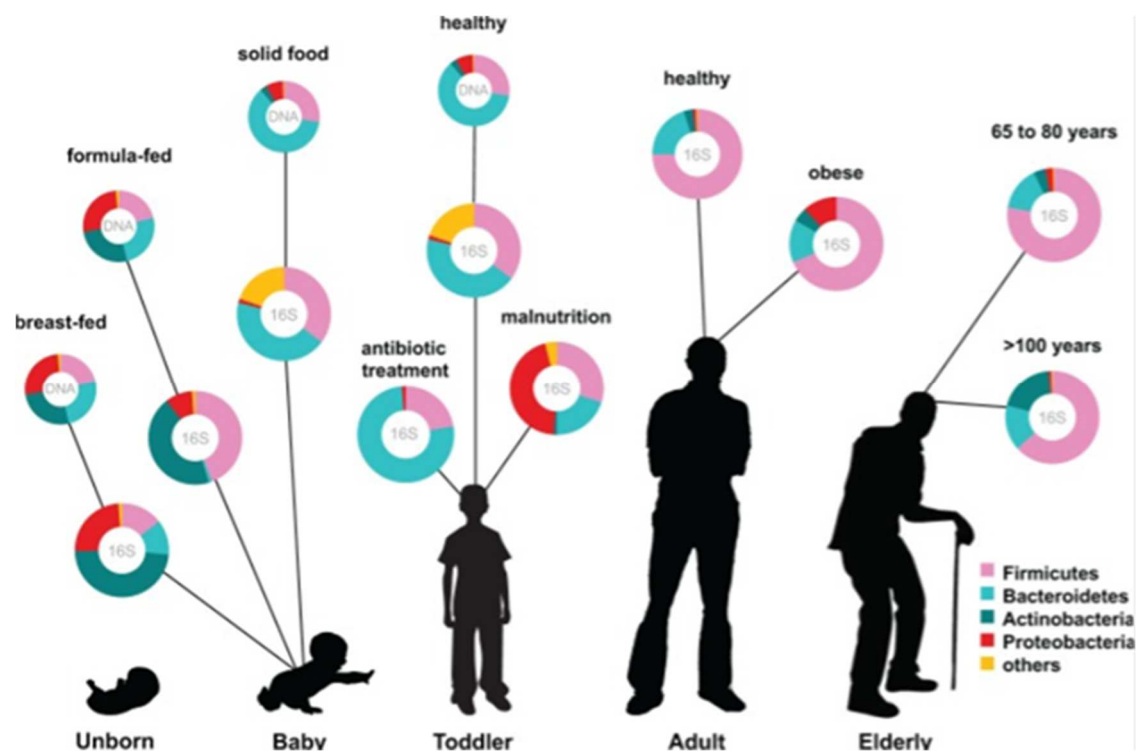
La diversité et la composition du microbiote intestinal sont influencées par divers facteurs tels que le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le microbiome maternel, le régime alimentaire

durant la petite enfance, le mode de vie, l'alimentation, la prise de médicaments, etc (Figure 3) (7). Cela explique pourquoi **chaque individu possède un microbiote intestinal unique**.

Bien que la composition en espèces soit spécifique à chaque individu, les caractéristiques restent largement conservées en ce qui concerne la composition au niveau des phyla et des grands groupes phylogénétiques (7).

La composition du microbiote intestinal se complexifie progressivement avec l'âge, atteignant sa maturité vers l'âge de 2 à 3 ans(4). Bien qu'elle soit relativement stable dans le temps, sa composition peut être temporairement influencée par des facteurs tels que l'alimentation, l'environnement, l'état de santé et le stress, mais elle tend généralement à revenir à son état initial en 1 à 2 mois.

Chez les personnes âgées, le microbiote intestinal subit d'importants changements, avec une diminution de la composition et du nombre de bactéries, en particulier des *Bifidobactéries* (Figure 3). Cette diminution peut s'expliquer par une adhésion réduite de ces bactéries ou par des modifications de la composition chimique et de la structure du mucus intestinal.



**Figure 3 : Microbiote humain : apparition et évolution à travers les étapes de la vie et les perturbations(7).**

Les phages, des virus infectant les bactéries, sont également abondants dans le microbiote. Ils ont le potentiel de modifier les populations bactériennes, leur patrimoine génétique et son expression.

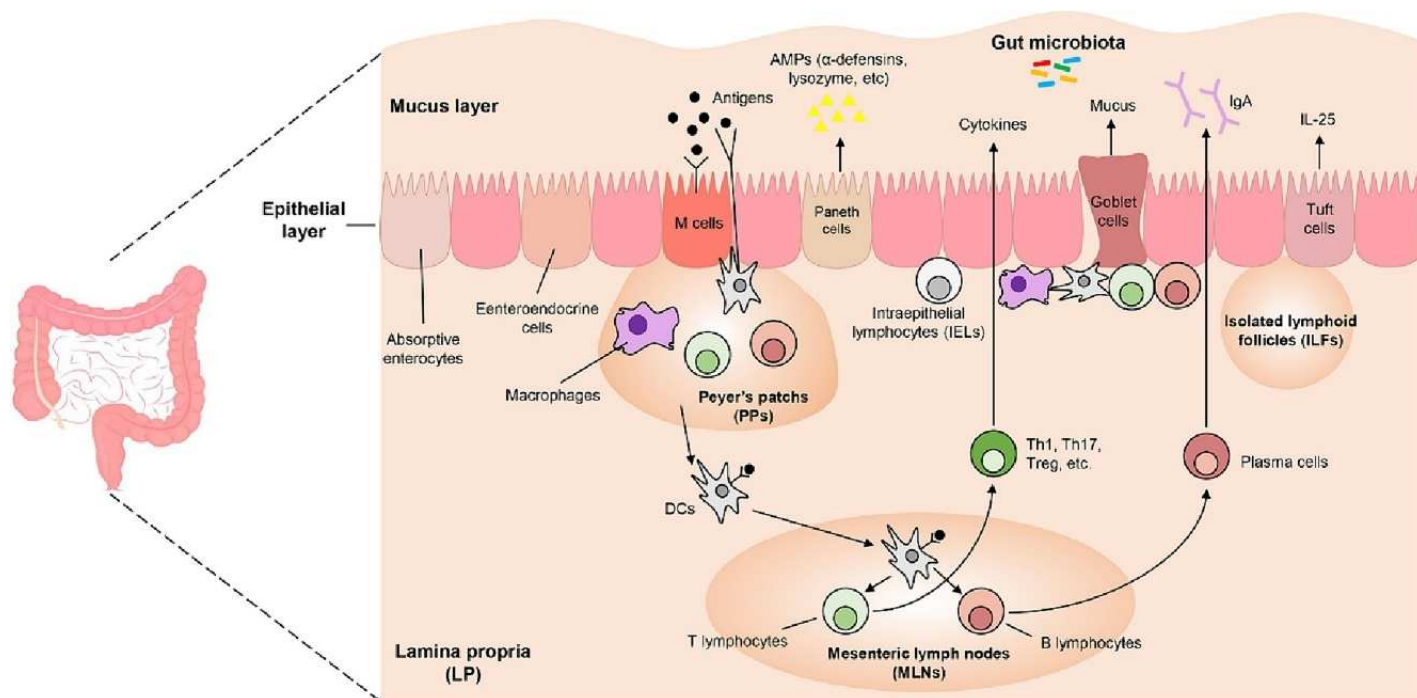
Par conséquent, le "virome" représente probablement un élément essentiel dans la compréhension de la physiologie spécifique du microbiote intestinal(8), tout comme le microbiote fongique, qui comprend les levures et les champignons (mycobiome)(9). Ces domaines restent largement à explorer, offrant de nombreuses opportunités de recherche.

Aujourd'hui, la plupart des bactéries présentes dans le microbiote intestinal ne peuvent pas être analysées avec les méthodes dites de routine(4). En effet la majorité de ces bactéries qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries anaérobies strictes ce qui rend leur culture difficile. Seul le séquençage de leurs génomes, et celui de leurs ARN messagers, peut fournir plus d'informations sur leurs fonctions respectives(10). Ces approches vont permettre de mieux comprendre la relation entre les fonctions du microbiote et les gènes bactériens impliqués dans ces processus.

## **2.2 Fonctions et interactions du microbiotes avec l'hôte**

### **2.2.1 Fonctions du microbiote dans le système immunitaire intestinal**

Pour contrer les défis microbiens présents dans la lumière intestinale, le système immunitaire de la muqueuse intestinale s'appuie sur plusieurs couches de protection : **la couche de mucus, l'épithélium intestinal, et diverses cellules immunitaires présentes dans les tissus intestinaux**. Ces différentes composantes collaborent pour créer une barrière robuste qui protège les tissus intestinaux contre une invasion potentielle des microbes, tout en maintenant un équilibre entre l'hôte et son microbiote (Figure 4 )(11).



**Figure 4 : Composition du système immunitaire de la muqueuse intestinale(11).**

La couche de mucus, qui adhère à la surface des cellules épithéliales intestinales (IEC), forme une barrière physique essentielle. Elle est principalement composée de mucines, qui sont des protéines hautement glycosylées, sécrétées par les cellules caliciformes (12,13). Parmi ces mucines, la MUC2 joue un rôle clé en s'assemblant en une structure dense et en forme de maille, empêchant les bactéries de pénétrer dans les tissus plus profonds. Cette couche de mucus sert aussi de niche écologique pour les bactéries commensales, leur offrant un lieu de fixation et une source de nutriments. Outre les mucines, les cellules caliciformes libèrent d'autres molécules comme le facteur en trèfle 3 (TFF3), qui favorise la réparation épithéliale, et le RELM $\beta$ , une molécule aux propriétés anti-inflammatoires(14). Ce complexe permet ainsi de maintenir la fonction de la barrière muqueuse et la protection contre les agressions microbiennes.

Le rôle des peptides antimicrobiens (AMP), libérés par les cellules épithéliales, est crucial pour réguler la composition microbienne de la lumière intestinale et empêcher la translocation bactérienne à travers la barrière intestinale. De plus, les lymphocytes B produisent des immunoglobulines (Ig), en particulier des IgA, des anticorps clé qui protègent la surface de la muqueuse intestinale contre l'invasion microbienne(11).

L'épithélium intestinal, composé d'une seule couche de cellules épithéliales spécialisées, sert de barrière physique et immunologique(15).

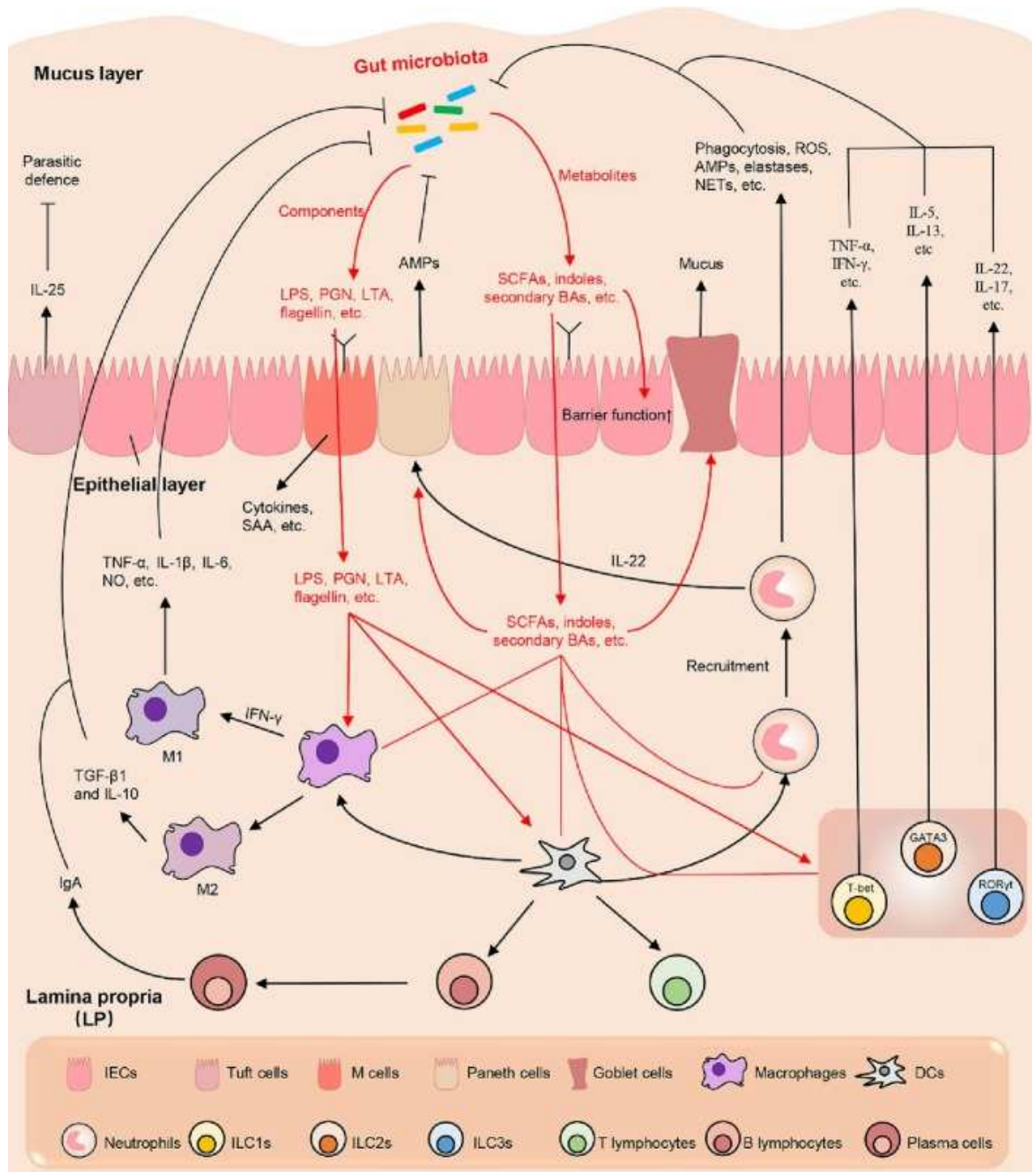
En parallèle, les cellules immunitaires résidentes jouent un rôle crucial au sein du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), une structure organisée regroupant les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés (ILF), et les ganglions lymphatiques mésentériques (MLN)(16). Ces structures constituent le centre névralgique de l'immunité intestinale, où les antigènes (substances étrangères comme les bactéries, les virus, ou les toxines) sont reconnus et où les réponses immunitaires innées et adaptatives sont initiées. Les cellules dendritiques et les macrophages, présents dans ces tissus, capturent les antigènes et les présentent aux lymphocytes T et B, déclenchant ainsi la production d'IgA, protégeant la muqueuse intestinale.

L'immunité intestinale repose sur une coordination complexe entre la couche de mucus, l'épithélium intestinal, et les cellules immunitaires pour défendre le tissu intestinal contre les invasions microbiennes, tout en permettant une tolérance aux substances non pathogènes comme les bactéries commensales et les antigènes alimentaires.

#### **2.2.1.1 Le rôle du microbiote intestinal dans l'immunité innée intestinale**

Les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et les neutrophiles, en plus de reconnaître les bactéries et de phagocyter les agents pathogènes, régulent les réponses inflammatoires grâce à des mécanismes tels que la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (qui sont des molécules toxiques capables de détruire directement les micro-organismes) et de cytokines (Figure 5)(11). De plus, les cellules lymphoïdes innées (ILC) participent à la défense contre les infections et à la réparation des tissus.

Le microbiote, par ses composants (lipopolysaccharides, peptidoglycanes, etc.) et ses métabolites (acides gras à chaîne courte, indoles, etc.), influence également ces réponses immunitaires en modulant la fonction des IEC, des macrophages, des DC, des neutrophiles et des ILC(11). Cette interaction bidirectionnelle garantit l'équilibre du microbiote et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, essentielle pour l'homéostasie immunitaire.



**Figure 5 : Rôles du microbiote intestinal dans l'immunité innée intestinale via des interactions avec différentes cellules. Les flèches noires représentent les effets de l'immunité innée intestinale sur le microbiote intestinal, tandis que les flèches rouges représentent les influences du microbiote intestinal sur l'immunité innée intestinale(11).**

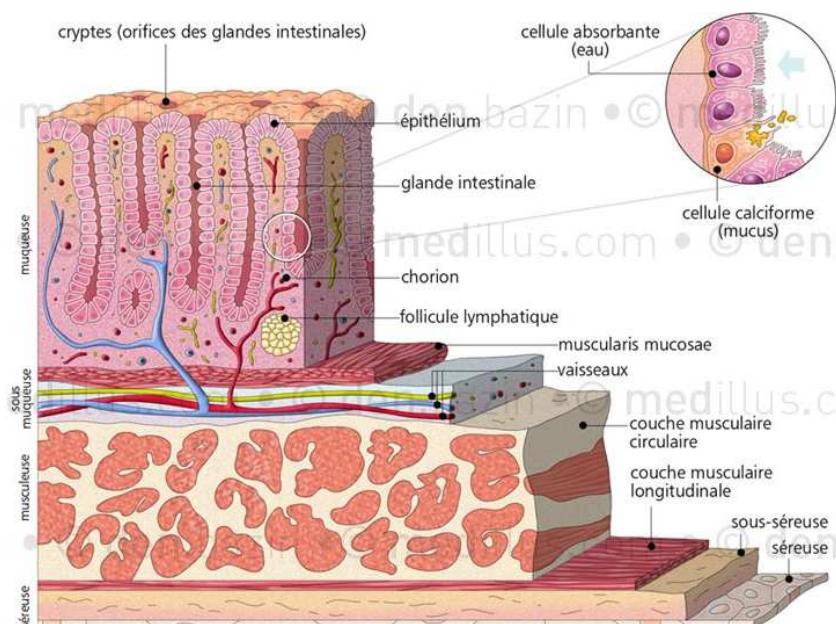
### **2.2.1.1.1 Interactions entre le microbiote intestinal et les IEC**

#### **Les cellules épithéliales intestinales**

L'épithélium intestinal est le composant le plus important de la barrière muqueuse intestinale. Cet épithélium intestinal, qui se trouve à la jonction entre les tissus internes et la lumière de l'intestin, joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie de la barrière intestinale(17). On peut le concevoir comme étant composé de trois types de « barrières » distinctes : une barrière physique, une barrière chimique et une barrière immunitaire.

#### **Types et fonctions des cellules épithéliales intestinales**

L'intestin grêle et le côlon sont constitués de quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse(17)(figure 6). La muqueuse contient l'épithélium spécialisé avec quatre types cellulaires : **entérocytes, cellules en gobelet, cellules de Paneth et cellules endocrines** (Figure 7). Cet épithélium se renouvelle tous les 4-5 jours, générant environ dix milliards de nouvelles cellules par jour. Les cellules souches, localisées près de la base des cryptes, subissent une division asymétrique qui, d'une part, maintient le pool de cellules souches et, d'autre part, génère une population de cellules transitoirement très prolifératives dans les cryptes. Excepté les cellules de Paneth, qui restent confinées à la base des cryptes de l'intestin grêle, les cellules épithéliales arrêtent leur prolifération et se différencient en atteignant le sommet des cryptes, puis migrent le long des villosités de l'intestin grêle ou à la surface des coiffes épithéliales du côlon. Au sommet des villosités, elles sont exfoliées dans la lumière intestinale (17).



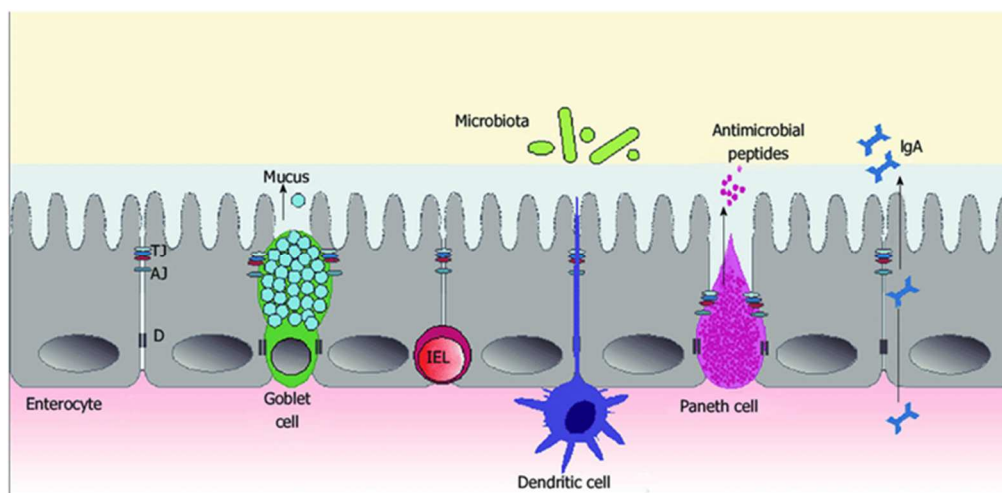
**Figure 6:** Illustration du colon et de l'intestin(18)

Les cellules épithéliales, majoritairement des **entérocytes**, absorbent eau, électrolytes et nutriments, et sont recouvertes de glycocalix riches en hydrolases digestives(19).

**Les cellules en gobelet** sécrètent des mucines qui forment le mucus recouvrant l'épithélium et participent à la signalisation cellulaire. Les **cellules de Paneth**, situées au fond des cryptes, libèrent des substances antimicrobiennes telles que les défensines, essentielles à l'immunité innée. Les cellules endocrines sécrètent des hormones régulant la motricité et les sécrétions digestives, et participent à la prolifération cellulaire et à l'angiogenèse.

Les cellules caliciformes jouent un rôle fondamental dans la sécrétion de mucus. Cette sécrétion forme une barrière muqueuse dense qui empêche les pathogènes de pénétrer les cellules épithéliales. De plus, elles capturent les antigènes présents dans la lumière intestinale et les acheminent pour activer les réponses immunitaires adaptatives.

Dans l'iléon, **les cellules M** ont pour fonction d'assurer l'immunosurveillance en capturant les antigènes et en les présentant aux cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques (DC) et les macrophages(15). Ces cellules immunitaires peuvent ensuite déclencher des réponses spécifiques pour éliminer les pathogènes envahissants en association avec les entérocytes et les lymphocytes intra-épithéliaux, jouant un rôle clé dans la réponse immunitaire (Figure 7) (20).



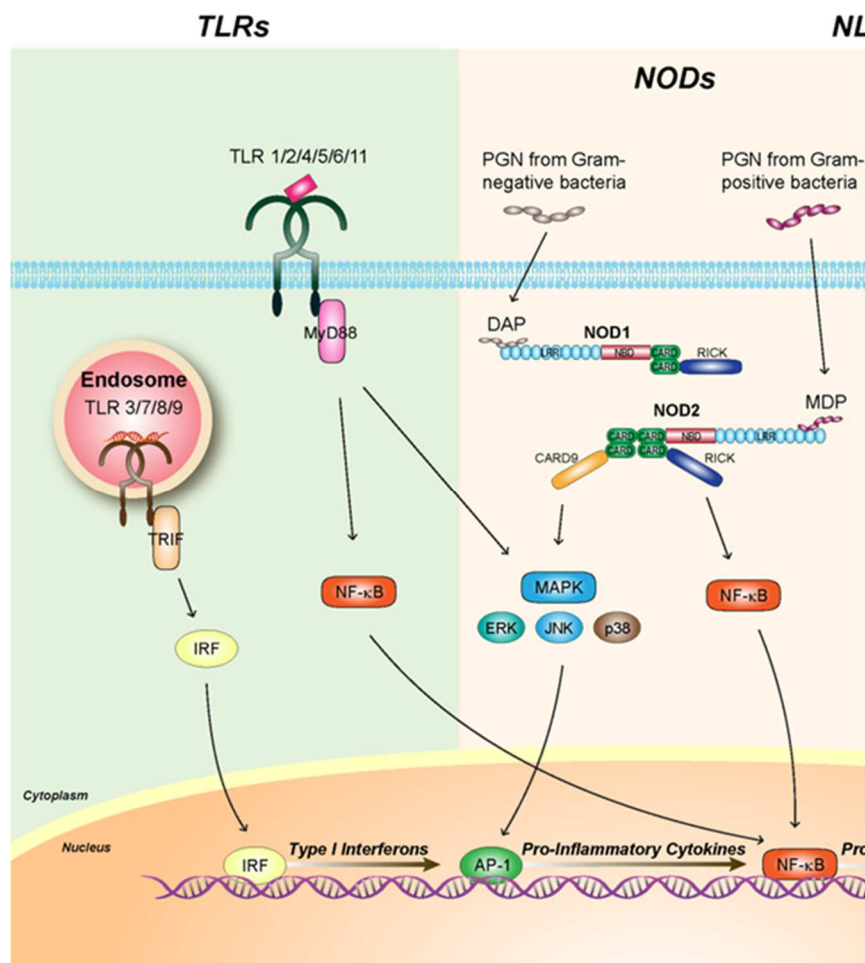
**Figure 7 :** Illustration schématique de la barrière intestinale. Les trois principaux composants de la barrière intestinale : le microbiote ; l'épithélium avec ses cellules spécialisées (cellules caliciformes, cellules de Paneth et entérocytes), ainsi qu'une couche de mucus ; et les cellules du tissu lymphoïde associées à l'intestin, y compris les IEL et les cellules dendritiques. AJ :

*Jonction d'adhérences ; D : Desmosome ; IEL : Lymphocytes intraépithéliaux ; TJ : Jonction serrée*(20).

Les divers types d'IEC, grâce à leurs récepteurs de reconnaissance des formes (PRR), détectent les motifs moléculaires microbiens, ce qui leur permet de moduler la composition microbienne, de préserver l'intégrité de la barrière intestinale et d'initier des réponses immunitaires via la libération de signaux moléculaires divers(15). Par exemple, les cellules de Paneth sécrètent des peptides antimicrobiens (AMP) comme les  $\alpha$ -défensines et le lysozyme, tandis que **les cellules tuft** déclenchent des réponses immunitaires de type 2 lors d'infections parasitaires luminale. Les cellules caliciformes produisent du mucus et capturent des antigènes pour induire des réponses immunitaires adaptatives, et les cellules M participent à la capture d'antigènes pour leur transport vers les cellules immunitaires. De plus, les IEC produisent des cytokines et chimiokines pour maintenir l'équilibre microbien et l'homéostasie intestinale(15).

L'interaction entre le microbiote intestinal et les IEC est essentielle à la fonctionnalité de ces cellules, constamment exposées aux signaux microbiens. Les bactéries symbiotiques influencent la sécrétion de mucus et d'AMP par les IEC, comme l'indiquent les études sur des souris axéniques (sans microbiote, « germ free GF »), qui présentent une couche de mucus colique plus fine. Cette couche est restaurée après exposition à des composants bactériens tels que le LPS (Lipopolysaccharide) ou le PGN (Peptidoglycane). Par ailleurs, le microbiote stimule l'expression de peptides antimicrobiens spécifiques comme RegIII $\beta$  pour réguler la fonction des cellules de Paneth(21).

Les cellules épithéliales communiquent avec la flore bactérienne luminale via des récepteurs spécifiques, les PRR (pattern recognition receptors), représentés par les TLR (Toll-like receptors) et les NOD (nucleotide binding oligomerization domain) (Figure 8)(22). Les TLR sont des récepteurs transmembranaires, tandis que les NOD sont intracytoplasmiques. Ces récepteurs, exprimés par de nombreuses cellules (cellules immunitaires du chorion et cellules épithéliales), reconnaissent certains produits bactériens (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Chez l'homme, dix récepteurs Toll et huit récepteurs NOD ont été identifiés. La stimulation de ces récepteurs active plusieurs mécanismes de l'immunité innée (phagocytose, synthèse de peptides antimicrobiens) et de l'immunité adaptative via la synthèse de cytokines et chimiokines (IL1, IL6, IL8), jouant ainsi un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie intestinale(23). Les cellules épithéliales peuvent déclencher une réponse inflammatoire en activant différentes voies de signalisation, telles que la voie des MAPK (mitogen-activated protein kinase) ou des NF $\kappa$ B.



**Figure 8 :** Illustration schématique des récepteurs immunitaires innés(22). La signalisation du récepteur de type Toll (TLR) est activée par les ligands TLR. Les TLR, situés dans la membrane plasmique (TLR1, 2, 4, 5, 6, 11), activent la voie de signalisation NF-κB et MAPK (JNK, ERK, p38) via MyD88. La reconnaissance des acides nucléiques par les TLR endosomaux (TLR3, 7, 8, 9) induit la production d'interférons de type I et de cytokines pro-inflammatoires via les voies de signalisation TRIF-IRF3 et MyD88-NF-κB, respectivement. NOD1 et NOD2 reconnaissent respectivement l'acide γ-D-glutamyl-méso-diaminopimélique (méso-DAP) et le dipeptide muramique (MDP) des composants de la paroi cellulaire bactérienne. Les réponses pro-inflammatoires induites par le NOD nécessitent l'activation de MAPK et NF-κB par le recrutement de la molécule adaptatrice CARD9 et RICK.

Dans un intestin sain, les cellules épithéliales maintiennent un état de tolérance vis-à-vis de la flore commensale par la sécrétion de certaines cytokines. Par exemple, l'IL25 sécrétée par les cellules épithéliales limite la production d'IL12 et d'IL23 par les cellules dendritiques tout en induisant la production d'IL10, ce qui favorise l'activation des cellules T régulatrices.

En revanche, en présence d'un agent pathogène, les cellules épithéliales sécrètent des chimiokines pro-inflammatoires telles que l'IL8(23).

En résumé, le microbiote intestinal, par les cellules épithéliales, joue un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale et dans la modulation des réponses immunitaires, en agissant via divers récepteurs et voies de signalisation tels que GPCR (récepteurs couplés aux protéines G), AhR (Aryl hydrocarbon receptor), HDAC (Histone deacetylase) et NF- $\kappa$ B.

#### **2.2.1.1.2 Interaction entre le microbiote intestinal et les macrophages**

L'épithélium intestinal constitue la première ligne de défense contre les infections, agissant comme une barrière physique pour empêcher l'invasion de micro-organismes pathogènes. Cependant, en arrière-plan de cette barrière, les macrophages intestinaux jouent un rôle fondamental dans l'immunité innée, permettant une réponse rapide et efficace en cas d'agression(24). Ces macrophages résident dans la lamina propria (LP) et la couche musculaire de la muqueuse intestinale (Figure 5). Ils constituent une population diversifiée, regroupant plusieurs sous-groupes, chacun ayant des fonctions spécifiques dans la défense intestinale et le maintien de l'intégrité de la barrière.

#### **Polarisation des macrophages : M1 et M2**

Les macrophages peuvent adopter différents phénotypes en fonction des signaux qu'ils reçoivent de leur environnement(25). En présence de LPS, un composant de la paroi des bactéries Gram-négatives, ou sous l'effet de l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), les macrophages se différencient en un phénotype pro-inflammatoire appelé M1. Ces macrophages M1 jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire initiale contre les infections, en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), l'IL6, et en produisant des médiateurs antimicrobiens comme le monoxyde d'azote (NO) (Figure 5). Ces molécules favorisent l'élimination des micro-organismes pathogènes via la phagocytose et l'activation des cellules immunitaires adaptatives, notamment les cellules T. Les macrophages M1 présentent également des antigènes provenant des agents pathogènes aux cellules T, favorisant ainsi l'immunité adaptative.

En revanche, les macrophages M2 ont une fonction opposée. Sous l'influence de cytokines comme l'IL4 ou l'IL10, ils se différencient en macrophages M2 qui sont anti-inflammatoires(25). Ces macrophages sécrètent des facteurs tels que le TGF- $\beta$ 1, qui favorise la réparation des tissus endommagés, et l'IL10, qui inhibe les réponses inflammatoires (Figure5) .

Ils contribuent à la résolution de l'inflammation et au maintien de l'homéostasie tissulaire. Cette polarisation en M1 ou M2 montre bien la plasticité fonctionnelle des macrophages, qui peuvent s'adapter aux besoins de l'organisme, selon qu'il s'agisse d'éliminer un pathogène ou de réparer les tissus.

### **Rôle des macrophages dans le maintien de l'équilibre microbien**

Les macrophages ne se contentent pas de défendre le corps contre les infections ; ils sont aussi essentiels au maintien de l'équilibre du microbiote intestinal(26). En effet, ces cellules contribuent à la régulation de la population microbienne, prévenant la surcroissance de certains microorganismes et assurant une diversité microbienne optimale pour la santé intestinale. Lorsque les macrophages sont épuisés, par exemple dans des modèles expérimentaux où les liposomes de clodronate sont utilisés pour les détruire, une altération de la composition du microbiote a été décrite(26). Cela se manifeste souvent par une augmentation de la population de certaines bactéries comme des *Firmicutes* et même la prolifération de champignons dans les selles, créant une dysbiose. Autre exemple, chez les souris atteintes d'une colite induite par le sulfate de dextrane sodique (DSS), l'épuisement des macrophages altère non seulement la flore intestinale mais exacerbe également l'inflammation intestinale, aggravant les symptômes de la maladie(27).

### **Influence du microbiote intestinal sur la fonction des macrophages**

Le microbiote intestinal, à son tour, exerce une influence majeure sur la différenciation et la fonctionnalité des macrophages(28). Dans des études comparant des souris germ-free (GF), à des souris exemptes de pathogènes spécifiques (SPF), il a été démontré que le microbiote stimule la prolifération et la différenciation des macrophages intestinaux(29). Les souris GF ont une population réduite de macrophages, notamment dans le côlon, ce qui les rend plus vulnérables aux infections. De plus, le microbiote régule l'expression de la classe majeure d'histocompatibilité II (CMH II) sur les macrophages, qui est cruciale pour la présentation des antigènes et l'activation des cellules T CD4+, favorisant ainsi une réponse immunitaire efficace.

### **Les AGCC et leur rôle dans la régulation des macrophages**

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), produits par la fermentation des fibres alimentaires non digestibles par le microbiote intestinal, sont des métabolites clés dans la régulation des macrophages et dans la régulation de la barrière intestinale(30).

Parmi eux, le butyrate est une source d'énergie pour les cellules épithéliales du côlon et influence la prolifération cellulaire et le pH. Il est particulièrement important car il peut moduler l'expression des gènes dans les macrophages en inhibant l'activité des histones désacétylases (HDAC), des enzymes qui influencent la structure de la chromatine et l'expression des gènes(31). Cela conduit à une augmentation de la production de peptides antimicrobiens (AMP), via les voies de signalisation mTOR et STAT3, renforçant la capacité des macrophages à éliminer les agents pathogènes.

Le propionate, un autre AGCC, a montré qu'il pouvait réduire la virulence de certaines bactéries comme *Salmonella enterica* en augmentant l'acétylation de protéines régulatrices chez les macrophages(32). De plus, les AGCC limitent les réponses inflammatoires des macrophages en inhibant l'activation de NF- $\kappa$ B, une molécule clé dans les voies pro-inflammatoires. Cela réduit la production de NO et d'autres médiateurs pro-inflammatoires, tout en favorisant la polarisation vers un phénotype M2 anti-inflammatoire.

### **Rôle des métabolites microbiens et des composants structuraux**

Outre les AGCC, d'autres métabolites dérivés du microbiote, comme l'indole-3-carbinol (I3C) et l'acide désoxycholique (DCA), influencent également l'activité des macrophages. Par exemple, l'I3C active les récepteurs AhR dans les macrophages, favorisant la différenciation en macrophages M2(33). À l'inverse, le DCA, produit en réponse à un régime riche en graisses, induit la polarisation des macrophages M1 pro-inflammatoires dans le côlon, ce qui exacerbe l'inflammation intestinale.

Les composants structuraux des bactéries, tels que le LPS et les acides lipotéichoïques (LTA) des *Lactobacillus*, activent également les macrophages via les récepteurs Toll-like (TLR)(34). Par exemple, la voie LPS-TLR4 stimule les macrophages M1 dans les maladies inflammatoires de l'intestin, tandis que la voie TLR2-NF- $\kappa$ B activée par les LTA favorise l'inflammation dans les macrophages en réponse aux bactéries commensales.

Les métabolites produits par le microbiote, comme les AGCC et les dérivés du tryptophane qui agissent via le récepteur d'hydrocarbures aryliques (AhR), ainsi que les composants structuraux bactériens, exercent une régulation fine sur les macrophages, influençant leur rôle dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes et la promotion de la réparation tissulaire.

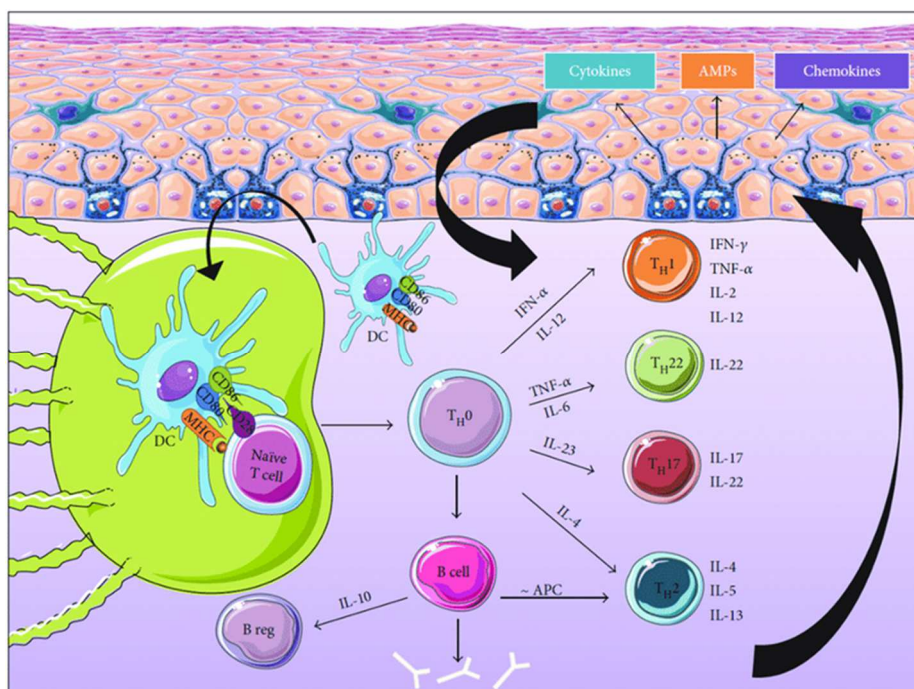
Cette interaction complexe entre les macrophages et le microbiote met en lumière l'importance d'un équilibre microbien sain pour prévenir les maladies inflammatoires chroniques et maintenir une immunité intestinale efficace.

#### **2.2.1.1.3 Interaction du microbiote intestinal avec les cellules dendritiques** **Rôle des cellules dendritiques dans le système immunitaire**

Les DC sont des cellules immunitaires essentielles qui capturent les antigènes et les présentent aux lymphocytes T, ce qui déclenche des réponses immunitaires adaptatives (Figure 9) (35). Ces cellules jouent un rôle central dans la régulation de l'immunité, mais aussi dans la tolérance immunitaire (le fait de ne pas réagir de manière excessive aux substances inoffensives). Elles existent sous deux formes fonctionnelles majeures :

**DC immatures** : Présentes dans les tissus périphériques, elles capturent et phagocytent les pathogènes.

**DC matures (dérivées du pool de cellules immatures)** : Après avoir capturé un antigène, elles migrent vers les ganglions lymphatiques, où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T pour activer une réponse immunitaire spécifique.



**Figure 9** : Les cellules dendritiques (DC) migrent vers le ganglion lymphatique, où elles présentent l'antigène du pathogène capturé aux lymphocytes T (LT) naïfs, activant ainsi leur réponse. Une fois activés, les LT se déplacent vers le site de l'infection pour initier une immunité

cellulaire et humorale. Cela entraîne la libération de cytokines par les LT et d'anticorps par les lymphocytes B (LB) différenciés en plasmocytes(35).

**DC:** cellules dendritiques; **KC:** kératinocytes; **TH:** Lymphocytes T auxiliaire; **MHC:** complexe majeur d'histocompatibilité; **IFN:** interféron; **CD:** clusters de différenciation; **IL:** interleukine; **TNF:** facteur de nécrose tumorale ; **AMP:** peptides antimicrobiens humain

Les cellules dendritiques assurent une double fonction : elles maintiennent la tolérance aux antigènes inoffensifs (comme certaines bactéries symbiotiques) et coordonnent les réponses immunitaires innées (rapides mais non spécifiques) et adaptatives (spécifiques et de mémoire).

#### **Régulation du microbiote intestinal :**

Les DC jouent un rôle clé dans la régulation de la communauté microbienne intestinale. Un sous-ensemble spécifique de DC, identifié par l'expression des marqueurs CD103 et CD11b, peut transporter des bactéries comme *Salmonella* de l'intestin vers les ganglions lymphatiques intestinaux via les vaisseaux lymphatiques(36). Cela permet de prévenir à la fois les infections locales et systémiques. De plus, chez des souris dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes, une inflammation intestinale sévère est observée, associée à une augmentation de l'abondance d'un pathogène appelé *Citrobacter rodentium*(37).

#### **Réponse aux composants bactériens**

Les DC CD103 CD11b expriment des récepteurs tels que TLR5, qui leur permettent de détecter des composants bactériens comme la flagelline (protéine qui compose les flagelles des bactéries)(38). En réponse, elles produisent des cytokines inflammatoires, comme l'IL23, qui activent des mécanismes de défense antimicrobiens. Cette activation stimule également la production de protéines antimicrobiennes, telles que RegIII $\gamma$ , qui renforcent la résistance de la muqueuse intestinale contre les agents pathogènes.

#### **Coordination des réponses immunitaires intestinales**

Les cellules dendritiques régulent l'activité d'autres cellules immunitaires dans l'intestin, y compris les monocytes, macrophages, cellules T, et cellules B. Elles jouent un rôle dans le maintien de la fonction de barrière intestinale, la régulation de l'immunité locale, et la restauration de la motilité intestinale(39).

## **Dysfonctionnement dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, telles que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse, les cellules dendritiques sont activées de manière excessive(40). Elles sont recrutées aux sites inflammatoires, où elles orchestrent des réponses immunitaires dominées par des sous-ensembles de cellules T pathogènes, comme les cellules Th1 et Th17. Cela conduit à des dommages des tissus de la muqueuse intestinale, provoquant une inflammation chronique et des lésions.

### **Importance du microbiote intestinal pour la fonction des cellules dendritiques**

Le microbiote intestinal est essentiel pour le bon fonctionnement des cellules dendritiques. Par exemple :

Stimulation des cellules T : Les DC des ganglions lymphatiques mésentériques (MLN) des souris conventionnelles (avec microbiote) ont une plus grande capacité à activer les cellules T que celles des souris GF, bien que les deux aient un nombre similaire de cellules dendritiques(39).

Production d'IgA : Les DC transportant des bactéries symbiotiques stimulent les cellules B à produire des IgA (41).

Certaines bactéries spécifiques du microbiote stimulent directement les DC et les aident à activer les cellules T et B, favorisant ainsi des réponses immunitaires adaptatives.

### **Effets des composants et métabolites bactériens sur les cellules dendritiques**

#### **Composants bactériens** :

Les composants structuraux du microbiote, comme les LPS et le peptidoglycane (PGN), induisent la maturation des DC et leur permettent d'activer les lymphocytes T (notamment les cellules Th1 et Th17)(42)(figure 5). Certaines bactéries probiotiques, comme *Lactobacillus rhamnosus* GG, influencent les DC par le biais de leurs pili SpaCBA, reconnus par des récepteurs des DC comme DC-SIGN, modifiant ainsi la réponse des cytokines. D'autres bactéries symbiotiques, comme *Bifidobacterium breve*, produisent des exopolysaccharides qui inhibent la maturation des DC, favorisant ainsi une relation symbiotique avec l'hôte(43).

### **Métabolites bactériens :**

Les métabolites produits par le microbiote, comme les AGCC tels que le propionate et le butyrate, régulent l'activité des DC. Ces métabolites inhibent la maturation des DC et réduisent la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL12 p40 et IL6(11). Le butyrate, en particulier, est très efficace pour promouvoir des réponses anti-inflammatoires en polarisant les cellules T naïves en cellules T régulatrices Tr1 productrices d'IL10.

### **Conclusion**

Les cellules dendritiques et le microbiote intestinal entretiennent une interaction complexe et essentielle à la régulation de l'immunité intestinale. D'une part, les cellules dendritiques jouent un rôle central dans la reconnaissance des pathogènes et la coordination des réponses immunitaires dans l'intestin, et d'autre part, le microbiote régule la maturation et les fonctions des DC via ses composants et métabolites, maintenant ainsi l'homéostasie intestinale et limitant l'inflammation.

#### **2.2.1.1.4 Interaction entre le microbiote intestinale et les neutrophiles**

Les neutrophiles, également appelés leucocytes polynucléaires (PNN), jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire innée, en particulier dans l'intestin, où ils sont rapidement recrutés aux sites d'inflammation par l'action des cytokines et des chimiokines produites par les cellules épithéliales et diverses cellules immunitaires(44). Leur présence est cruciale pour maintenir l'homéostasie intestinale en réponse aux agressions microbiennes et inflammatoires. Cependant, ils remplissent une fonction ambivalente : d'une part, ils protègent l'organisme contre les agents pathogènes en les éliminant, et d'autre part, leur accumulation excessive dans certaines conditions pathologiques, telles que les MICI, peut aggraver les lésions de la muqueuse et amplifier l'inflammation.

#### **Rôle des neutrophiles dans la réponse immunitaire**

Les neutrophiles combattent les infections par plusieurs mécanismes. Premièrement, ils pratiquent la phagocytose, ingérant les agents pathogènes pour les détruire. Deuxièmement, ils produisent des ROS (45). Troisièmement, ils libèrent des peptides antimicrobiens (AMP) et d'autres molécules inflammatoires, qui contribuent à éliminer les pathogènes. Enfin, ils forment des pièges extracellulaires neutrophiles (NET), des structures de chromatine qui capturent et neutralisent les agents pathogènes (Figure 10). Ces mécanismes sont efficaces pour contrôler

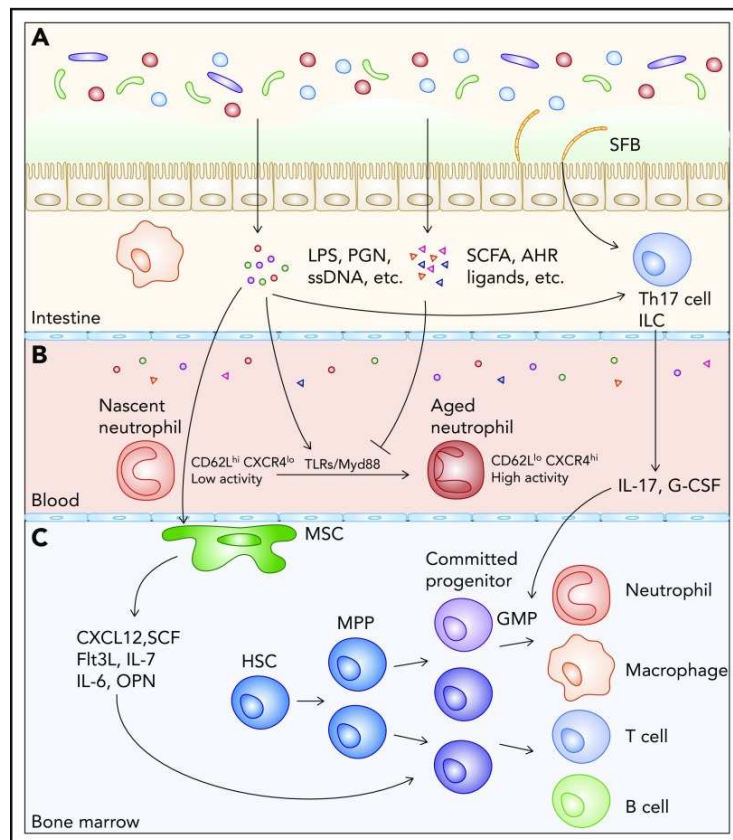
les infections, mais une activation incontrôlée peut provoquer des dommages aux tissus sains, notamment dans l'intestin.

### **Impact des neutrophiles dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII)**

Dans des conditions pathologiques comme les MICI, les neutrophiles sont recrutés en grande quantité dans l'intestin, notamment à cause de la production accrue de chimiokines et de cytokines inflammatoires(46), qui influencent d'autres cellules immunitaires et épithéliales(45). Leur présence excessive entraîne des lésions de la muqueuse intestinale, ce qui exacerbe l'inflammation et crée un cercle vicieux inflammatoire. Des études montrent que la suractivation des neutrophiles est fortement corrélée à la sévérité des lésions intestinales dans les MICI, en particulier à travers la libération excessive de ROS et d'enzymes comme l'élastase(46).

### **Influence du microbiote sur l'activité des neutrophiles**

Le microbiote intestinal influence également l'activité des neutrophiles. Les micro-organismes symbiotiques favorisent le recrutement et la fonctionnalité des neutrophiles via des voies de signalisation comme TLR4, MyD88 et CXCR4 (Figure 10) (45). Ces interactions sont cruciales pour réguler la réponse inflammatoire lors d'infections intestinales.

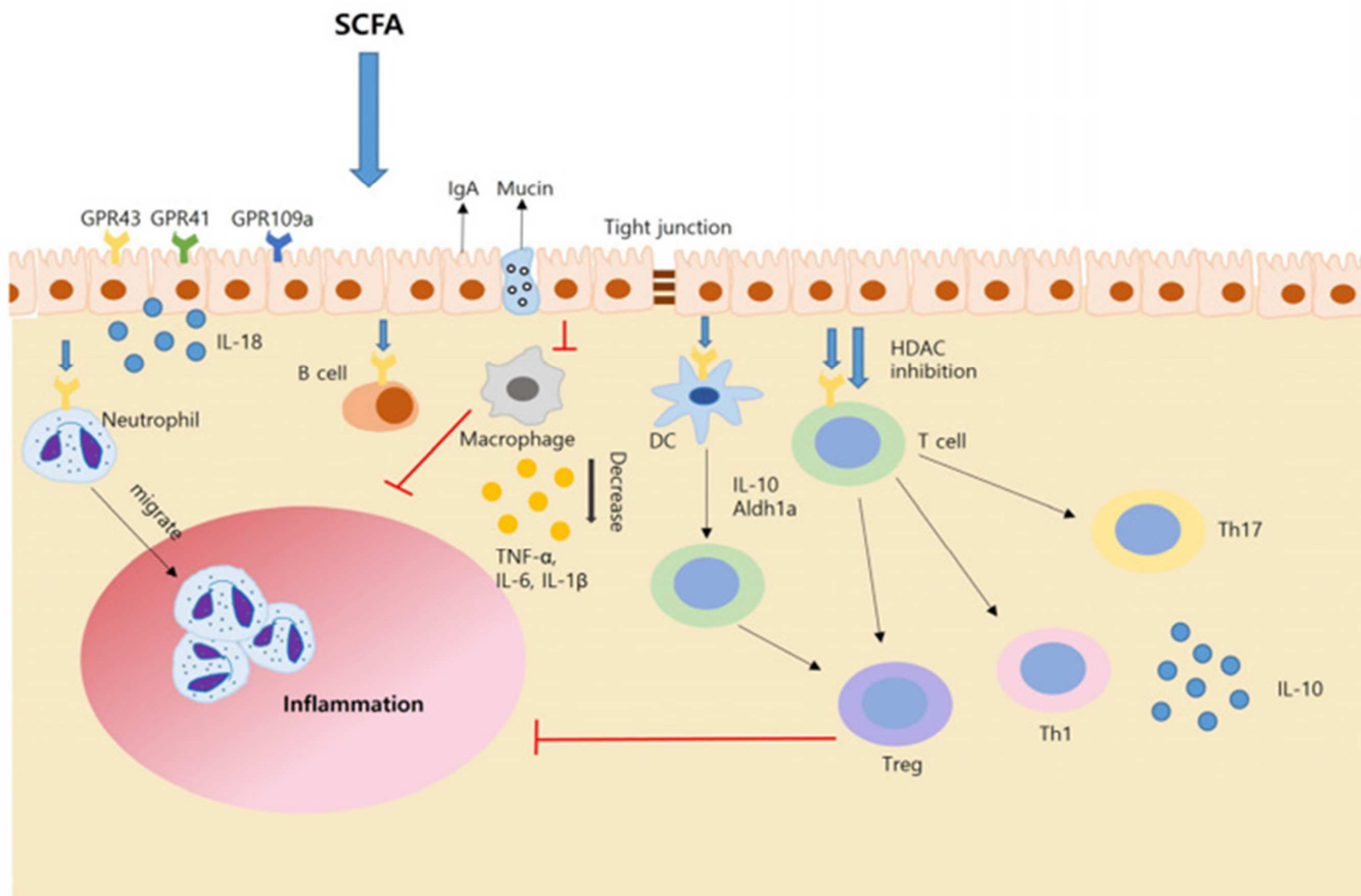


**Figure 10 : Régulation des neutrophiles par le microbiote(45)**

D'une part, les bactéries symbiotiques soutiennent leur capacité de réponse aux infections, en stimulant leur migration et leur activation via des récepteurs tels que CXCR4. D'autre part, en cas de dysbiose, certaines espèces pathogènes peuvent accentuer l'inflammation en activant excessivement les neutrophiles(47).

Les neutrophiles sont également sensibles à divers composants microbiens. Par exemple, les LPS des bactéries à Gram négatif induisent la formation de NET dépendante des ROS, ce qui aide à neutraliser les infections(48). De plus, les PGN bactériens activent les neutrophiles pour inhiber la croissance des bactéries à Gram positif. Certaines bactéries, comme *Staphylococcus aureus*, produisent des lipoteichoic acids (LTA) qui activent les neutrophiles via des mécanismes spécifiques, indépendants des récepteurs Toll-like.

Les métabolites microbiens, tels que les AGCC comme le butyrate, l'acétate et le propionate, jouent également un rôle clé dans la régulation des neutrophiles(49). Ces métabolites peuvent induire la formation de NET à des concentrations physiologiques normales, facilitant ainsi l'activité antimicrobienne. Cependant, sous conditions inflammatoires, ces mêmes AGCC agissent comme des modulateurs anti-inflammatoires, réduisant l'activation des neutrophiles via l'inhibition des voies NF- $\kappa$ B et de la déacétylase des histones (HDAC), freinant ainsi la production de médiateurs inflammatoires(figure 11) (50). Les AGCC ont un impact direct sur les cellules T, contribuant à leur différenciation en divers sous-ensembles, y compris Th1, Th17 et Tregs, dans un environnement complexe de cytokines. En outre, les AGCC modèrent la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages intestinaux et stimulent la production d'IgA intestinale par les cellules B grâce à l'inhibition des HDAC(50). Cette immunoglobuline aide à maintenir la tolérance immunitaire dans l'intestin.



**Figure 11:** Les AGCC et le flux global de l'immunité intestinale(50)

Par ailleurs, l'indole-3-propionate (IPA), un métabolite dérivé du tryptophane par le microbiote, inhibe l'activité de la myéloperoxydase (MPO) des neutrophiles, réduisant ainsi les lésions tissulaires et l'inflammation dans l'intestin(51).

### **Conclusion**

En résumé, les neutrophiles jouent un rôle crucial dans la défense immunitaire intestinale en combattant les infections et en régulant l'inflammation. Leur activité est étroitement régulée par le microbiote intestinal, qui influence à la fois leur recrutement et leur réponse aux agents pathogènes. Les neutrophiles, via leurs actions antimicrobiennes directes et leurs interactions avec d'autres cellules immunitaires, maintiennent l'équilibre immunitaire intestinal. Cependant, en cas de suractivation, notamment dans les maladies inflammatoires de l'intestin, ils peuvent aggraver l'inflammation et les lésions tissulaires. Le microbiote, par ses composants et métabolites, joue un rôle fondamental dans la modulation de l'activité des neutrophiles, soulignant l'importance de cet équilibre pour préserver la santé intestinale.

#### **2.2.1.1.5 Interaction du microbiote intestinale avec les ILC**

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des acteurs clés de l'immunité innée, issues de cellules progénitrices lymphoïdes(52). Elles partagent une origine commune avec les lymphocytes T et jouent un rôle crucial dans la défense contre les infections, la réparation tissulaire, et la régulation immunitaire. Contrairement aux cellules T, les ILC n'expriment pas de récepteurs de l'antigène, mais elles sont activées en réponse aux signaux de l'environnement. Elles se divisent en trois principaux sous-groupes sur la base de leurs marqueurs phénotypiques, leurs facteurs de transcription et les cytokines qu'elles produisent : les ILC de type 1 (ILC1 et cellules tueuses naturelles ou NK), les ILC de type 2 (ILC2), et les ILC de type 3 (ILC3, y compris les cellules inductrices de tissu lymphoïde ou LTi). Les ILC intestinales participent activement à la défense de l'hôte contre les infections, à la réparation des tissus et à la régulation immunitaire. Cependant, des altérations de leur structure sont également impliquées dans la pathogenèse des MICI(53).

#### **Types de cellules ILC et leurs fonctions**

Les ILC1, qui incluent les cellules NK, sont régulées par le facteur de transcription T-bet et produisent des cytokines comme IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ , jouant un rôle essentiel dans la défense contre les infections intracellulaires, telles que celles provoquées par des virus ou des bactéries intracellulaires(52). Les GATA3, sont impliquées dans les réponses de type 2, produisant des

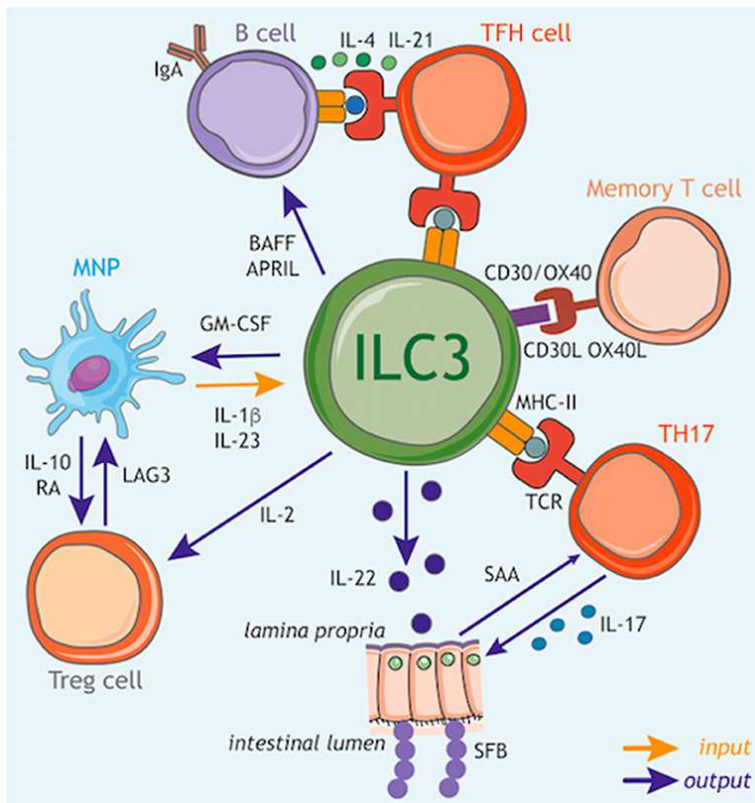
cytokines comme IL5 et IL13, qui sont essentielles dans la défense contre les parasites et la réparation tissulaire. Les ILC3, régulées par ROR $\gamma$ t, produisent des cytokines telles que l'IL17 et l'IL22, qui sont particulièrement importantes pour la défense contre les micro-organismes extracellulaires, comme certaines bactéries et champignons (Figure 5) (52).

Ces trois sous-types d'ILC-1, 2, et 3 partagent des similitudes fonctionnelles avec les sous-groupes Th1, Th2, et Th17, respectivement, des lymphocytes T CD4.

### **Rôle des ILC dans l'homéostasie intestinale**

Les ILC intestinaux contribuent significativement à l'homéostasie intestinale et à la défense contre les infections en régulant la production de cytokines, la réparation tissulaire et la protection de la barrière muqueuse(52). Les ILC3, par exemple, favorisent aussi la production de mucines et de jonctions serrées dans les cellules épithéliales intestinales (IEC).

Les ILC3 sont également capables d'exprimer des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHCII), ce qui leur permet de réguler la tolérance immunitaire en activant sélectivement les cellules T régulatrices (Treg) (Figure 12) (54,55). Ce mécanisme permet de limiter les réponses inflammatoires des cellules Th17 envers les bactéries symbiotiques, assurant ainsi un équilibre entre tolérance immunitaire et protection contre les agents pathogènes.



**Figure 12 :** Les circuits ILC3 orchestrent les réponses immunitaires adaptatives. En plus de leur fonction de cellules productrices de cytokines résidant dans les tissus, les ILC3 ont la capacité de participer à plusieurs circuits cellulaires via une modulation directe cellule-cellule des réponses des lymphocytes T, ainsi que la libération de médiateurs solubles qui augmentent la fonction immunitaire adaptative(54).

### Influence du microbiote intestinal sur les ILC

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la régulation des ILC. Des études montrent que l'absence de microbiote (chez des souris axéniques ou traitées par antibiotiques) entraîne une altération des profils transcriptionnels des ILC1 et ILC2, qui adoptent des caractéristiques proches des ILC3(56). Cela souligne l'importance des microbes commensaux dans le maintien de l'identité et de la fonction des différents sous-groupes d'ILC. Le microbiote influence également la production de cytokines par les ILC en modulant l'activité des cellules dendritiques et d'autres cellules immunitaires, comme les cellules mononucléaires lamina propria (LPMC).

Par exemple, le microbiote intestinal stimule indirectement la production d'IFN- $\gamma$  par les ILC1 coliques via la libération de cytokines telles que l'IL12, l'IL18 et l'IL1 $\beta$  par les LPMC et les cellules dendritiques myéloïdes(57). Cette voie est essentielle pour la défense

antibactérienne et la régulation de la réponse inflammatoire dans l'intestin. De plus, les parasites intestinaux et certaines bactéries commensales peuvent initier la production d'IL5 et d'IL13 par les ILC2, favorisant ainsi une réponse immunitaire de type 2(58).

### **Effets des composants microbiens et des métabolites sur les ILC**

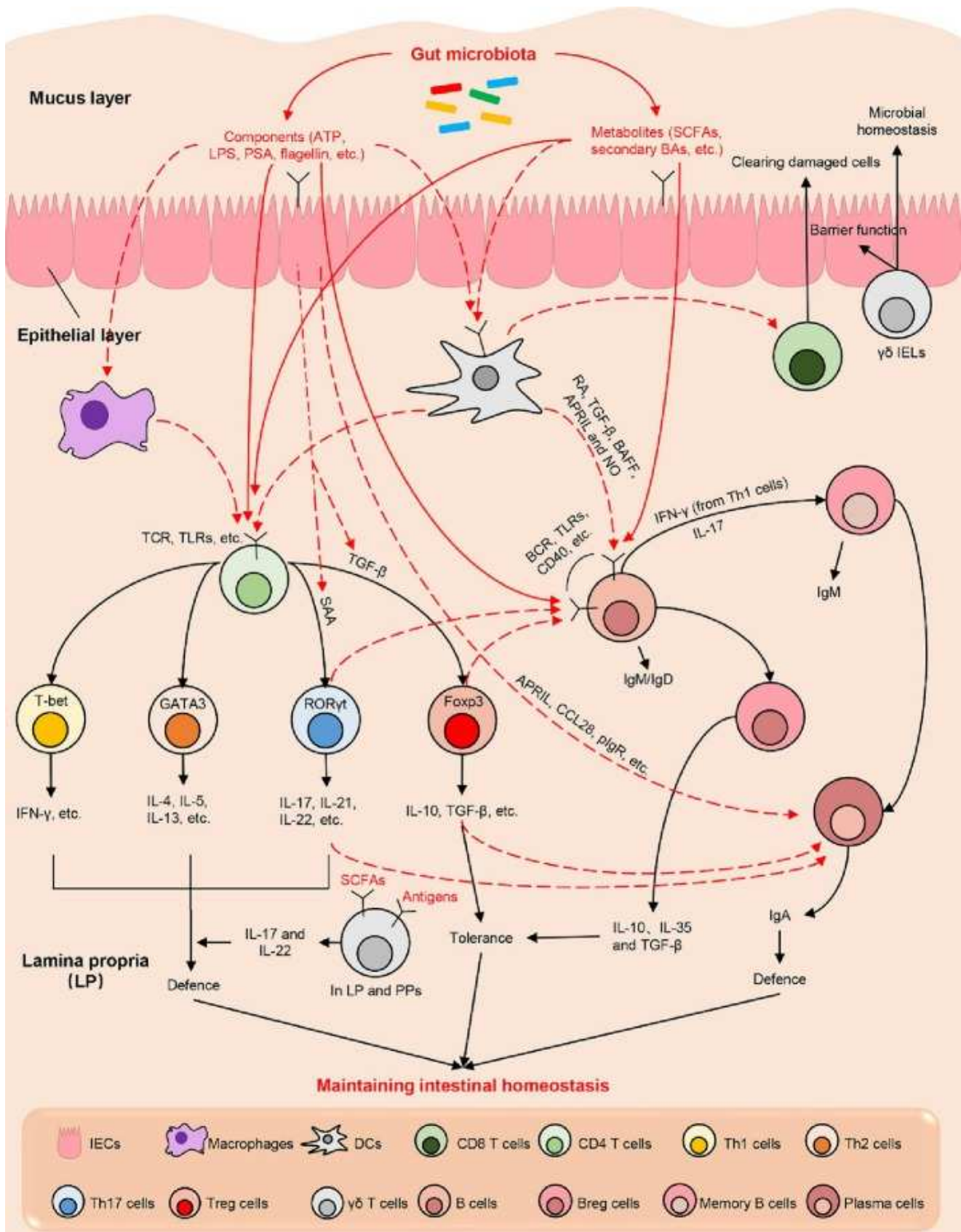
Les composants microbiens et les métabolites influencent également l'activité des ILC. Par exemple, la toxine B produite par *Clostridioides difficile* active les ILC3 en inhibant la voie de régulation négative Cdc42, entraînant une augmentation de la production d'IL22(59). En revanche, les sphingolipides bactériens produits par *Bacteroides fragilis* peuvent inhiber les ILC3, diminuant leur production d'IL22 et compromettant ainsi la fonction de la barrière intestinale.

Les AGCC, influencent également les ILC(31). D'une part, ils soutiennent les réponses immunitaires des ILC en favorisant leur prolifération via leurs récepteurs GPCR (récepteurs couplés aux protéines G), et améliorent l'expression du récepteur de l'IL1 sur les ILC3, augmentant ainsi la production d'IL22. D'autre part, les AGCC peuvent aussi avoir des effets suppressifs sur certaines ILC, comme l'inhibition de la prolifération des ILC2, ce qui peut atténuer les inflammations allergiques.

### **Conclusion**

En résumé, les ILC jouent un rôle fondamental dans l'immunité intestinale en maintenant l'homéostasie et de défense contre les infections. Leur interaction avec le microbiote intestinal est cruciale pour la régulation de leur activité immunitaire, influençant la production de cytokines et leur réponse aux pathogènes. Ces interactions dynamiques mettent en lumière l'importance des ILC et du microbiote dans le maintien de la santé intestinale et dans la pathogenèse de maladies inflammatoires comme les MII.

### 2.2.1.2 L'implication du microbiote intestinale dans l'immunité adaptative



**Figure 13:** Rôle du microbiote intestinale dans l'immunité innée adaptative via les interactions avec les lymphocytes T et B(11)

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la régulation de l'immunité adaptative intestinale à travers ses interactions complexes avec les lymphocytes T et B (figure13)(11). L'immunité adaptative intestinale repose sur différents sous-types de ces lymphocytes pour maintenir l'équilibre microbien et l'homéostasie immunitaire.

Les bactéries et leurs composants (ATP, LPS, polysaccharide A, flagelline, etc.) ainsi que leurs métabolites (AGCC, acides biliaires secondaires, etc.) peuvent interagir directement avec les récepteurs des lymphocytes T (TCR) et B (BCR), ainsi qu'avec d'autres récepteurs tels que les TLR et CD40, pour moduler leur différenciation et leur fonction immunitaire. Par ailleurs, le microbiote peut également affecter ces cellules de manière indirecte, en agissant sur les cellules épithéliales intestinales (IEC), les cellules dendritiques (DC) et via les signaux moléculaires qu'elles produisent.

#### **2.2.1.2.1 Interaction du microbiote intestinale avec les lymphocytes T**

Les cellules T de la muqueuse intestinale se divisent en deux grandes populations, définies par l'expression de leur récepteur TCR et de leurs co-récepteurs(11). Il s'agit des cellules T conventionnelles, qui expriment généralement  $TCR\alpha\beta$  avec les co-récepteurs CD4 ou  $CD8\alpha\beta$ , et qui sont principalement localisées dans la lamina propria (LP), ainsi que des cellules T non conventionnelles, qui expriment soit  $TCR\alpha\beta$  soit  $TCR\gamma\delta$ , souvent accompagnées de l'expression d'homodimères  $CD8\alpha\alpha$ , et qui appartiennent majoritairement aux lymphocytes intra-épithéliaux (IEL)(60) . Les cellules T CD4 naïves, initialement différenciées dans le thymus, migrent par la circulation systémique vers les organes lymphoïdes associés au tractus gastro-intestinal, tels que les plaques de Peyer (PP) et les ganglions lymphatiques mésentériques (MLN). Dans ces structures du GALT (gut-associated lymphoid tissue), elles jouent un rôle crucial dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes tout en contribuant au maintien de la tolérance aux micro-organismes symbiotiques. En parallèle, les cellules T CD8 peuvent être activées par des cellules dendritiques (DC) présentant des antigènes, et s'engagent dans la destruction des cellules infectées ou endommagées.

Sous l'influence des cellules dendritiques et des cellules épithéliales intestinales (IEC), les cellules T CD4 conventionnelles peuvent se différencier en plusieurs sous-ensembles fonctionnels, notamment les cellules Th1, Th2, Th17 et Treg(60) , et participent à la fois à la défense contre les pathogènes et à l'établissement d'une tolérance immunitaire vis-à-vis des micro-organismes symbiotiques en produisant diverses cytokines. Chaque sous-ensemble a des fonctions immunitaires spécifiques : par exemple, les cellules Th1, sous la régulation du facteur de transcription T-bet, produisent de l'interféron gamma ( $IFN-\gamma$ ) pour éliminer les pathogènes

intracellulaires comme les virus et certaines bactéries. Les cellules Th2, dépendantes du facteur de transcription GATA3, produisent des cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, essentielles pour la défense contre les infections parasitaires. Quant aux cellules Th17, elles se différencient sous l'influence de ROR $\gamma$ t (ou RORc) et produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17, l'IL-21 et l'IL-22, jouant un rôle clé dans l'immunité contre les micro-organismes extracellulaires (Figure 13). En parallèle, les cellules T régulatrices (Treg), exprimant le facteur de transcription Foxp3 et sécrétant des cytokines immunorégulatrices telles que l'IL-10 et le TGF- $\beta$ , favorisent la tolérance immunitaire et la prévention des réponses auto-immunes (61).

Les cellules T  $\gamma\delta$ , une population non conventionnelle, forment un contingent important des lymphocytes T intestinaux, présents dans l'épithélium intestinal (IEL) et dans la lamina propria (LP) ou les plaques de Peyer (PP). Ces cellules sont réparties en trois sous-ensembles principaux : les lymphocytes intra-épithéliaux  $\gamma\delta$  (IEL  $\gamma\delta$ ), qui maintiennent l'homéostasie microbienne et la fonctionnalité de la barrière épithéliale ; les cellules T  $\gamma\delta$  de la LP, capables de produire des cytokines IL-17 et IL-22 avec des fonctions immunitaires similaires à celles des cellules Th17 et des cellules lymphoïdes innées (ILC) ; et les cellules T  $\gamma\delta$  des plaques de Peyer, impliquées dans la présentation antigénique et l'immunité humorale(62). L'ensemble de ces cellules contribue à l'immunité protectrice contre divers pathogènes intestinaux tels qu'*Helicobacter*, *Salmonella*, et *Clostridium difficile*.

Les interactions entre les lymphocytes T et le microbiote intestinal sont bidirectionnels et cruciaux pour le maintien de l'homéostasie intestinale. La colonisation microbienne favorise le développement et la différenciation des cellules T, en particulier les sous-ensembles Th17 et Treg. Des études montrent que chez des souris traitées aux antibiotiques ou élevées en milieu stérile, les niveaux de cellules Th17 et Treg sont considérablement réduits par rapport aux souris en environnement conventionnel (63).

Des études récentes indiquent que le transfert de microbiotes de patients atteints de MICI à des souris GF induit une augmentation des cellules Th2 et Th17 dans l'intestin et une diminution des cellules Treg, exacerbant les symptômes de la colite(64). Le microbiote joue aussi un rôle crucial dans l'activité des cellules T  $\gamma\delta$  : des antibiotiques à large spectre entraînent une diminution du nombre de cellules T  $\gamma\delta$  dans l'intestin grêle des souris, affectant leur tolérance mucosale. En revanche, la colonisation par des bactéries symbiotiques favorise l'activation des cellules T  $\gamma\delta$  productrices d'IL17, soulignant l'importance de ces bactéries pour l'immunité des cellules T  $\gamma\delta$ (64).

En plus de ces interactions directes, divers métabolites microbiens, tels que les AGCC, influencent la fonction des lymphocytes T. Les AGCC, notamment le butyrate, l'acétate et le propionate, agissent via des récepteurs comme GPR43, contribuant à l'homéostasie intestinale. Le butyrate, en particulier, inhibe les histone désacétylases (HDAC), modulant la différenciation des cellules Th1, Th17 et Treg, et promouvant l'expression de Foxp3 dans les cellules Treg(65). Des métabolites lipidiques produits par des bactéries intestinales, tels que l'acide 9,10-dihydroxy-12Z-octadécénoïque et l'acide rétinoïque, ont aussi montré des capacités à favoriser la différenciation des cellules Treg, contribuant à la régulation de l'inflammation intestinale(66).

Ces mécanismes montrent que les interactions entre le microbiote intestinal et les lymphocytes T sont complexes et essentielles pour la régulation des réponses immunitaires dans l'intestin.

#### **2.2.1.2.2 Interaction entre le microbiote intestinal et les lymphocytes B**

Tout comme les lymphocytes T, les lymphocytes B constituent également une lignée cellulaire essentielle au sein de l'immunité adaptative dans la muqueuse intestinale. Ces cellules sont principalement responsables de la libération d'anticorps Ig, jouant ainsi un rôle clé dans la médiation des réponses immunitaires au niveau de la muqueuse intestinale. La maturation des lymphocytes B muqueux implique une transition depuis les types immatures, qui produisent les IgM/IgD, vers des cellules B mémoires et des plasmocytes sécrétant des IgA (Figure 13)(67). Les cellules T, ainsi que d'autres cellules immunitaires comme les cellules dendritiques (DC), peuvent activer les lymphocytes B sécrétant des IgA dans les plaques de Peyer (PP) par des interactions TCR-MHCII, CD40L-CD40, TLRs, et d'autres signaux. En revanche, dans les follicules isolés lymphoïdes (ILF) et la lamina propria (LP), les cellules B productrices d'IgA fonctionnent de manière indépendante des lymphocytes T.

En plus de cela, les lymphocytes B immatures peuvent également se différencier en cellules régulatrices B (Breg), qui soutiennent la tolérance immunitaire. Il a été démontré que les cellules Breg peuvent diminuer des pathologies immunitaires en produisant diverses cytokines telles que l'IL10, l'IL35 et le TGF- $\beta$ , inhibant ainsi la prolifération des cellules T pathogènes et d'autres cellules immunitaires, comme les DC et les monocytes (68).

Un exemple de cette interaction est la libération d'IgA sécrétoires (sIgA) par les cellules B dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), contribuant ainsi à la colonisation des bactéries commensales et à la résistance contre les microorganismes pathogènes (69,70).

Mécaniquement, une étude récente suggère que le réservoir important de sIgA est personnalisé pour correspondre à la communauté bactérienne symbiotique présente dans l'intestin de l'hôte, afin de promouvoir l'homéostasie colique (71) (72). De plus, l'IgA intestinal a la capacité d'inhiber sélectivement la croissance de pathogènes potentiels, tels qu'*Escherichia colis*, en ciblant spécifiquement une enzyme bactérienne métabolique, la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT). Cette reconnaissance ciblée contribue à la régulation de la structure globale du microbiote intestinal (73).

L'interaction entre le microbiote et les lymphocytes B est cruciale pour le développement et la fonction des cellules B, jouant un rôle clé dans la structuration du GALT intestinal et de l'immunité muqueuse. Par exemple, il a été rapporté que le microbiote intestinal peut influencer le développement des cellules B et la diversité du répertoire des anticorps(74). La modulation directe se produit lorsque les antigènes microbiens activent directement les cellules B via le récepteur des cellules B (BCR) ou les récepteurs Toll-like (TLR). Par ailleurs, les métabolites microbiens peuvent agir directement sur les cellules B, en favorisant leur différenciation en cellules B régulatrices et mémoires ainsi qu'en plasmocytes sécréteurs d'IgA. Une modulation indirecte implique d'autres cellules immunitaires, comme les cellules dendritiques et les cellules T, qui servent d'intermédiaires pour transmettre les informations microbiennes via des cytokines ou des ligands, activant ainsi la différenciation des cellules B et la sécrétion d'Ig (75).

En résumé, les lymphocytes B jouent un rôle clé dans l'immunité intestinale adaptative en interagissant avec le microbiote, contribuant ainsi à l'homéostasie immunitaire à travers plusieurs mécanismes complexes impliquant à la fois des voies directes et indirectes.

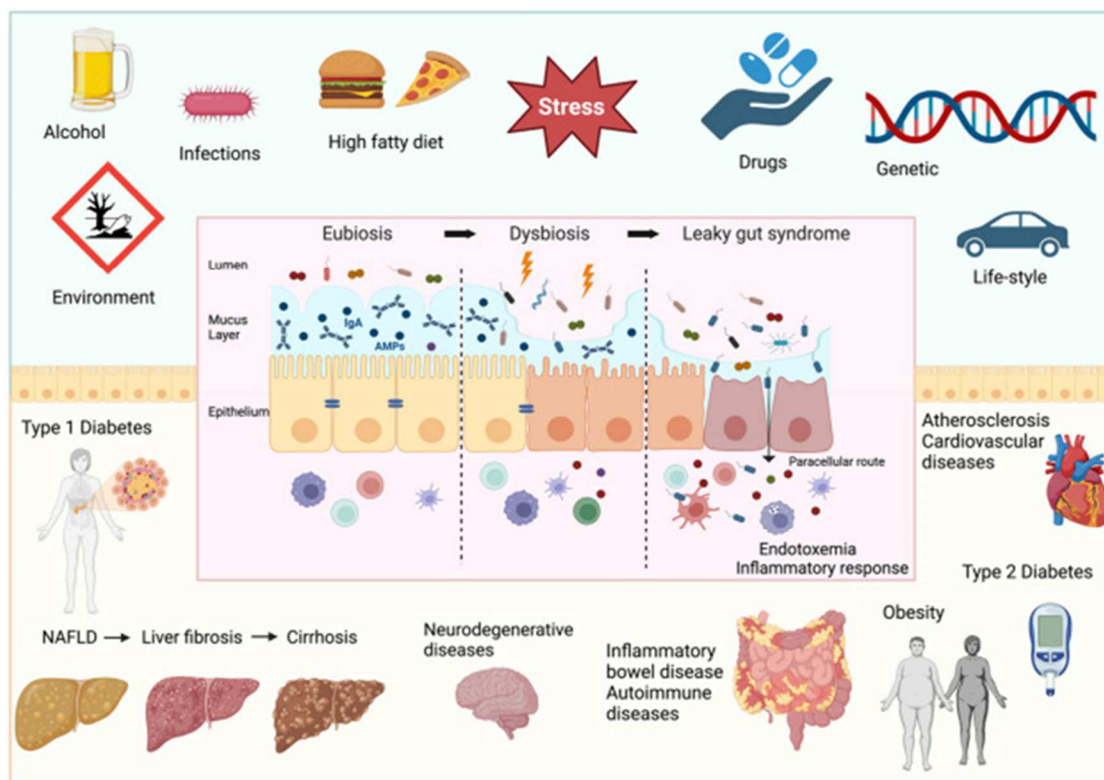
#### **2.2.1.3 L'importance de la barrière dans le système immunitaire intestinale**

La barrière intestinale est un système dynamique influencé par la composition du microbiome intestinal et l'activité des connexions intercellulaires, régulée par les hormones, les composants alimentaires, les médiateurs inflammatoires et le système nerveux entérique (SNE). Le SNE est également appelé le "deuxième cerveau", car il peut réguler la sécrétion et la motilité intestinale indépendamment du cerveau lui-même(76).

L'homéostasie intestinale dépend strictement de l'intégrité de l'épithélium intestinal, soutenue par des protéines de jonction telles que les jonctions serrées, les desmosomes et les jonctions adhérentes, qui forment une barrière physique et relient les cellules épithéliales adjacentes, ainsi que la lamina propria.

Dans des conditions physiologiques, la barrière intestinale doit assurer un équilibre adéquat entre la perméabilité sélective des nutriments alimentaires depuis la lumière intestinale vers la circulation systémique et l'environnement interne, et la protection du corps contre la pénétration des agents pathogènes et des composants nocifs de l'environnement extérieur(76). L'absorption sélective des nutriments se fait par transport intercellulaire ou transcellulaire, tandis que les substances nocives et les déchets sont éliminés du tractus gastro-intestinal par les selles(77,78).

La rupture de l'intégrité de la barrière intestinale et son mauvais fonctionnement peuvent entraîner le passage incontrôlé de composants bactériens, de produits du métabolisme bactérien et de substances nocives, provoquant ainsi une inflammation systémique. L'altération de la barrière intestinale est appelée "syndrome de l'intestin perméable" ou syndrome de fuite intestinale. Cette condition, principalement causée par des infections bactériennes, le stress oxydatif, l'alcool ou l'exposition chronique à des allergènes, et la dysbiose, conduit au développement de plusieurs conditions pathologiques, notamment l'obésité, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la cirrhose hépatique, la neurodégénérescence, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie cœliaque, le syndrome du côlon irritable, le diabète de type 1 (T1D) et plusieurs maladies auto-immunes (Figure 14) (76,78).



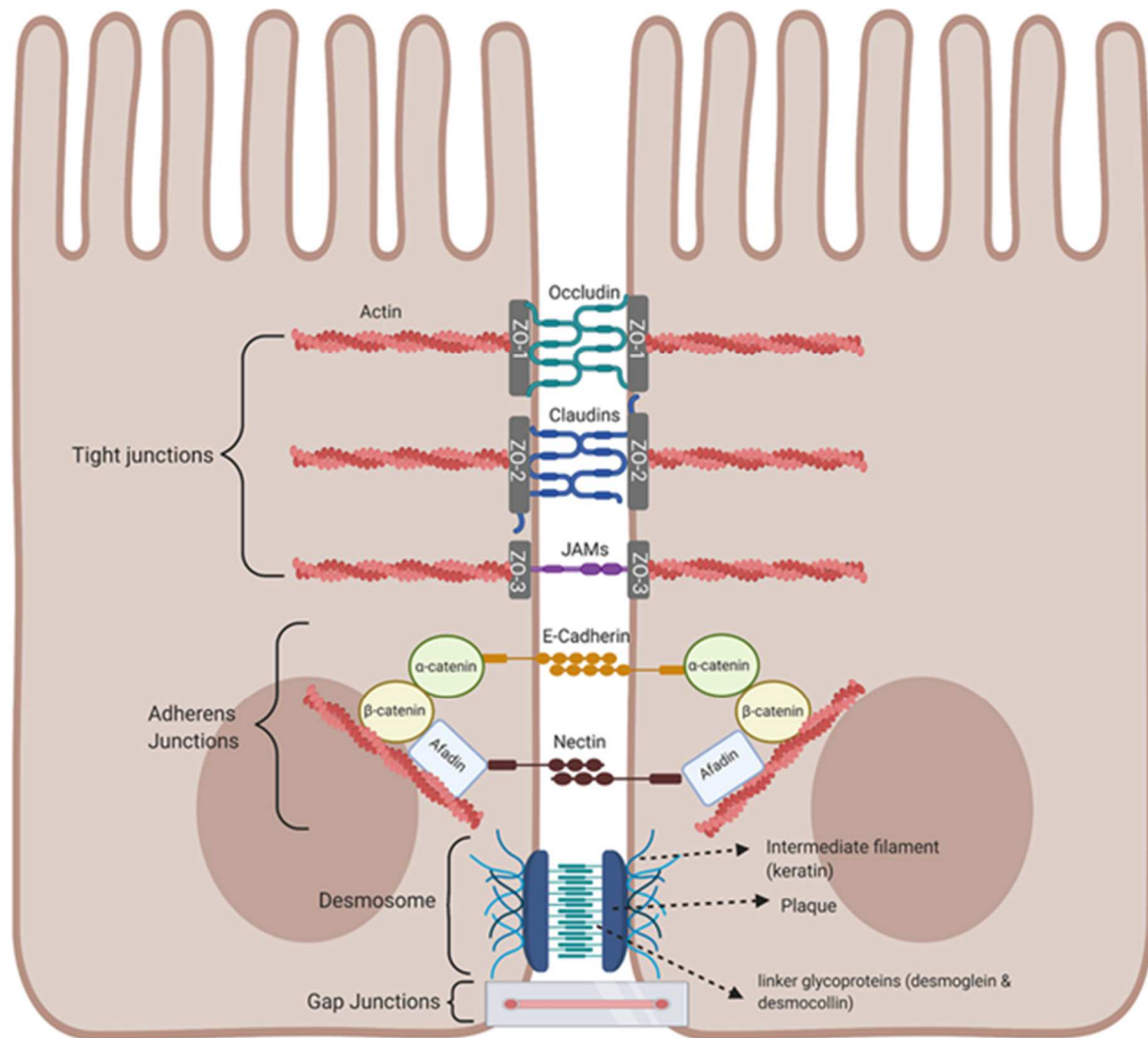
**Figure 14:** Facteurs déterminant l'altération de la barrière intestinale et les maladies systémiques qui en résultent(76).

#### 2.2.1.3.1 Barrière physique étanche

L'intégrité de la barrière intestinale est assurée par un complexe de jonctions intercellulaires comprenant des jonctions serrées, des jonctions d'ancrage (desmosomes et jonctions adhérentes), et des jonctions communicantes (gap junctions) (Figure 15) (79,80). Les jonctions serrées, ou zonula occludens (ZO), forment un anneau autour de chaque cellule, maintenant leur cohésion et régulant la perméabilité intestinale en bloquant le passage des protéines, des lipides, des molécules, et des ions dans l'espace paracellulaire. Les jonctions adhérentes, juste en dessous des jonctions serrées, sont principalement constituées de E-cadhérine et forment une ceinture continue de contacts intercellulaires. Les gap junctions, composées de petits canaux tubulaires, permettent le passage d'ions et de petites molécules entre cellules adjacentes, facilitant ainsi un couplage fonctionnel.

Le mucus, sécrété par les cellules en gobelet, joue également un rôle crucial en filtrant les molécules et micro-organismes selon leur charge et taille, et en empêchant la pénétration de particules de taille bactérienne(12). Le mucus, colonisé en permanence par des micro-organismes du microbiote, empêche la fixation de pathogènes grâce à une compétition pour les sites de fixation sur les mucines ce qui facilite leur élimination par le transit intestinal.

En résumé, la barrière intestinale repose sur un ensemble de structures et mécanismes, dont les jonctions intercellulaires et le mucus, pour protéger l'organisme contre les intrusions de substances et de pathogènes tout en permettant l'absorption sélective de nutriments.



**Figure 15 :** *Protéines jonctionnelles des cellules épithéliales intestinales.* (79)

### 2.2.2 Fonction du microbiote intestinal dans le métabolisme

Les principales sources d'énergie utilisées par le microbiote intestinal comprennent les glucides et les protéines contenus dans les fibres alimentaires non digérées par l'organisme dans les premières parties du système digestif, qui atteignent finalement le côlon(81). La disponibilité et la nature de ces substances dépendent des individus et de leur régime alimentaire, qui représente un facteur environnemental capable de moduler l'équilibre du microbiote. La transformation de ces substrats par le microbiote intestinal permet aux bactéries de se développer en utilisant l'énergie ainsi obtenue, tout en produisant une variété de métabolites absorbés et utilisés par l'organisme hôte.

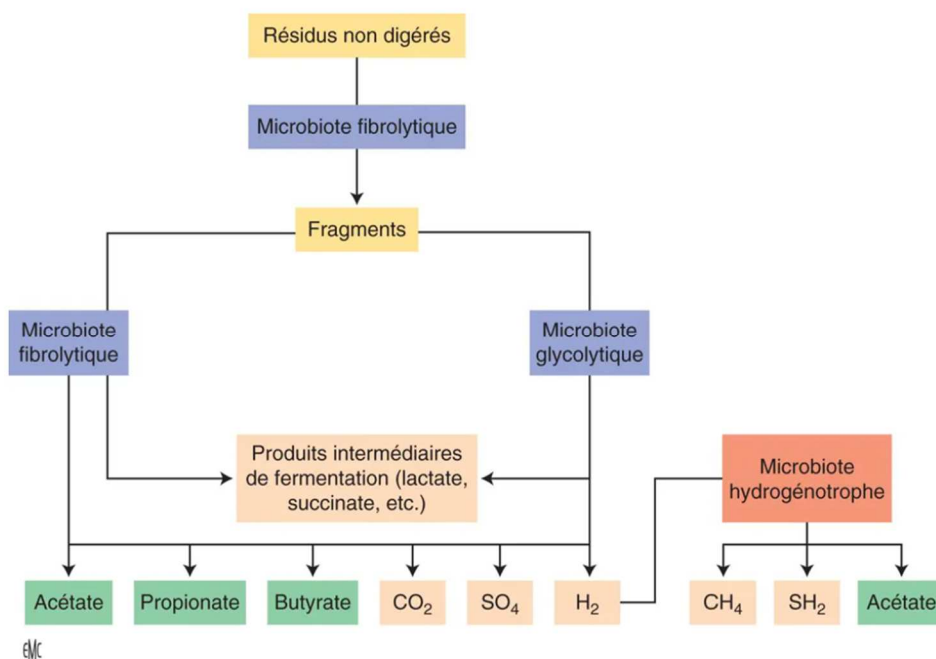
#### **2.2.2.1 Métabolisme des glucides**

Les glucides fermentescibles, variant entre 10 à 60 g par jour selon les individus et leur régime alimentaire, atteignent le côlon où différentes bactéries du microbiote colique, avec des activités complémentaires, dégradent ces polymères glucidiques en métabolites fermentaires via une chaîne trophique anaérobie(81). La première étape implique la dégradation des polymères en fragments plus petits (comme les oligosides et oses) grâce à une grande variété d'hydrolases (polysaccharidases, glycosidases) produites par des bactéries fibrolytiques, principalement des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* (figure 16) (5). Ensuite, les bactéries glycolytiques transforment ces glucides en pyruvate via la glycolyse. Le pyruvate est ensuite métabolisé en AGCC tels que l'acétate (produit par la majorité des espèces dominantes du côlon comme *Bacteroides* et *Clostridium*), le propionate (synthétisé principalement par *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*), et le butyrate (produit par *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium*).

#### **2.2.2.2 Métabolisme des gaz**

L'hydrogène, produit majoritairement lors des processus fermentaires dans le côlon, est éliminé de plusieurs manières essentielles à l'efficacité de la fermentation. Il peut être excrété par les gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la majorité est transformée *in situ* par des bactéries hydrogénotrophes du microbiote colique (figure 16) (5,82). Il y a trois types principaux de transformations :

1. **En méthane** : Par les archées méthanogènes, présentes chez 30 à 50 % des adultes.
2. **En acétate** : Par les bactéries acétogènes.
3. **En sulfures** : Par les bactéries sulfatoréductrices, principalement du genre *Desulfovibrio*, avec un potentiel délétère pour les cellules du côlon.



**Figure 16 : Fermentation des sucres indigestes dans le colon(5)**

### 2.2.2.3 Métabolisme des protéines

La dégradation des protéines est moins significative quantitativement que celle des glucides, mais elle reste essentielle car les protéines constituent la principale source d'azote pour les bactéries intestinales(82). Certaines espèces bactériennes, comme celles des genres *Veillonella*, *Fusibacterium* et *Clostridium*, qui ne fermentent pas les glucides, utilisent même les acides aminés comme principale source d'énergie. Ce processus métabolique implique plusieurs espèces bactériennes aux activités complémentaires.

Les bactéries protéolytiques, telles que *Bactéroïdes*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, hydrolysent les protéines en petits peptides. Certaines bactéries peuvent assimiler ces peptides, libérant ainsi des acides aminés libres utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler directement les peptides. La fermentation des acides aminés implique diverses réactions d'oxydation et de réduction, la principale étant la voie réductrice de désamination, produisant des AGCC ainsi que de l'ammoniac(82).

D'autres composés tels que des phénols, des acides aminés, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés sont produits. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques et potentiellement toxiques, sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique avant d'être excrétés dans les urines. L'ammoniac est également absorbé et transporté vers le foie où il est converti en urée, puis éliminée par les voies urinaires.

## **Métabolisme des lipides**

Le métabolisme des lipides dans la lumière colique implique différents types de lipides. Ceux-ci comprennent les lipides non absorbés provenant de l'intestin grêle, les lipides issus de la desquamation des cellules de la paroi intestinale, ainsi que les lipides d'origine bactérienne. Les bactéries présentes dans le microbiote colique transforment ces acides gras par divers processus tels que l'hydrolyse, l'oxydation, la réduction et l'hydroxylation(82). Le cholestérol colique provient principalement de la bile (70 %) et dans une moindre mesure de l'alimentation (20 %) ainsi que de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10 %). Sous l'action du microbiote, il est converti en coprostanol, une substance non absorbée qui est excrétée dans les selles(82). Les acides biliaires, dérivés du cholestérol par le foie, subissent une conjugaison avec la glycine ou la taurine, ce qui les rend plus hydrophiles. La plupart des acides biliaires (95 %) suivent un cycle entéro-hépatique, impliquant une sécrétion dans la bile, une réabsorption dans l'iléon terminal, un retour au foie via le système porte, et une ré-excrétion dans la bile. Seul un faible pourcentage (5 %) des acides biliaires atteint le côlon, où ils subissent diverses transformations par les bactéries du microbiote, notamment la déconjugaison, l'oxydation, l'épimérisation et la 7-alpha-déshydroxylation, donnant ainsi lieu à des acides biliaires secondaires(82). Ces modifications, telles que la déconjugaison effectuée par des bactéries des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Clostridium*, rendent les acides biliaires plus hydrophobes et favorisent leur absorption passive. Les hormones stéroïdes et les xénobiotiques suivent des voies métaboliques similaires avec une conjugaison hépatique et une déconjugaison par le microbiote colique.

### **3 Les maladies inflammatoires Chroniques de l'intestin**

#### **3.1 Définitions et classification des MICI**

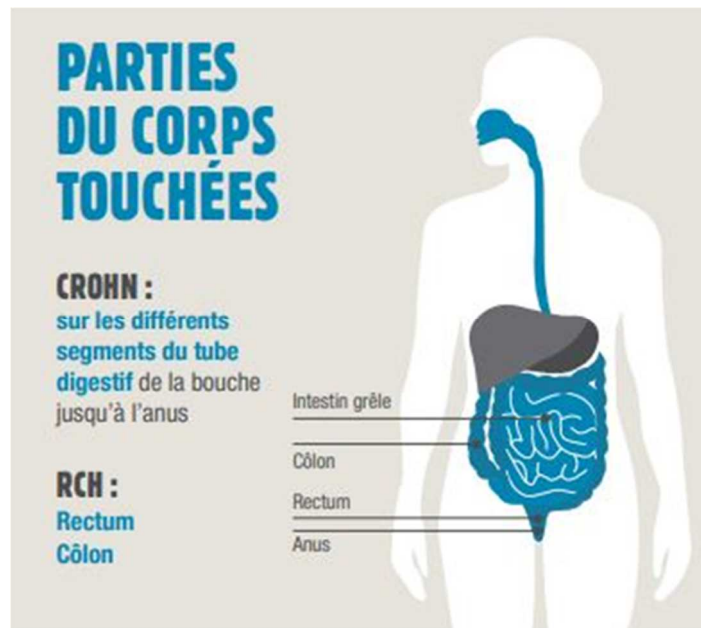
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent des affections idiopathiques marquées par une inflammation persistante de l'intestin. Ce groupe inclut principalement deux affections: la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH)(1). Bien que chacune présente des caractéristiques cliniques et pathologiques spécifiques, elles partagent également des points communs.

Les deux maladies se manifestent par une inflammation de la paroi d'une portion du tube digestif, résultant d'une dysrégulation du système immunitaire intestinal. Cette inflammation incontrôlée provoque des lésions des tissus et contribue à la nature chronique de ces maladies(1).

Les MICI se caractérisent par des poussées inflammatoires, dont la durée et la fréquence varient considérablement d'un patient à l'autre, alternant avec des périodes de rémission. Elles diffèrent notamment par la localisation et la nature de l'inflammation dans le tube digestif, les complications possibles, les facteurs de risque, les symptômes, ainsi que la réponse aux traitements.

Dans le cas de la MC, l'inflammation peut affecter l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus, bien qu'elle soit le plus souvent localisée au niveau de l'intestin, touchant fréquemment l'iléon terminal, avec ou sans atteinte colique(1,83) (Figure 17).

En revanche, la RCH affecte systématiquement la partie basse du rectum et remonte plus ou moins dans le côlon, sans jamais atteindre l'intestin grêle.



**Figure 17 : Les parties touchées par les MICI(83)**

Ces maladies évoluent par alternance entre des phases de poussées, marquées par des symptômes inflammatoires et digestifs, et des phases de rémission(1,83). D'autres symptômes peuvent également survenir, tels que des douleurs articulaires ou des manifestations cutanées. La rémission se définit par l'absence d'inflammation et la cicatrisation de la muqueuse intestinale. Avec un traitement adéquat, ces périodes de rémission peuvent durer plusieurs années(83).

La compréhension de la pathogénie des MICI reste incomplète à ce jour. Divers facteurs, notamment génétiques et environnementaux, comme l'altération de la flore bactérienne intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale, contribuent à un dérèglement de l'immunité intestinale, conduisant à des dommages gastro-intestinaux.

### **3.2 Épidémiologie et facteurs de risque**

#### **3.2.1 Épidémiologie**

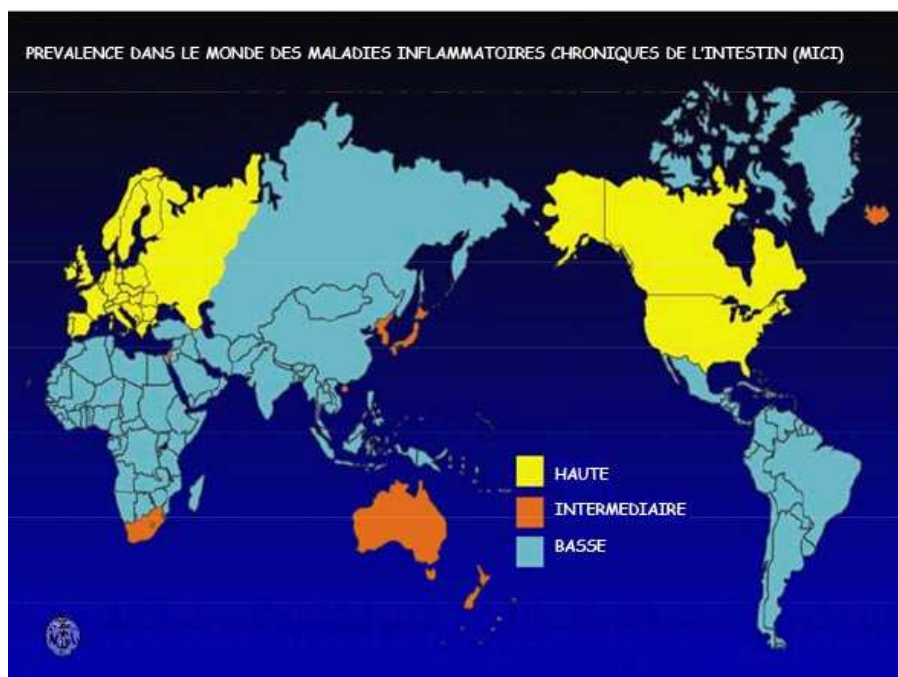
La distribution des MICI dans le monde n'est pas homogène, ces maladies étant plus fréquentes dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud (Figure 18) (84,85). Cette disparité suggère que des facteurs géographiques et ethniques, tels que l'ensoleillement, le degré d'industrialisation, ou la présence d'agents infectieux, pourraient influencer leur prévalence.

Par exemple, les populations d'origine européenne présentent un risque accru de développer ces maladies. Au sein de ce groupe, une incidence plus élevée a été observée chez les Juifs ashkénazes, ce qui indique une possible interaction entre les facteurs environnementaux et génétiques(86).

En terme de fréquence, en Europe, environ un million de personnes souffrent de la MC et 1,5 million de la RCH(84). En France, en 2015, 212 700 personnes étaient prises en charge pour une MICI, avec une prédominance pour la MC (60%) par rapport à la RCH (40%), et un taux de 55% de femmes parmi les patients. L'âge moyen des patients était de 48 ans. Entre 1988 et 2008, selon le registre EPIMAD, l'incidence de la MC a augmenté de 30%, notamment chez les adolescents, tandis que celle de la RCH est restée stable.

Concernant l'âge, les MICI touchent principalement les jeunes adultes, entre 20 et 30 ans pour la MC et entre 30 et 40 ans pour la RCH, avec un autre pic d'incidence entre 50 et 60 ans(1,84). Chez les jeunes adultes, la MC tend à être plus étendue que chez les personnes de plus de 60 ans au moment du diagnostic.

Enfin, le sexe joue également un rôle, la MC étant plus fréquente chez les femmes, surtout entre 20 et 40 ans, tandis que la RCH est plus souvent observée chez les hommes à partir de 30 ans(84).



**Figure 18 : Répartition des MICI dans le monde(85)**

### **3.2.2 Les facteurs de risques**

#### **3.2.2.1 Les facteurs génétiques**

Les MICI montrent une forte composante familiale. Le risque de développer une MICI est significativement plus élevé chez les personnes ayant des antécédents familiaux (entre 1 et 3 %), ce risque étant plus prononcé pour la maladie de Crohn (8 à 10 %) que pour la rectocolite

hémorragique (6 %)(87). En outre, la maladie tend à apparaître plus tôt chez les individus ayant une prédisposition génétique, bien que des facteurs environnementaux influencent également l'âge d'apparition.

Cependant, ces gènes n'expliquent qu'une petite partie (environ 30 %) de la prédisposition globale à ces maladies.

Des études sur des jumeaux ont également souligné cette composante génétique, montrant un taux de concordance de 20 à 50 % pour la MC chez les jumeaux monozygotes, contre 10 % chez les dizygotes, et de 13 à 19 % pour la RCH chez les jumeaux monozygotes, contre 0 à 5 % chez les dizygotes(88).

L'identification des gènes de susceptibilité a commencé avec la découverte du gène NOD2/CARD15 pour la MC, qui joue un rôle crucial dans la reconnaissance des bactéries via le motif muramyl-dipeptide, présent dans les parois bactériennes(87,89). Depuis cette découverte, des approches de gènes candidats et d'études pangénomiques ont permis d'identifier plus de 160 loci impliqués dans la prédisposition génétique aux MICI. Ces gènes sont impliqués dans diverses fonctions biologiques, incluant l'immunité, l'autophagie et l'intégrité de la barrière intestinale.

Le gène NOD2 produit une protéine agissant comme un récepteur capable de détecter des éléments présents dans la paroi des bactéries pathogènes et contribue à la réponse immunitaire contre les micro-organismes commensaux (88). Ce récepteur de reconnaissance de motifs PRR est localisé dans les cellules épithéliales de l'intestin ainsi que dans les monocytes, où il joue un rôle clé en déclenchant le processus d'autophagie de ces cellules (Figure 20) (87).

Toutefois, dans la **MC**, une mutation du gène **NOD2** compromet la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens, menant à une diminution de l'activation de la voie NF- $\kappa$ B et, par conséquent, à une réduction de la production des peptides antimicrobiens et des mucines protectrices (88).

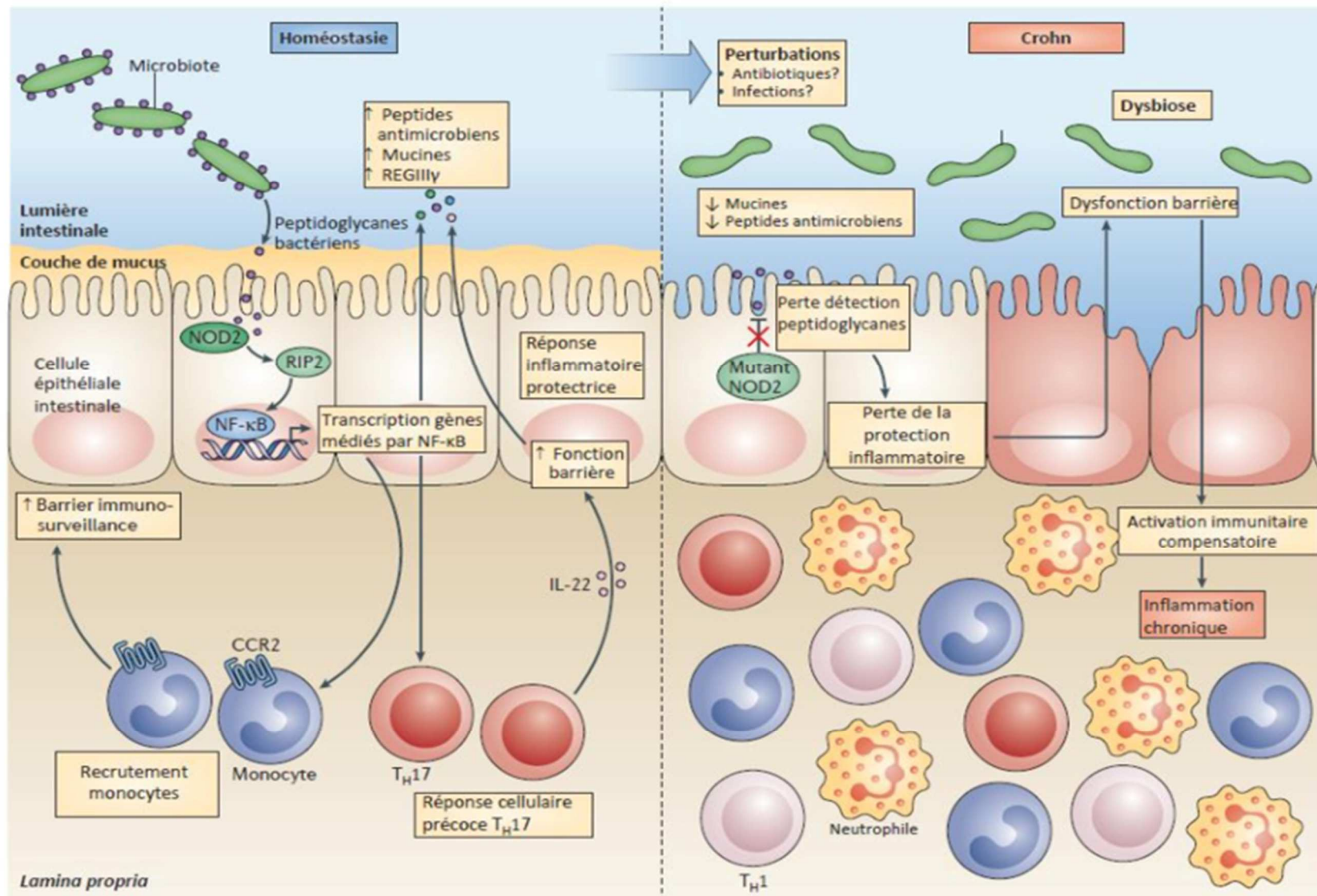


Figure 20 :Rôle de NOD2 dans l'homéostasie et la pathologie des MICI(87).

### **3.2.2.2 Les facteurs environnementaux**

Le rôle de l'environnement, et en particulier celui de la pollution (micro/nanoparticules ou de métaux lourds, tels que l'aluminium, ...), dans l'apparition des MICI est étayé par la montée rapide de leur incidence dans les pays en cours d'industrialisation et par leur prévalence plus élevée en Europe et en Amérique du Nord(1).

L'hygiène de vie, et en particulier le tabagisme, jouent un rôle dans le développement et l'évolution des MICI(90). Le tabac a des effets opposés sur la MC et la rectocolite hémorragique RCH. Pour la RCH, le risque de développer la maladie est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs, et la maladie tendrait à être moins sévère chez eux. Cet effet « bénéfique » semble lié à la nicotine, bien que les essais cliniques utilisant des patchs ou des lavements à base de nicotine n'aient pas donné de résultats concluants(90).

En revanche, pour la MC, le tabagisme double le risque de développer la maladie et en aggrave considérablement l'évolution(84). Les fumeurs atteints de MC présentent un nombre accru de poussées, une utilisation plus fréquente de traitements corticoïdes et immunosuppresseurs, un recours plus élevé à la chirurgie, ainsi qu'un taux plus élevé de récidives post-opératoires. Toutefois, l'arrêt du tabac s'avère bénéfique dès la première année de sevrage, réduisant le nombre de rechutes, le besoin de chirurgie et le recours aux traitements immunosuppresseurs(84).

L'alimentation pourrait également jouer un rôle dans l'apparition des MICI. Récemment, une équipe de l'Inserm a mis en évidence une corrélation entre l'exposition aux émulsifiants alimentaires présents dans les produits transformés et le risque d'inflammation intestinale chez les animaux(1). Ces émulsifiants pourraient encourager la prolifération de bactéries pro-inflammatoires au sein du microbiote intestinal et/ou altérer les fonctions de l'épithélium intestinal, notamment en influençant sa perméabilité.

### **3.2.2.3 Expositions aux antibiotiques**

L'utilisation des antibiotiques a été identifiée comme un facteur de risque majeur pour le développement des MICI, notamment la MC et la RCH (91). Des études épidémiologiques menées dans des pays comme la Suède et le Danemark, ont établi une association dose-dépendante entre l'exposition cumulative aux antibiotiques et l'apparition des MICI à l'âge adulte. Par exemple, une étude suédoise portant sur près de 24 000 cas et plus de 117 000

témoins a montré que l'utilisation répétée d'antibiotiques augmente significativement le risque de développer la MC et la RCH, avec un impact persistant jusqu'à neuf ans après l'exposition initiale (91).

Cette augmentation du risque est particulièrement marquée avec l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, tels que les fluoroquinolones, qui perturbent profondément le microbiote intestinal(91). Cette dysbiose, altère l'équilibre délicat des communautés microbiennes intestinales, conduisant à une dérégulation immunitaire et à une inflammation chronique. Des études menées en Corée du Sud ont également corroboré ces résultats, montrant que cet effet n'est pas limité à certaines ethnies ou régions géographiques(91). Ce risque est principalement observé chez les personnes âgées de plus de 40 ans, avec une exposition cumulée aux antibiotiques, en revanche, une étude a montré que l'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie est associée à un risque légèrement accru pour la MC, mais ce risque absolu est très faible (92).

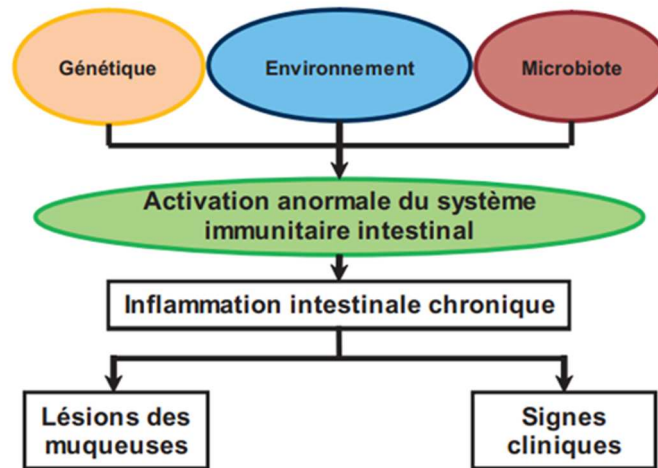
Cette perturbation microbienne peut non seulement déclencher la maladie chez des individus génétiquement prédisposés mais aussi accélérer l'évolution de la maladie chez ceux qui présentent déjà des signes préliminaires. Bien que l'association entre les antibiotiques et les MICI soit établie, les études ont soulevé des questions cruciales sans comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette association. Des études supplémentaires sont nécessaires, notamment des estimations de risque absolu et des recherches familiales ou jumelées, afin de mieux comprendre l'interaction complexe entre la génétique et les facteurs environnementaux.

### **3.2.3 Physiopathologie des MICI**

Au cours des dernières décennies, la compréhension de la physiopathologie de la MC et de la RCH a considérablement évolué(93). Il y a plus de 20 ans, ces maladies étaient principalement perçues comme des maladies auto-immunes typiques, où la pathologie était largement attribuée à une réponse des lymphocytes T. Ces maladies se caractérisent par une production excessive de cytokines pro-inflammatoires, une activation excessive des lymphocytes T effecteurs et un contrôle insuffisant de cette réponse par les lymphocytes T régulateurs(94).

À ce jour, l'origine des MICI reste inconnue. L'hypothèse étiologique actuelle suggère que ces maladies résultent d'une réponse inflammatoire et immunitaire anormale envers la flore

intestinale, réponse qui est déclenchée ou exacerbée par des facteurs environnementaux chez des personnes génétiquement prédisposées (Figure 19) (95,96).



**Figure 19 :** Représentation schématique de la physiopathologie des MICI(95)

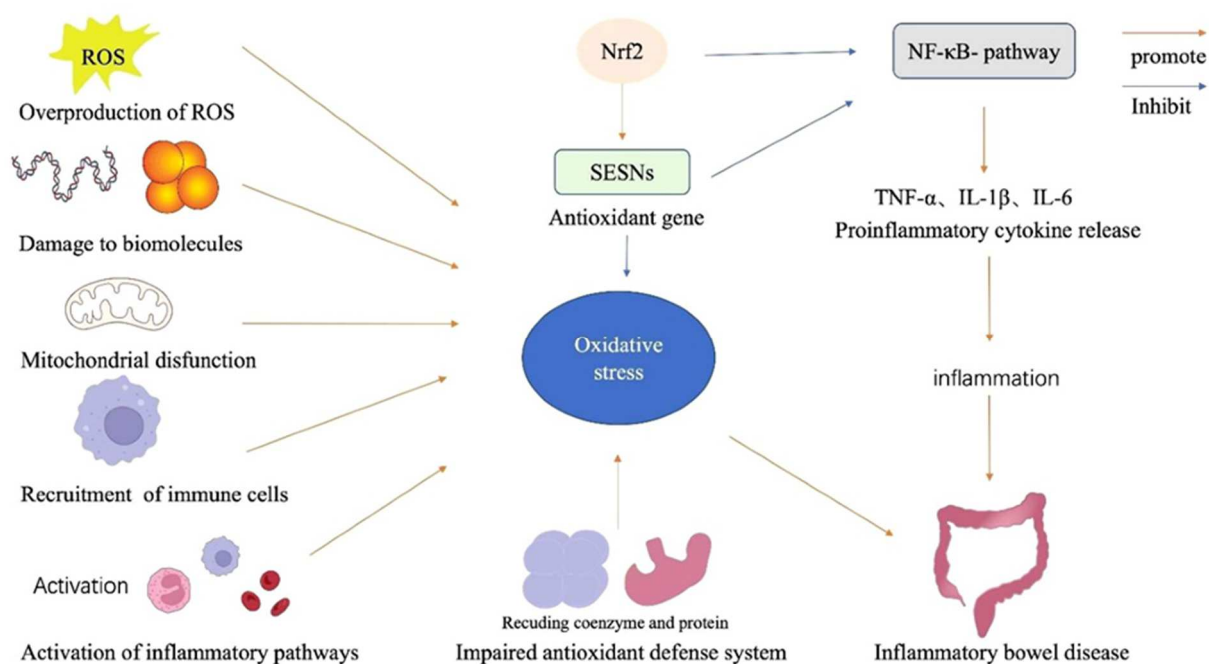
### **La dysbiose intestinale dans les MICI**

Les recherches ont montré que la composition du microbiote intestinal diffère considérablement entre les individus sains et ceux atteints de MICI(97). De plus, le microbiote intestinal est différent entre les patients atteints de RCH et ceux atteints de MC. Les patients atteints de MICI présentent souvent une réduction de la diversité microbienne et des changements dans les populations bactériennes spécifiques(97). Par exemple, des études ont révélé une diminution marquée de bactéries bénéfiques comme *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, et *Phascolarctobacterium*, qui jouent un rôle essentiel dans le maintien de la santé intestinale en produisant des AGCC, tels que le butyrate et l'acide propionate. L'absence ou la diminution de ces bactéries peut ainsi entraîner une réponse immunitaire excessive et une inflammation persistante, aggravant les symptômes des MICI.

Les MICI ne se limitent pas à des perturbations de la diversité bactérienne. Des modifications significatives ont également été observées dans la diversité des archées et des virus(98). De plus, une interaction complexe entre le bactériome et le mycobiome a été spécifiquement mise en évidence dans la maladie de Crohn, soulignant l'importance des communications croisées entre différents composants du microbiote intestinal.

### 3.2.3.1 Le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie des MICI

Le stress oxydatif joue un rôle central dans la pathogenèse des MICI(99). Ce phénomène résulte d'un déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme (Figure 21) (99). Différentes composantes interviennent telles que les dommages aux biomolécules, le dysfonctionnement mitochondrial, le recrutement de cellules immunitaires, l'altération du système de défense antioxydant et l'activation des voies inflammatoires. Ces perturbations conduisent à des dommages cellulaires sévères, favorisant l'inflammation chronique et la progression des MICI.



**Figure 21 : Composantes du mécanisme de stress oxydatif dans les MICI(99).**

#### 3.2.3.1.1 Surproduction de ROS et dommages aux biomolécules

Les ROS, comprenant des molécules comme le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, et le radical hydroxyle, sont produites en excès dans la muqueuse intestinale enflammée(100). Cette surproduction résulte principalement de l'activation excessive des cellules immunitaires (neutrophiles et macrophages), de la stimulation de la NADPH oxydase (NOX), et de la myéloperoxydase (MPO) (99).

Les ROS sont extrêmement réactives et provoquent des altérations des macromolécules biologiques :

**Dommmages à l'ADN** : L'oxydation des bases azotées (ex. : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine) entraîne des mutations et une instabilité génomique, contribuant à l'aggravation de l'inflammation(101).

**Peroxydation lipidique** : Les lipides membranaires sont dégradés en produits toxiques comme le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéanal (4-HNE), qui compromettent l'intégrité cellulaire et augmentent la perméabilité intestinale(102).

**Altération des protéines** : L'oxydation des protéines structurales et enzymatiques entraîne des dysfonctionnements cellulaires et une activation incontrôlée des voies inflammatoires(102).

### **3.2.3.1.2 Dysfonctionnement mitochondrial et amplification du stress oxydatif**

Les mitochondries, organites essentiels à la production d'ATP, sont particulièrement vulnérables au stress oxydatif(103).

Le cercle vicieux du stress oxydatif mitochondrial s'explique par(103) :

- Une production excessive de ROS entraînant des dommages aux protéines mitochondriales et aux lipides.
- Une altération de la perméabilité mitochondriale, favorisant la libération de signaux pro-inflammatoires.
- Une incapacité des mitochondries à neutraliser efficacement les ROS, aggravant la réponse inflammatoire intestinale.

### **Recrutement des cellules immunitaires et inflammation intestinale**

L'accumulation de ROS active les cellules immunitaires, favorisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL6 et l'IL1 $\beta$ (99).

**Activation des neutrophiles** : En réponse au stress oxydatif, les neutrophiles s'infiltrant massivement dans la muqueuse intestinale et libèrent des enzymes oxydatives comme la MPO, amplifiant la production de ROS et de dérivés chlorés toxiques(47).

**Activation des macrophages** : Les macrophages en état de stress oxydatif sécrètent des médiateurs pro-inflammatoires et favorisent un environnement délétère pour l'épithélium intestinal(99).

**Dysfonctionnement des cellules épithéliales** : La destruction des jonctions serrées et l'augmentation de la perméabilité intestinale facilitent l'intrusion de bactéries pathogènes, entraînant une activation continue du système immunitaire(99) (103).

### **3.2.3.1.3 Altération du système de défense antioxydant**

En conditions normales, l'organisme dispose de systèmes de défense pour neutraliser les ROS et limiter les dommages oxydatifs(104). Dans les MICI, ces systèmes sont altérés, rendant les cellules intestinales plus vulnérables au stress oxydatif.

Les principaux mécanismes de défense comprennent :

**Les enzymes antioxydantes** : La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) sont significativement diminuées dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, réduisant leur capacité à neutraliser les ROS(104).

**Le glutathion (GSH)** : Ce tripeptide joue un rôle clé dans la protection cellulaire. Une diminution des niveaux de GSH a été observée dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, ce qui accentue les dommages oxydatifs(104).

**Le facteur de transcription Nrf2** : Ce régulateur majeur du stress oxydatif est sous-exprimé dans les MICI, limitant l'expression des gènes codant pour les défenses antioxydantes(104).

### **3.2.3.1.4 Activation des voies inflammatoires par le stress oxydatif**

Les ROS agissent comme des messagers intracellulaires activant plusieurs voies de signalisation pro-inflammatoires :

**NF-κB**: Cette voie est essentielle dans la réponse inflammatoire. Les ROS induisent l'activation de NF-κB, entraînant une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL6, IL-1β) et de molécules d'adhésion favorisant l'infiltration des cellules immunitaires(99).

**JAK/STAT** : L'activation de cette voie par les ROS contribue à la différenciation des cellules T pro-inflammatoires et à la production de cytokines inflammatoires(99).

**MAPK** : Cette voie régule les réponses cellulaires au stress et favorise l'amplification de l'inflammation intestinale en réponse aux ROS(99).

### 3.2.3.1.5 Bactéries intestinales associées au MICI

Dans les MICI, une altération significative du bactériome (les bactériomes contiennent des cellules spécialisées, appelées bactériocytes, qui fournissent des nutriments et un abri aux bactéries tout en protégeant l'hôte) humain a été observée (tableau II) (105). Parmi les espèces bactériennes fréquemment associées à ces maladies, on retrouve *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Ruminococcus gnavus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, et *Roseburia* (Figure 22) (105).

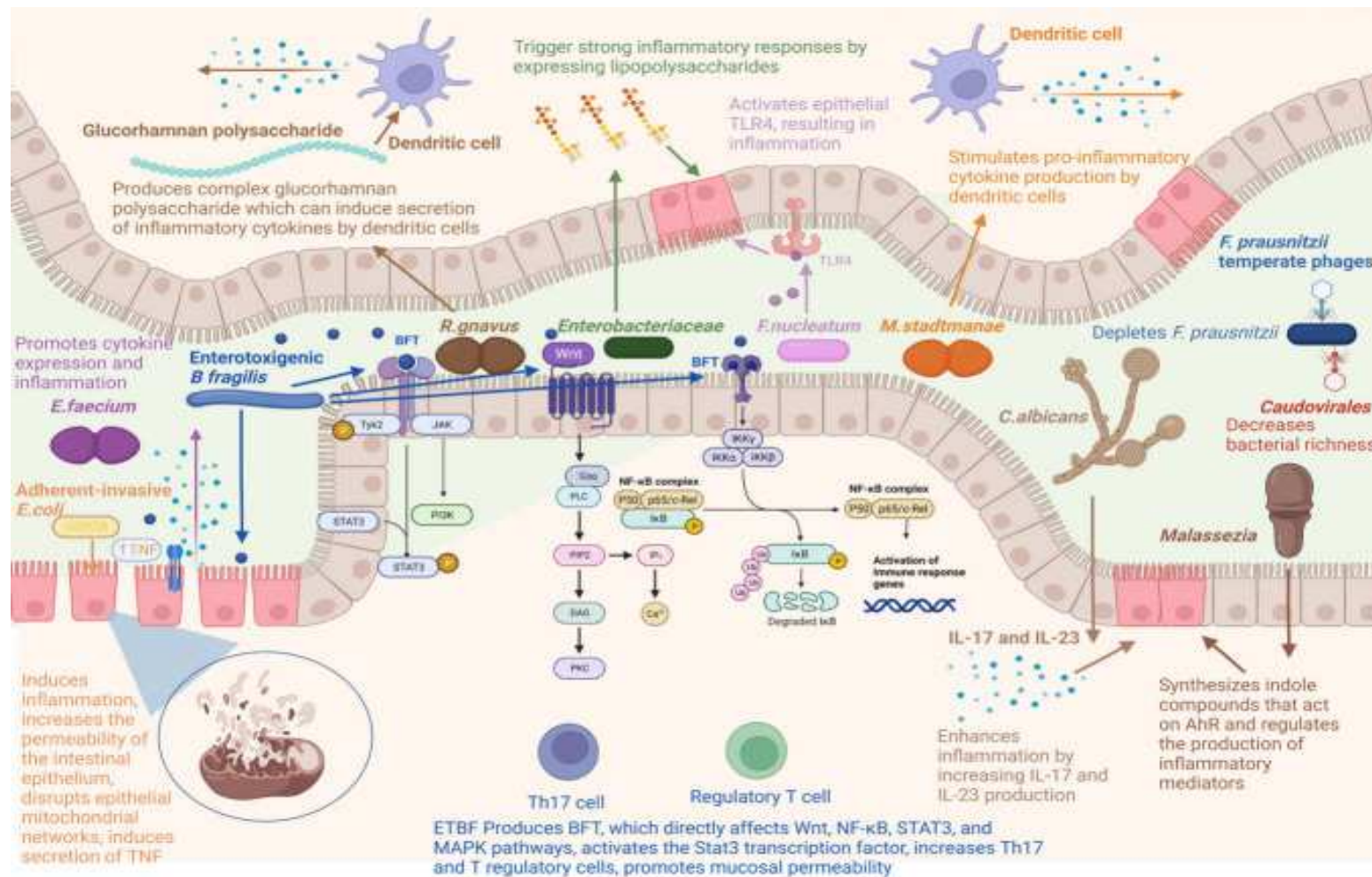
Tableau II : Bactéries intestinales présumées associées aux MICI et mécanisme potentiel.

| Affiliation taxonomique                                             | Micro-organisme                                 | Mécanisme potentiel                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Augmentation</b> dans les<br><b>MICI</b><br><br><b>Bactéries</b> | <i>Escherichia coli</i> adhérent-invasif (AIEC) | Induit une inflammation, augmente la perméabilité de l'épithélium intestinal, perturbe les réseaux mitochondriaux épithéliaux, induit la sécrétion de TNF                                          |
|                                                                     | <i>Enterococcus faecium</i>                     | Favorise l'expression des cytokines et l'inflammation                                                                                                                                              |
|                                                                     | <i>Bacteriodes fragilis</i> entérotoxigène      | Produit du BFT, qui affecte directement les voies Wnt, NF-KB, STAT3 et MAPK, active le facteur de transcription Stat3, augmente les cellules TH17 et Treg, favorise la perméabilité des muqueuses. |
|                                                                     | <i>Ruminococcus gnavus</i>                      | Produit un polysaccharide complexe de glucorhamnan qui peut induire la sécrétion de cytokines inflammatoires par les cellules dendritiques                                                         |

|                                                                   |                                                                     |                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Entérobactéries                                                     | Déclenche de fortes réponses inflammatoires en exprimant des LPS                                                                                                                                   |
|                                                                   | <i>Fusobacterium nucleatum</i>                                      | Active le TLR4 épithélial, entraînant une inflammation.                                                                                                                                            |
| <b>Archées</b>                                                    | <i>Methanibrevibacter stadtmanae</i>                                | Stimule la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques.                                                                                                               |
| <b>Champignons</b>                                                | <i>Candida albicans</i>                                             | Améliore l'inflammation en augmentant la production d'IL17 et d'IL23.                                                                                                                              |
|                                                                   | <i>Malassezia</i>                                                   | Synthétise des composés indoliques qui agissent sur AhR et régulent la production des médiateurs inflammatoires                                                                                    |
| <b>Virus</b>                                                      | Phages tempérés de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>              | Epuise <i>F. prausnitzii</i>                                                                                                                                                                       |
|                                                                   | Caudovirales                                                        | Diminue la richesse bactérienne                                                                                                                                                                    |
| <b>Diminution</b> dans les<br><b>MICI</b><br><br><b>Bactéries</b> | ↓ <i>F. prausnitzii</i>                                             | Produit du butyrate, inhibe la voie NF-κB, maintient l'équilibre des cellules TH17/Treg, stimule la production de cytokines anti-inflammatoires, inhibe la production de cytokines inflammatoires. |
|                                                                   | ↓ <i>B. fragilis</i> non toxigène                                   | Induit les effets anti inflammatoires des Treg, dirige le développement des cellules T CD4 <sup>+</sup>                                                                                            |
|                                                                   | ↓ <i>Roseburia</i> ( <i>R. hominis</i> , ↓ <i>R. intestinalis</i> ) | Convertit l'acétate en butyrate, a un effet anti-inflammatoire.                                                                                                                                    |
|                                                                   | ↓ <i>Clostridium</i>                                                | Produit du butyrate qui a un effet anti-inflammatoire                                                                                                                                              |
| <b>Archées</b>                                                    | ↓ <i>Méthanobrevibacter smithii</i>                                 | Dirige la fermentation médiée par <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> des fructanes alimentaires en acétate.                                                                                       |

|                    |                                   |                                                                                                                                                                     |
|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Champignons</b> | ↓ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Empêche l'adhésion d' <i>E.coli</i> adhérent-invasif à la muqueuse intestinale enflammée, empêche la transformation de <i>C.albicans</i> en forme hyphale invasive. |
|                    | ↓ <i>Saccharomyces boulardii</i>  | Présente des effets anti-inflammatoires et une protection contre les agressions des pathogènes intestinaux.                                                         |

**TNF**, facteur de nécrose tumorale ; **BFT**, toxine de *B. fragilis* ; **Treg**, T régulateur ; **TLR4**, récepteur de type Toll 4 ; **IL**, interleukine ; **AhR**, récepteur d'hydrocarbures aryles



**Figure 22** : Bactéries impliquées dans les MICI et leurs mécanismes moléculaires. *B. fragilis*, *Bacteroides fragilis* ; *E. faecium*, *Enterococcus faecium* ; *E. coli*, *Escherichia coli* ; *F. nucléatum*, *Fusobacterium nucléatum* ; *F. prausnitzii*, *Faecalibacterium prausnitzii* ; *M. stadtmanae*, *Methanosphaera stadtmanae* ; *R. gnavus*, *Ruminococcus gnavus* ; **PLC**, phospholipase C ; **DAG**, diacylglycérol ; **PKC**, protéine kinase C(105).

### **1. *Escherchia coli***

*E. coli*, une bactérie anaérobie facultative Gram-négative, est un habitant normal de l'intestin humain. Chez les patients atteints de MICI, une augmentation éventuelle des *E. coli* adhérent-invasif (AIEC) a été observée, capables d'adhérer à la muqueuse intestinale, de traverser l'épithélium, d'induire une inflammation et d'augmenter sa perméabilité(106). Les AIEC perturbent les réseaux mitochondriaux épithéliaux et modifient l'expression génique, contribuant à cette perméabilité. Ils survivent et se répliquent dans les macrophages, favorisant la sécrétion de TNF et donc l'inflammation(107).

### **2. *Bacteroides fragilis***

*Bacteroides fragilis* est une bactérie anaérobie Gram-négative commensale, mais aussi un pathogène opportuniste impliqué dans les MICI(108). Les souches entérotoxigènes (ETBF) expriment la toxine BFT, responsable de la diarrhée et des MICI, tandis que les souches non toxigènes (NTBF) ont des effets potentiellement anti-inflammatoires(109). La BFT active des voies pro-inflammatoires (Wnt, NF- $\kappa$ B, STAT3, MAPK), favorise les cellules Th17 et Treg, augmente la perméabilité intestinale, génère des ROS et cause des dommages à l'ADN. Une corrélation entre *B. fragilis* et des taux accrus de cytokines inflammatoires a été démontrée, bien que le NTBF puisse aussi moduler les réponses immunitaires.

### **3. *Ruminococcus gnavus***

*Ruminococcus gnavus* est une bactérie anaérobie stricte, à Gram positif, appartenant à la flore intestinale humaine normale. Cependant, une augmentation significative de son abondance a été corrélée aux MICI(110). En effet, il a été démontré que *R. gnavus* pouvait représenter jusqu'à 69 % des bactéries chez les patients souffrant de formes sévères de maladie de Crohn(110). Cette bactérie produit un polysaccharide complexe appelé glucorhamnane, capable de stimuler les cellules dendritiques et d'induire la libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- $\alpha$ , contribuant ainsi à l'inflammation intestinale.

### **4. *Faecalibacterium prausnitzii***

*Faecalibacterium prausnitzii*, une des principales bactéries productrices de butyrate du tractus gastro-intestinal. Une diminution significative de son abondance a été observée chez les patients atteints de MICI(111). Il a été montré que les patients atteints de RCH présentaient une colonisation insuffisante par *F. prausnitzii* et que son maintien était essentiel pour la rémission

clinique. De plus, une faible abondance de cette bactérie a été associée à des récives de la MC iléale après chirurgie.

*F. prausnitzii* exerce des effets anti-inflammatoires notables, notamment en inhibant la voie NF- $\kappa$ B dans les cellules épithéliales intestinales (112). Elle contribue également à l'équilibre immunitaire en produisant du butyrate, essentiel pour maintenir une balance entre les lymphocytes Th17 et Treg(113). En outre, cette bactérie stimule la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l' IL10, tout en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL12 et l'interféron- $\gamma$ , jouant ainsi un rôle clé dans le contrôle de l'inflammation intestinale.

## 5. Roseburia

Le genre *Roseburia* regroupe des bactéries anaérobies, Gram-positives, en forme de bâtonnets, connues pour leur rôle dans la production de butyrate dans le côlon humain. Une diminution de l'abondance des espèces de *Roseburia* a été associée à la survenue des MICI(113). Parmi ces espèces, *Roseburia intestinalis* est capable de convertir l'acétate en butyrate et possède des propriétés anti-inflammatoires. De plus, il a été démontré que les patients présentant un risque génétique élevé de développer des MICI présentent une réduction significative des espèces de *Roseburia*.

### 3.2.3.1.6 Champignons associés aux MICI

Les champignons, bien que ne constituant qu'environ 0,1 % du microbiote intestinal, jouent un rôle important dans les MICI. Des altérations significatives du mycobiome, notamment une diminution de la diversité fongique, ont été observées chez les patients atteints de MICI(114). Une augmentation du ratio *Basidiomycota*/*Ascomycota* a été constatée, accompagnée d'une abondance accrue de *Candida*, *Malasseziales* et *Filobasidiaceae*, et d'une réduction des genres *Saccharomyces*, *Penicillium* et *Kluyveromyces*. *Candida albicans*, en particulier, est associé à une inflammation renforcée via la surproduction des cytokines pro-inflammatoires IL17 et IL23.

En revanche, une diminution de *Saccharomyces cerevisiae* est corrélée aux MICI(115). Ce champignon pourrait jouer un rôle protecteur en empêchant l'adhésion d'*Escherichia colis* invasifs à la muqueuse inflammée et en inhibant la transformation invasive de *C. albicans*. De même, *Saccharomyces boulardii* présente des effets anti-inflammatoires et offre une protection contre les pathogènes intestinaux.

Enfin, l'abondance de *Malassezia*, notamment *Malassezia restricta*, est accrue chez les patients atteints de MICI(114). Ces champignons produisent des composés indoliques qui agissent sur le récepteur des AhR et modulent la production de médiateurs inflammatoires, soulignant leur rôle potentiel dans la régulation des réponses immunitaires intestinales.

#### **3.2.3.1.7 Virus associés au MICI**

Le virome intestinal humain, composé principalement de bactériophages et de virus eucaryotes, joue un rôle dans les MICI. Dans ces pathologies, des altérations du virome, notamment une diversité accrue des virus, ont été observées, contrastant avec la diminution de la diversité bactérienne(105). Une augmentation des phages de la famille *Caudovirales* a été particulièrement associée à la RCH et à la MC, contribuant potentiellement à la dysbiose bactérienne et à une réduction de la richesse bactérienne(116)

Les études montrent également une hausse significative des populations de phages dans les biopsies intestinales des patients atteints de MICI(117). Certains bactériophages, tels que ceux infectant les bactéries des ordres *Alteromonadales* et *Clostridiales*, ainsi que des phages tempérés de *Faecalibacterium prausnitzii*, sont enrichis dans les MICI, ce qui pourrait aggraver la colite en réduisant les populations bactériennes bénéfiques. À l'inverse, d'autres phages, comme ceux ciblant AIEC (*Escherichia coli* adhérent-invasif), peuvent diminuer l'inflammation intestinale dans certains contextes(117).

En outre, des virus eucaryotes, tels que les familles *Pneumoviridae*, *Hepadnaviridae*, et *Herpesviridae*, sont enrichis chez les patients atteints de MICI et pourraient également déclencher des réponses inflammatoires(118). Par exemple, des études sur des souris ont montré que des norovirus peuvent induire des pathologies intestinales en présence de prédispositions génétiques comme la mutation du gène Atg16L1 ou en absence d'IL10(118).

Ces données mettent en lumière l'interaction complexe entre le virome intestinal, la dysbiose bactérienne, et les réponses immunitaires, soulignant leur rôle potentiel dans la pathogenèse des MICI.

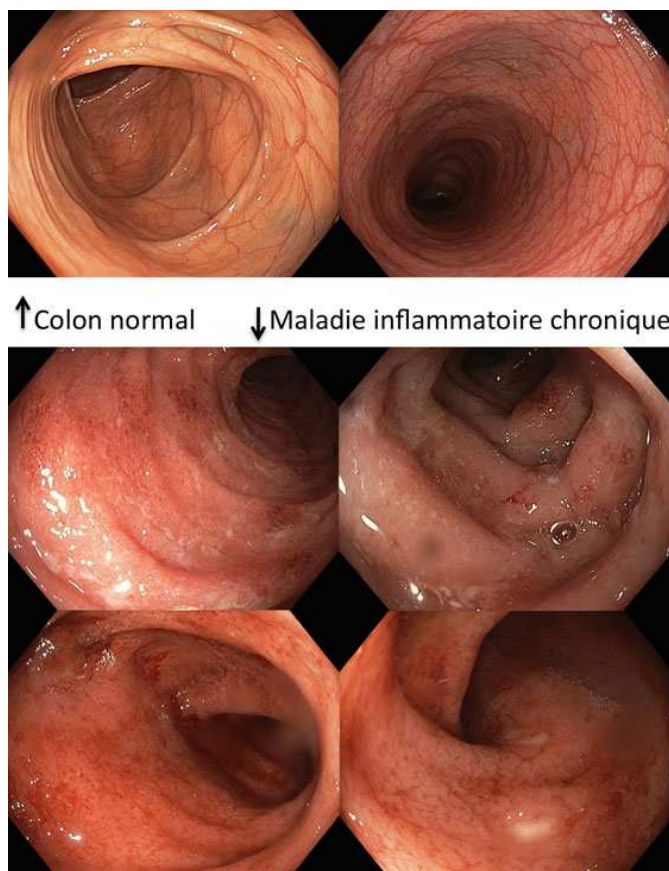
#### **3.2.4 Diagnostic des MICI**

Le diagnostic des MICI repose sur une approche intégrative, en l'absence de marqueurs spécifiques. Il nécessite une combinaison d'éléments, notamment les manifestations cliniques,

les examens d'imagerie, les analyses biologiques et les observations issues de l'endoscopie (119).

Lorsqu'une MICI est suspectée, un bilan biologique est d'abord effectué. Ce dernier évalue le syndrome inflammatoire en mesurant la CRP (protéine C-réactive) dans le sang et la calprotectine dans les selles(119). La calprotectine, présente dans les selles en cas d'inflammation intestinale sévère, résulte de la destruction de l'épithélium intestinal, permettant le passage de cette protéine à travers la paroi. Bien que son augmentation ne soit pas spécifique aux MICI, elle aide à différencier ces maladies des troubles fonctionnels intestinaux. Elle est également utile pour le suivi de la maladie et l'évaluation de l'efficacité du traitement.

Le diagnostic repose principalement sur l'endoscopie digestive, qui permet d'examiner la muqueuse intestinale, d'identifier les lésions et de réaliser des biopsies (Figure 23) (120,121). Une sonde équipée d'une caméra est insérée dans le tube digestif, et cet examen peut être complété par une entéro-IRM ou une vidéocapsule pour visualiser des zones, comme l'intestin grêle, difficilement accessibles par endoscopie.



**Figure 23 :** Vues endoscopiques d'un colon normal (en haut de l'image) et d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (en bas de l'image)(121)

Dans la rectocolite hémorragique, l'inflammation est limitée au rectum et au côlon, se manifestant par une atteinte continue, une muqueuse rouge, fragile, suintant facilement, avec des ulcérations et du pus(122). En revanche, la maladie de Crohn présente une atteinte discontinue, avec des segments alternants entre muqueuse saine et malade. Des sténoses ou fistules, notamment dans la région ano-périnéale, peuvent également être observées, et toutes les parties du tube digestif peuvent être touchées.

### **3.2.5 Les complications des MICI**

#### **3.2.5.1 Les complications de la maladie de Crohn**

La maladie de Crohn peut entraîner une variété de complications graves, souvent invalidantes, nécessitant une prise en charge médicale immédiate et parfois une hospitalisation(123).

#### **Colite aiguë grave :**

Cette complication se caractérise par des symptômes sévères : des diarrhées sanglantes fréquentes (plus de six fois par jour), accompagnées d'anémie, d'amaigrissement, et de fièvre(123). La colite aiguë peut provoquer une dilatation du côlon (mégacôlon toxique), entraînant douleurs abdominales, ballonnements et fièvre, et augmentant le risque de perforation intestinale et de péritonite. Cette situation peut également être associée à des hémorragies importantes, mettant en jeu le pronostic vital du patient, et justifie une hospitalisation en urgence.

#### **Sténoses intestinales**

Avec le temps, l'inflammation chronique peut épaissir les parois intestinales, rétrécissant leur diamètre (sténoses)(124). Ces rétrécissements peuvent perturber le transit intestinal, provoquant des obstructions partielles ou complètes (sub-occlusions ou occlusions). Les symptômes incluent des ballonnements, des crampes abdominales intenses, une constipation sévère, des nausées et des vomissements, parfois accompagnés de fièvre. Une occlusion complète nécessite une intervention chirurgicale d'urgence.

#### **Perforations intestinales**

Chez les patients souffrant de formes sévères, les parois fragiles de l'intestin peuvent se fissurer ou se rompre, provoquant une perforation(123). Cela peut entraîner une péritonite (infection généralisée de l'abdomen) ou la formation d'abcès locaux, nécessitant une intervention chirurgicale immédiate.

### **Fistules**

La maladie de Crohn peut engendrer des fistules, des passages anormaux entre le tube digestif et d'autres structures comme la vessie, la peau, ou même le vagin(125). Ces fistules sont souvent douloureuses et exposent à des infections récurrentes. Les fistules ano-périnéales sont fréquentes et difficiles à traiter, nécessitant des soins spécialisés.

### **Dénutrition et carences**

La malabsorption des nutriments, particulièrement chez les patients atteints au niveau de l'iléon, peut provoquer des carences en vitamines (notamment B12 et D) et en minéraux(126). Cela justifie des bilans réguliers et une supplémentation adaptée.

### **Risque de cancer du côlon**

Les patients atteints de la maladie de Crohn touchant le gros intestin présentent un risque accru (éventuelle prévalence de 57/7344 patients (127)) de développer un cancer colorectal après plusieurs années de maladie. Une surveillance régulière par coloscopie est donc indispensable chez ces patients après huit ans d'évolution.

### **Troubles des voies biliaires**

Dans certains cas, la maladie de Crohn peut entraîner une inflammation des voies biliaires (cholangite sclérosante primitive), augmentant le risque de cancer des voies biliaires ou du côlon(123) .

#### **3.2.5.2 Les complications de la rectocolite hémorragique**

Bien que la rectocolite hémorragique (RCH) soit rarement une maladie grave, certaines de ses complications peuvent l'être et nécessitent une surveillance régulière, surtout chez les patients atteints depuis plusieurs années.

#### **Colite aiguë grave**

Cette complication se caractérise par des symptômes sévères, tels que des selles sanglantes répétées (plus de six fois par jour), de l'anémie (se traduisant généralement par une pâleur de la peau), un amaigrissement notable et de la fièvre(128). Elle peut entraîner une dilatation importante du côlon (mégacôlon toxique), provoquant des douleurs abdominales, des ballonnements et une fièvre élevée. Cette dilatation augmente le risque de perforation du côlon et de péritonite, une infection de la cavité abdominale. De plus, des saignements massifs

peuvent survenir, bien que cette forme de colite aiguë grave reste rare, touchant moins de 2 % des patients atteints de RCH.

### **Risque accru de cancer du côlon**

Les patients souffrant de rectocolite hémorragique depuis plus de 10 ans présentent un risque plus élevé (prévalence < 1% décrite (127)) de développer un cancer du côlon, particulièrement si les lésions affectent des zones au-delà du côlon sigmoïde(128) (partie du côlon proche du rectum). Cependant, l'introduction de nouveaux traitements d'entretien pour la RCH semble avoir réduit ce risque ces dernières années. Malgré cela, un dépistage systématique par coloscopie est recommandé chez les patients ayant la maladie depuis plus de 10 ans, afin de détecter précocement toute lésion cancéreuse éventuelle.

### **Troubles des voies biliaires**

Chez certains patients, la rectocolite hémorragique peut se compliquer d'une cholangite sclérosante primitive, une inflammation et un épaissement des canaux biliaires, qui transportent la bile du foie vers l'intestin grêle(129). Cette affection augmente le risque de développer un cancer des voies biliaires ou du côlon, rendant une surveillance attentive de ces troubles indispensable.

### **Fissures anales**

Les personnes atteintes de rectocolite hémorragique peuvent parfois développer des fissures anales, des plaies douloureuses au niveau de l'anus(128). Ces fissures peuvent être liées à l'inflammation chronique du côlon et à des épisodes de diarrhée sévère. Elles nécessitent souvent des soins spécifiques pour éviter les infections et soulager la douleur.

Chaque complication requiert une approche thérapeutique adaptée, incluant parfois des interventions chirurgicales, une surveillance rapprochée, et des traitements spécifiques pour limiter les risques et améliorer la qualité de vie des patients.

## **4 Approche thérapeutique conventionnelle dans le traitement des MICI**

Le traitement des MICI repose sur cinq classes principales de médicaments(130) : **les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les biothérapies et les antibiotiques**. Bien que tous aient prouvé leur efficacité dans des indications spécifiques, leur réponse varie d'un patient à l'autre.

L'objectif principal des traitements est d'obtenir une rémission profonde, définie par :

- Une rémission clinique (disparition des symptômes).
- Une rémission endoscopique (cicatrisation muqueuse visible).
- Une rémission biologique (normalisation des marqueurs inflammatoires tels que la CRP ou la calprotectine fécale).

#### **4.1 Les salicylés**

Le traitement par salicylés est principalement basé sur la sulfasalazine, bien que son utilisation soit désormais limitée en raison des effets secondaires, notamment des troubles digestifs et des réactions allergiques(131). Ainsi, des dérivés plus récents, tels que la mésalazine et l'olsalazine, sont privilégiés. Ces médicaments, appelés dérivés « 5-ASA », sont surtout efficaces dans le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) et, bien que leur utilisation dans la maladie de Crohn soit désormais restreinte (130). Ils se présentent sous différentes formes : comprimés, granulés, lavements ou suppositoires. Leur tolérance est généralement bonne, et une surveillance biologique tous les six mois est recommandée pour garantir l'absence d'effets indésirables.

#### **4.2 Les corticoïdes**

Les corticoïdes, bien que souvent nécessaires pour contrôler les symptômes lors des poussées, sont redoutés en raison de leurs effets secondaires, comme la prise de poids, les troubles hormonaux, l'élévation de la tension artérielle, et les risques osseux(132). Cependant, leur utilisation peut être optimisée avec des conseils diététiques et une surveillance régulière. Actuellement, les traitements à long terme sont évités, et les corticoïdes sont prescrits pour des périodes limitées. Une surveillance médicale est essentielle, et en cas de traitement prolongé, la prévention de l'ostéoporose induite par les corticoïdes est souvent nécessaire.

Deux classes de corticoïdes sont utilisées dans les MICI :

- ✓ Les corticoïdes classiques
- ✓ Les corticoïdes qui ont essentiellement une action locale intestinale.

#### **Les corticoïdes classiques**

Les corticoïdes classiques sont principalement utilisés pour traiter les poussées modérées à sévères des MICI(132). Ils sont généralement administrés par voie orale, à fortes doses au début, pour contrôler rapidement les symptômes. La posologie est ensuite réduite progressivement, étape par étape, sur quelques semaines, dans un processus appelé "sevrage".

#### **Avantages des corticoïdes classiques**

Les corticoïdes classiques sont extrêmement efficaces pour réduire rapidement l'inflammation lors des poussées modérées à sévères, quel que soit l'endroit du tube digestif affecté(133). Leur efficacité est particulièrement rapide, ce qui en fait le traitement de choix dans ces situations.

### **Inconvénients des corticoïdes classiques**

Bien que très efficaces, les corticoïdes classiques peuvent provoquer des effets secondaires, principalement lorsqu'ils sont administrés à fortes doses ou sur une période prolongée(132). Lors d'un traitement à court terme (quelques semaines), des effets tels que la prise de poids, un gonflement du visage, de l'excitation avec insomnie, et de l'acné peuvent se produire, mais ces symptômes disparaissent après l'arrêt du traitement.

En cas d'utilisation prolongée, des effets secondaires plus importants peuvent apparaître, comme des vergetures, une augmentation de la pilosité, ou une atrophie musculaire. De plus, les corticoïdes peuvent déstabiliser un diabète existant, augmenter la tension artérielle, et affaiblir le système immunitaire, rendant l'organisme plus vulnérable aux infections. À long terme, les corticoïdes peuvent aussi entraîner une déminéralisation osseuse(132).

Enfin, les corticoïdes peuvent perturber le fonctionnement des glandes surrénales, qui deviennent moins actives pendant le traitement. À l'arrêt du traitement, des tests peuvent être nécessaires pour vérifier qu'elles reprennent correctement leur fonction.

Un autre défi du traitement par corticoïdes est la corticodépendance, où les symptômes réapparaissent dès que les doses sont réduites, rendant difficile l'arrêt du médicament.

### **Précautions à prendre**

Les corticoïdes doivent être pris de préférence le matin, en une seule prise, afin de ne pas perturber le sommeil(132). Il est important de ne jamais arrêter brusquement un traitement par corticoïdes, car cela peut provoquer une rechute et un risque d'insuffisance surrénalienne.

Pour limiter la prise de poids et le gonflement, il n'est pas nécessaire de suivre un régime sans sel. Il suffit de contrôler sa consommation alimentaire en évitant les graisses et les suceries.

En cas de traitement prolongé, il est recommandé de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D pour prévenir la déminéralisation osseuse. Les vaccins vivants, tels que ceux contre la rubéole ou la rougeole, doivent être évités pendant ce traitement.

Il est essentiel d'informer tous les professionnels de santé de la prise de corticoïdes, en particulier avant toute intervention chirurgicale.

Corticoïdes classiques utilisés dans les MICI : Cortancyl<sup>®</sup>, Solupred<sup>®</sup>

### **Corticoïdes à action intestinale locale**

#### **Utilisation et administration**

Les corticoïdes à action locale sont utilisés pour traiter les poussées modérées de la maladie de Crohn, principalement au niveau de l'extrémité de l'intestin grêle ou de la partie initiale du côlon (région iléocolique droite)(132). Dans les formes limitées de MICI, touchant le rectum ou la partie terminale du côlon, ces corticoïdes peuvent être appliqués localement sous forme de lavements, mousse rectale ou suppositoires, qui libèrent le médicament directement sur la muqueuse intestinale affectée. Le traitement doit être interrompu progressivement pour éviter des effets secondaires.

#### **Avantages**

Ces corticoïdes sont principalement actifs au niveau de l'intestin et passent peu dans la circulation sanguine, ce qui réduit les risques d'effets indésirables(134). Ils sont donc généralement mieux tolérés que les corticoïdes classiques, même lors de traitements prolongés. Les effets secondaires sont également moins fréquents, environ deux fois moins que pour les corticoïdes classiques.

#### **Inconvénients**

Ils ne conviennent pas à toutes les formes MICI. Leur utilisation est limitée aux poussées modérées de la maladie de Crohn, spécifiquement lorsqu'elles affectent la région iléo-colique droite(134).

Corticoïdes à action locale utilisée dans les MICI : Budesonide : Entocort<sup>®</sup>, Mikicort<sup>®</sup>

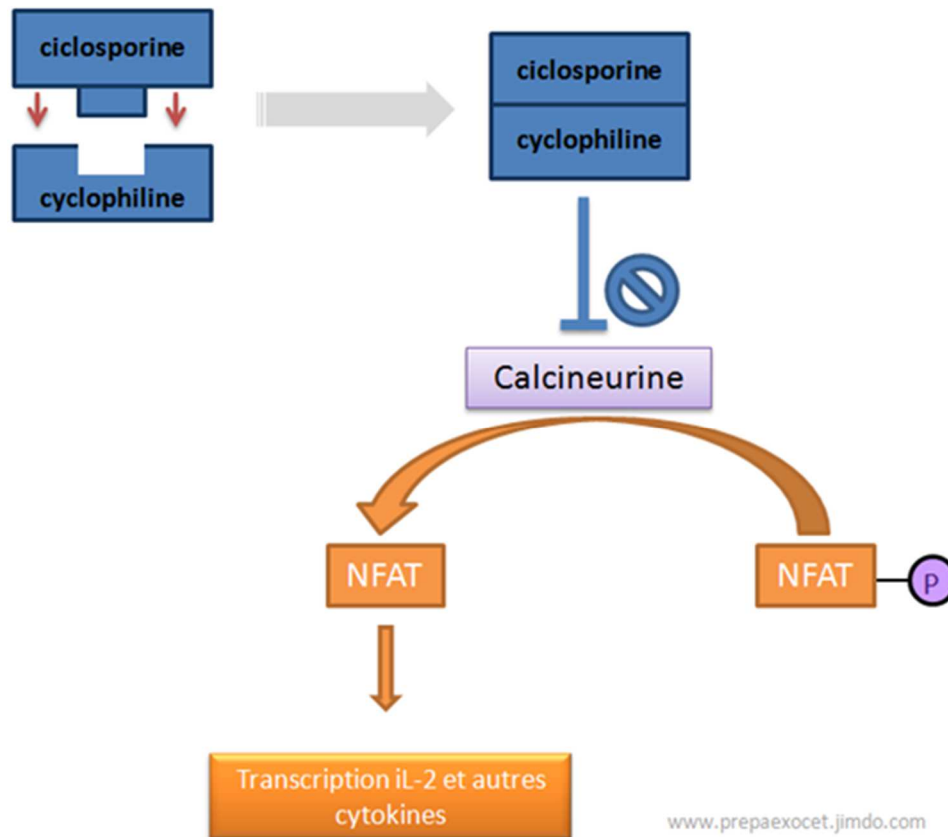
#### **4.3 Les immunosuppresseurs**

Les immunosuppresseurs, comme les thiopurines et le méthotrexate, sont utilisés pour réduire l'activité du système immunitaire et contrôler l'inflammation(135). Ces médicaments sont souvent utilisés dans l'entretien de la maladie de Crohn (environ dans 70% des cas en France)(136) et de la RCH (environ 80% des cas en France)(137), mais leur efficacité complète nécessite plusieurs mois. Leur prise nécessite une surveillance régulière des paramètres sanguins (numération globulaire, fonction hépatique), et les vaccins vivants (comme ceux contre la varicelle ou la tuberculose) sont contre-indiqués pendant le traitement.

#### **4.4 La ciclosporine**

La ciclosporine, un inhibiteur de la calcineurine, est souvent utilisée dans les cas de RCH sévère et résistante aux corticoïdes(135). Elle bloque l'activation des lymphocytes T, réduisant ainsi l'inflammation (Figure 24) (138). Bien que principalement utilisée pour prévenir le rejet après une greffe d'organe, elle est également efficace dans les poussées sévères de la

RCH lorsqu'une chirurgie n'est pas nécessaire en urgence, et elle permet d'éviter une intervention chirurgicale dans 70 à 80 % des cas à trois mois.



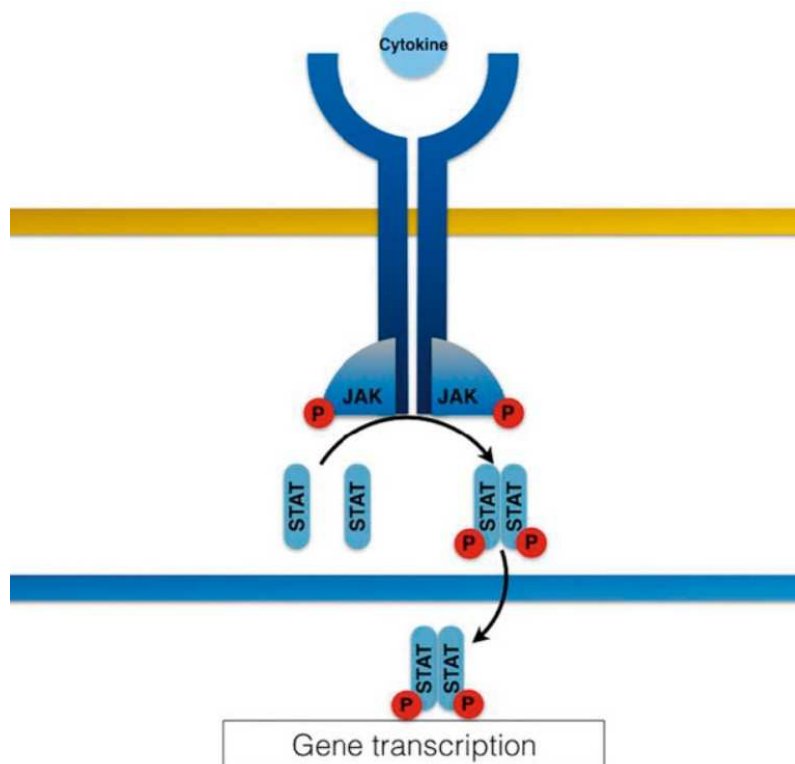
**Figure 24** : Mécanisme d'action de la ciclosporine(138)

#### 4.5 Les Anti-jak

Les inhibiteurs de JAK (anti-JAK) sont désormais utilisés dans le traitement de RCH, avec une efficacité thérapeutique comparable à celle des biothérapies(135). Leur mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT, ce qui bloque la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le  $TNF\alpha$ , ainsi que d'autres voies inflammatoires, tout en régulant l'immunité innée et adaptative (Figure 25) (139).

Ces médicaments présentent une efficacité plus rapide que les immunosuppresseurs traditionnels et se prennent par voie orale.

Parmi les anti-JAK, le tofacitinib (Xeljanz®) est un inhibiteur sélectif de JAK. Initialement utilisé dans les maladies articulaires, il est désormais prescrit pour la RCH, seul ou en association avec des corticoïdes ou des 5-aminosalicylés(135).



**Figure 25 :** Mécanisme d'action des Anti-jak (139)

#### **4.6 Les biothérapies**

Les biothérapies désignent l'utilisation de traitements dérivés de substances présentes dans les organismes vivants. Depuis leur apparition au début des années 2000, elles ont transformé la prise en charge des MICI, en permettant d'obtenir des rémissions chez des patients sévèrement atteints(130).

Aujourd'hui, plusieurs classes de biothérapies sont disponibles : les anti-TNF, les anti-intégrines et les anti-interleukines(130).

##### **4.6.1 Les anti -TNF**

Les anticorps monoclonaux anti-TNF ont été développée avec l'infliximab en 1999. Cette classe comprend également l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab (qui n'a pas d'AMM dans les MICI). L'infliximab, un anticorps chimérique (mi-humain, mi-souris), est administré par perfusion et reste dans l'organisme pendant 2 à 3 mois(130). Les effets secondaires incluent des infections (parfois sévères) et des réactions d'hypersensibilité, d'où l'utilisation souvent d'immunosuppresseurs pour limiter l'immunisation. L'adalimumab et le golimumab, entièrement humains, sont administrés par voie sous-cutanée et ont des effets similaires, mais sans risque d'immunisation chimérique. Les anti-TNF sont généralement utilisés en deuxième intention, après échec des traitements classiques, bien qu'ils puissent être employés en première ligne dans des formes graves de la maladie.

#### **4.6.2 Les anti -interleukines**

Les anti-interleukines, comme l'ustékinumab (Stélara®), agissent en bloquant les IL-12 et IL-23, deux cytokines impliquées dans l'inflammation intestinale(130). Ce médicament a montré son efficacité chez les patients souffrant de la maladie de Crohn, notamment en cas d'échec des anti-TNF. Stelara® est le premier ustekinumab commercialisé, et des biosimilaires (uzpruvo®, wezenla® et steqeyma®, et pyzchiva®) sont disponibles depuis 2024, avec une efficacité et une tolérance qui sont identiques en tout point au Stelara®(140). Pyzchiva® n'a pas d'indication AMM dans la rectocolite hémorragique (141).

#### **4.6.3 Les anti-intégrines**

Les anti-intégrines, tels que le vedolizumab (Entyvio®), bloquent l'intégrine  $\alpha 4\text{-}\beta 7$ , empêchant ainsi le recrutement des lymphocytes dans les tissus inflammatoires de l'intestin(142). Ce médicament est particulièrement efficace dans les cas de maladie de Crohn et de RCH modérés à sévères, lorsque les autres traitements, y compris les anti-TNF, échouent ou sont contre-indiqués.

#### **4.7 Les antibiotiques**

Certaines MICI peuvent bénéficier d'un traitement d'appoint par des antibiotiques spécifiques(130). Parmi eux, le métronidazole et la ciprofloxacine jouent un rôle particulier dans la gestion des atteintes ano-rectales de la maladie de Crohn.

#### **4.8 La chirurgie**

La chirurgie peut être envisagée dans plusieurs situations chez les patients atteints de MICI, notamment en cas(143) :

- De complication,
- D'échec d'un traitement médicamenteux, surtout pour les formes sévères,
- D'efficacité insuffisante des traitements entraînant une altération significative de la qualité de vie,
- De nécessité de doses élevées de médicaments provoquant des effets secondaires gênants.

Les interventions visent à retirer la partie atteinte de l'organe ou à traiter une complication. Le choix dépend de la localisation des lésions et de leur gravité.

#### **La rectocolite hémorragique**

Les lésions de la RCH se limitant au côlon et au rectum, la chirurgie consiste en :

**Coloproctectomie totale** : ablation complète du côlon et du rectum, assurant la guérison mais entraînant une perte fonctionnelle (Figure 26) (143).

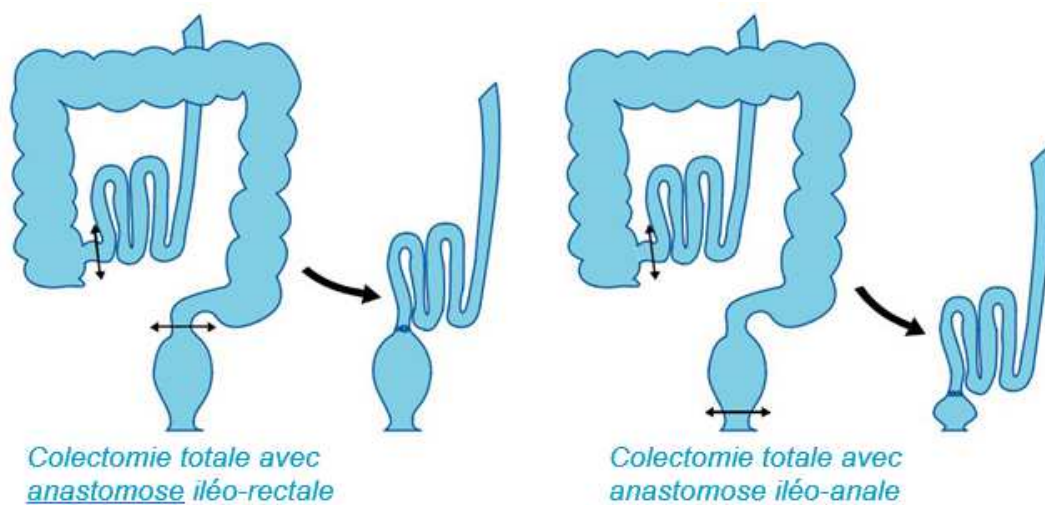
**Anastomose iléo-anale** : remplacement du rectum par un réservoir créé avec l'intestin grêle, préservant la continence et limitant les selles. Cette technique nécessite plusieurs interventions et présente un risque de complications (infection, pochite) et d'échec à long terme (10 % des cas).

Autres options :

**Anastomose iléo-rectale** : raccordement à un rectum conservé,

**Iléostomie** : création d'un anus artificiel.

La coloproctectomie améliore les symptômes mais peut réduire la fertilité, surtout en cas d'intervention par laparotomie.



**Figure 26** : La coloproctectomie (143)

### **La maladie de Crohn**

La maladie de Crohn peut toucher n'importe quel segment du tube digestif, parfois sur de larges zones, rendant son traitement chirurgical plus complexe (143). Les interventions visent généralement à réaliser une résection « minimale » de la zone atteinte, afin de préserver autant que possible la longueur des segments intestinaux restants. Cette approche est particulièrement cruciale pour l'intestin grêle, indispensable à une assimilation adéquate des nutriments. Une fois la partie malade retirée, les segments sains de l'intestin sont reliés entre eux. Concernant le

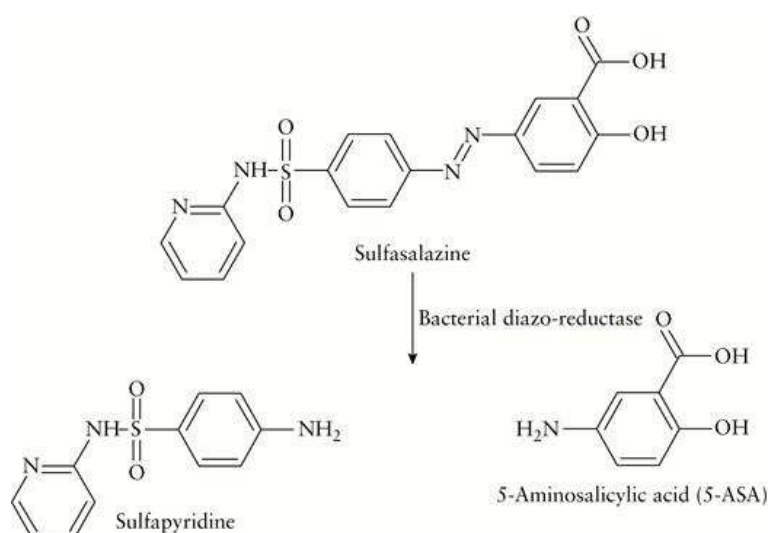
côlon, les résections peuvent être plus étendues, comme dans le cas de la rectocolite hémorragique, sans entraîner d'impact significatif sur la fonction digestive globale.

## 5 L'impact du microbiote intestinal sur le métabolisme des médicaments dans les MICI

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans la modulation et le métabolisme de nombreux traitements utilisés dans la prise en charge des MICI, notamment la MC et la RCH(144). Cette interaction peut influencer l'efficacité thérapeutique, la toxicité et la réponse individuelle aux traitements, ce qui soulève l'importance d'une approche plus personnalisée dans la gestion des MICI.

### 5.1 Impact du microbiote sur le métabolisme des dérivés du 5-aminosalicylique (5-ASA)

Les aminosalicylés, comme la sulfasalazine, le balsalazide et l'olsalazine, sont couramment prescrits pour leur action anti-inflammatoire dans la RCH(130). Ces molécules sont administrées sous forme de pro-drogues inactives, nécessitant une activation dans le côlon. Le microbiote intestinal, notamment les bactéries anaérobies, est responsable du clivage des liaisons azoïques présentes dans ces médicaments, libérant ainsi le 5-ASA actif (figure 27)(144). L'efficacité du traitement repose donc en grande partie sur l'activité enzymatique des bactéries coliques, ce qui peut expliquer les variations interindividuelles de réponse aux aminosalicylés. Une dysbiose peut compromettre cette activation et réduire l'efficacité du traitement.



**Figure 27** : Clivage de la sulfasalazine par la diazo-réductase bactérienne (144)

### **5.2 Interactions entre le microbiote et les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine, thioguanine)**

Les thiopurines sont largement utilisées comme immunosuppresseurs pour la prise en charge des MICI(135). Bien que leur métabolisme soit principalement hépatique, certaines bactéries intestinales possèdent des enzymes capables de convertir la thioguanine en métabolites actifs (6-thioguanine nucléotides), influençant ainsi leur biodisponibilité et leur efficacité(144).

### **5.3 Effet du microbiote sur le méthotrexate**

Le méthotrexate, un agent immunosuppresseur utilisé dans certaines formes sévères de MICI, voit également son métabolisme influencé par le microbiote intestinal(144). Des études ont suggéré que certaines bactéries du côlon sont capables de métaboliser le méthotrexate, réduisant ainsi sa biodisponibilité et modulant son effet thérapeutique. Par ailleurs, les variations interindividuelles dans la composition du microbiote pourraient expliquer la variabilité de réponse et d'effets secondaires observée chez les patients sous méthotrexate(144).

### **5.4 Dégradation microbienne des glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes, largement prescrits pour les poussées inflammatoires aiguës des MICI, peuvent être partiellement dégradés par certaines bactéries intestinales, diminuant leur disponibilité et donc leur efficacité(144). Cette action microbienne peut contribuer à la variabilité interindividuelle dans la réponse aux corticoïdes, obligeant parfois à adapter les doses ou à explorer des alternatives thérapeutiques.

### **5.5 Vers une médecine personnalisée basée sur le microbiote**

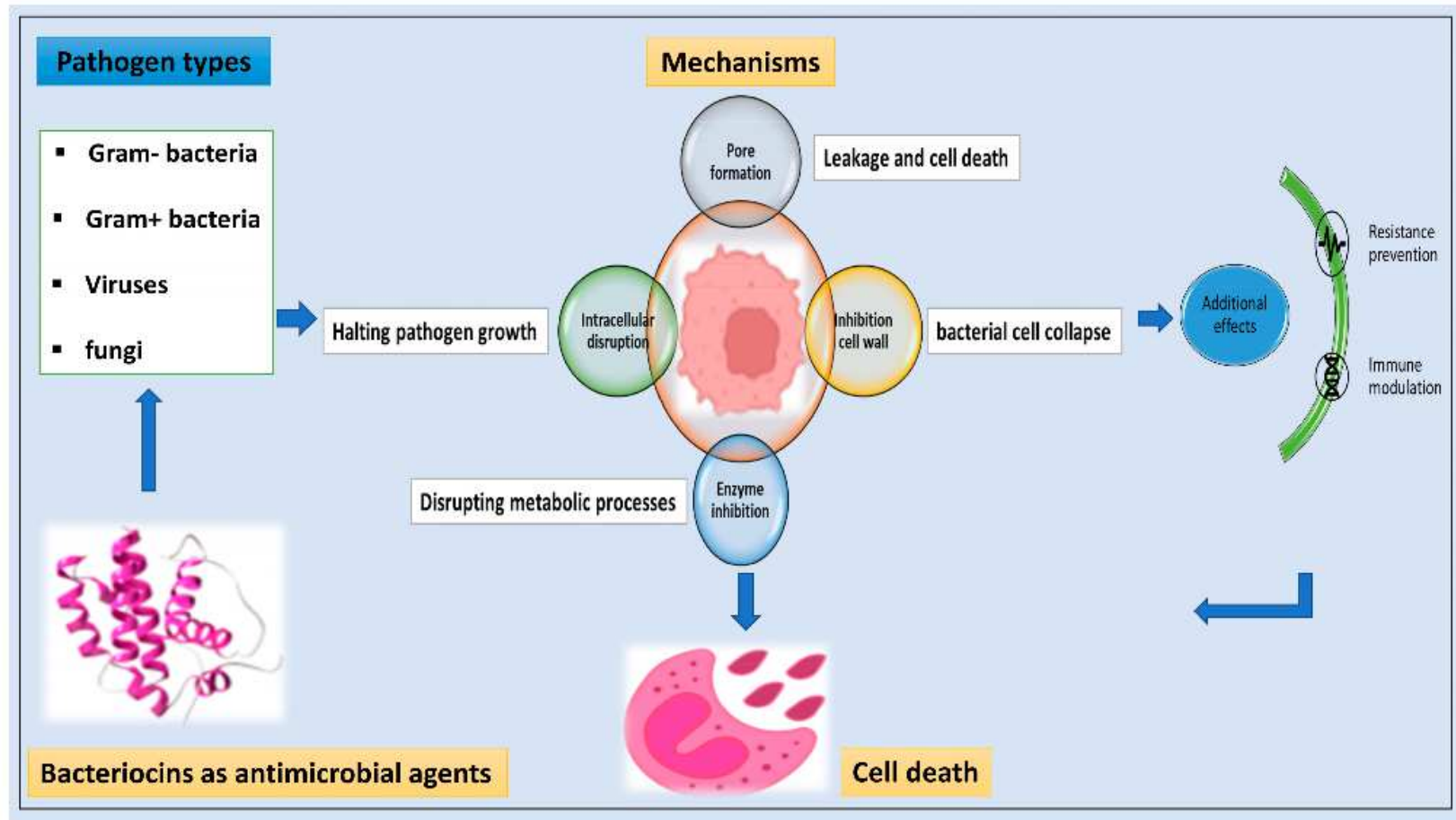
Ces interactions entre le microbiote intestinal et les traitements des MICI mettent en évidence l'importance d'une approche thérapeutique individualisée. L'analyse du microbiote des patients pourrait permettre de prédire leur réponse aux traitements et d'optimiser les stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, l'utilisation de prébiotiques, probiotiques ou de la transplantation de microbiote fécal (TMF) pourrait être envisagée pour moduler le microbiote et améliorer l'efficacité des traitements.

Ainsi, une meilleure compréhension de l'impact du microbiote intestinal sur le métabolisme des médicaments ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à améliorer la gestion des MICI et à proposer des traitements plus ciblés et efficaces.

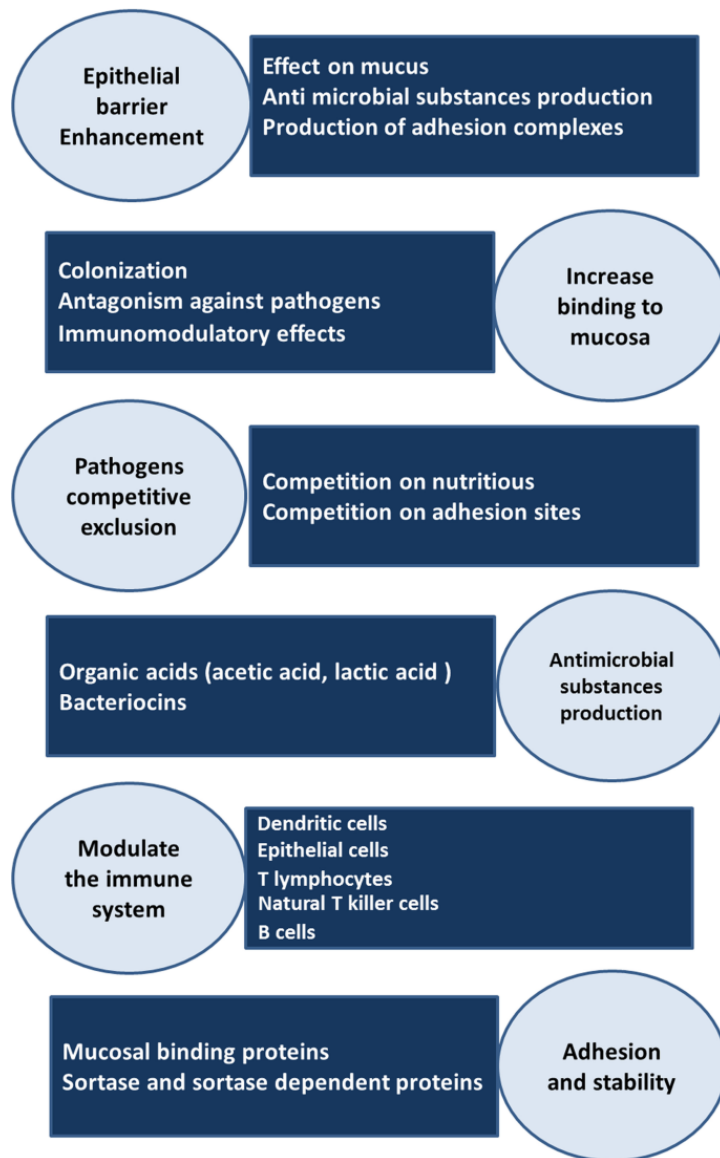
## **6 Les nouvelles approches thérapeutiques centrées sur le microbiote intestinal**

### **6.1 Les probiotiques**

Selon la définition de l'OMS/FAO 2001 et 2002, et une définition mise à jour de l'ISAPP (Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques) en 2014, les probiotiques sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités appropriées, apportent des bienfaits pour la santé de l'hôte(145). Leurs mécanismes d'action varient en fonction des souches et des doses utilisées. Certains probiotiques agissent directement contre les agents pathogènes en produisant des substances antimicrobiennes telles que l'acide lactique, des bactériocines (Figure 28) (146) ou des défensines(147). D'autres exercent des effets non immunologiques, comme la compétition avec les micro-organismes nuisibles pour les nutriments, la régulation du pH intestinal, la stimulation de la production de mucus, ou encore l'amélioration de la réparation tissulaire et du renforcement des jonctions serrées, contribuant ainsi à réduire la perméabilité intestinale (cette partie est détaillée dans le point 6.1.3) (Figure 29) (148). De plus, certains probiotiques influencent la réponse immunitaire en modulant la production de cytokines ou d'immunoglobulines par la libération de fragments cellulaires ou d'ADN dans l'intestin.



**Figure 28:** Les mécanismes antimicrobiens généraux des bactériocines(146).



**Figure 29** : Principaux mécanismes d'action des probiotiques(148).

Les probiotiques doivent démontrer une capacité à inhiber la croissance des agents pathogènes, stimuler les défenses immunitaires et apporter des effets bénéfiques mesurables à leur hôte(149).

Quatre caractéristiques fondamentales définissent un probiotique efficace(149):

1. **Résistance au transit digestif** : Les souches doivent survivre à l'acidité gastrique et aux enzymes digestives pour atteindre l'intestin en quantité suffisante.
2. **Adhérence à l'épithélium intestinal** : Les probiotiques doivent s'attacher aux cellules épithéliales pour coloniser efficacement le microbiote.

3. **Viabilité et activité** : Une fois établis dans l'intestin, ils doivent rester vivants et actifs pour exercer leurs fonctions bénéfiques.
4. **Adaptabilité métabolique** : Les probiotiques doivent tirer parti des nutriments présents dans un régime alimentaire standard.
5. **Innocuité** : Ils ne doivent contenir aucun élément pathogène ni produire des substances toxiques, qu'elles soient d'origine microbienne ou autre.

Depuis 1997, les données issues des essais cliniques concernant l'utilisation des probiotiques dans les MICI restent discordantes(150).

Une augmentation significative, atteignant 50 %, de l'utilisation des probiotiques chez ces patients a été rapportée, principalement pour leur utilisation en complément des traitements standards, tant en phase de poussée que de rémission (151). L'efficacité des probiotiques pour induire ou maintenir la rémission dans ces pathologies semble dépendre non seulement des espèces et souches bactériennes utilisées, mais également des méthodologies variées des études menées, telles que des études impliquant de petits groupes de patients, une grande hétérogénéité des interventions et un manque de standardisation des méthodologies (150). De plus, peu d'essais cliniques évaluent l'impact des probiotiques sur les marqueurs inflammatoires par endoscopie chez les patients atteints de MICI. Malgré ces limites, les espèces de micro-organismes commensaux ayant des effets protecteurs sur la muqueuse intestinale et des capacités de modulation des réponses immunitaires offrent des perspectives prometteuses en tant qu'options thérapeutiques.

Les probiotiques ont été testés dans le cadre de thérapies complémentaires pour prévenir ou corriger la dysbiose, notamment chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en exacerbation des MICI(150). Enfin, des preuves suggèrent leur efficacité dans la prise en charge des troubles fonctionnels gastro-intestinaux coexistant avec les MICI, notamment pour soulager les douleurs abdominales fonctionnelles, offrant ainsi des bénéfices potentiels dans ces situations cliniques complexes.

### 6.1.1 Les probiotiques dans la RCH

Les approches thérapeutiques visant à rétablir les déséquilibres du microbiote intestinal, observés notamment chez les patients atteints de RCH, offrent des perspectives prometteuses(152).

L'utilisation de *Escherichia coli* Nissle 1917, une souche bactérienne non pathogène, encapsulé dans un enrobage protecteur à base de chitosane/alginate de sodium, s'est avérée aussi efficace que les salicylates pour maintenir la rémission clinique chez des patients atteints de RCH légère à modérée(153). Cette souche présente également un bon profil de sécurité, similaire à celui des traitements standards à base de 5-ASA. *Lactobacillus rhamnosus* GG, administré seul ou en combinaison avec la mésalazine, a démontré sa capacité à prolonger significativement la rémission chez ces mêmes patients. Par ailleurs, des lactobacilles et bifidobactéries, employés comme traitements adjuvants, ont permis une amélioration notable des paramètres cliniques et une stabilisation de la maladie(153). Des essais pilotes ont montré que *Saccharomyces boulardii*, une levure non pathogène, pouvait être utilisée pour induire et maintenir une rémission chez des patients atteints de RCH légère à modérée(154).

Le probiotique multi-souches VSL#3, constitué de diverses espèces de lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*), bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et de streptocoques (*S. salivarius* subsp. *Thermophilus*), a montré une inhibition de l'expression de NF- $\kappa$ B et de TNF- $\alpha$  via la voie de signalisation TLR4-NF- $\kappa$ B(154). Ces mécanismes réduisent l'inflammation en diminuant les cytokines pro-inflammatoires et en augmentant les cytokines régulatrices. Cliniquement, VSL#3 a été efficace à la fois en monothérapie et en combinaison avec des traitements standards pour induire et maintenir une rémission chez des patients atteints de RCH légère à modérée. Une méta-analyse a confirmé son potentiel bénéfique, le positionnant comme une alternative particulièrement utile chez les patients intolérants au 5-ASA(153).

Bien que prometteuse, l'utilisation des probiotiques n'est pas dénuée de limites. Une méta-analyse rigoureuse a montré que les résultats concernant VSL#3 et *E. coli* Nissle 1917 restent parfois contradictoires, soulignant la nécessité de recherches supplémentaires pour valider leur efficacité(154). Par ailleurs, la composition quantitative de VSL#3 ayant récemment changé, son efficacité devra être réévaluée dans des essais cliniques(155). Des cas de bactériémie ou de septicémie liés à *Lactobacillus rhamnosus* GG ont également été rapportés

chez des patients immunodéprimés ou atteints de colite sévère, nécessitant une utilisation prudente(156).

Concernant l'impact des macrophages (explicité dans le paragraphe 2.2.1.1.2), le déséquilibre du microbiote intestinal peut provoquer une altération des fonctions des macrophages intestinaux, des dommages à la barrière intestinale, ainsi qu'une inflammation systémique. Actuellement, certaines préparations microbiologiques, tels que *Bacillus amyloliquefaciens* SC06, *Enterococcus faecalis* Symbioflor-1® et le cocktail probiotique LDB-ST, favoriseraient la différenciation des macrophages M1, permettant ainsi d'éliminer des agents pathogènes(157). Par ailleurs, d'autres souches, comme *Lactobacillus brevis* G-101, peuvent induire la polarisation des macrophages M2, qui possèdent de puissants effets anti-inflammatoires.

### **Recommandations actuelles**

Les recommandations de l'ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) indiquent que des probiotiques tels que VSL#3 ou *E. coli* Nissle 1917 peuvent être envisagés pour induire une rémission dans les formes légères à modérées de RCH(155). Cependant, leur utilisation dans les formes sévères reste déconseillée. Ces options thérapeutiques pourraient se révéler particulièrement utiles pour les patients présentant une intolérance aux salicylates, offrant une voie alternative dans la gestion de cette pathologie complexe.

#### **6.1.2 Les probiotiques dans la MC**

Les recherches sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) restent limitées et controversées, avec des résultats souvent non concluants(158). Bien que plusieurs études aient exploré l'utilisation des probiotiques pour induire ou maintenir la rémission, ainsi que pour prévenir les exacerbations post-chirurgicales, les preuves scientifiques actuelles ne confirment pas leur efficacité significative(154).

Plusieurs souches probiotiques ont été étudiées dans ce contexte. Par exemple, *Lactobacillus rhamnosus* GG n'a montré aucun bénéfice clinique supérieur au placebo chez les enfants atteints de MC(151). De plus, certaines méta-analyses ont suggéré que l'utilisation de cette souche pourrait même augmenter la fréquence des rechutes chez cette population. D'autre part, le probiotique multi-souches VSL#3, bien étudié dans d'autres pathologies intestinales, n'a pas démontré d'efficacité significative pour prévenir les exacerbations ou améliorer les taux

de rémission chez les patients atteints de MC, que ce soit en monothérapie ou en complément d'un traitement par 5-ASA(154).

*Saccharomyces boulardii* semblerait réduire la fréquence des exacerbations chez les adultes atteints de MC dans des analyses préliminaires(151). Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans des études ultérieures, ce qui limite leur pertinence clinique.

Une revue systématique a conclu qu'au moins 120 études bien conçues seraient nécessaires pour évaluer avec rigueur l'impact des probiotiques sur l'évolution de la MC(151). La faible taille des échantillons, l'hétérogénéité des méthodologies et l'absence de standardisation dans les essais limitent considérablement la possibilité de tirer des conclusions robustes(158).

### **Les recommandations actuelles**

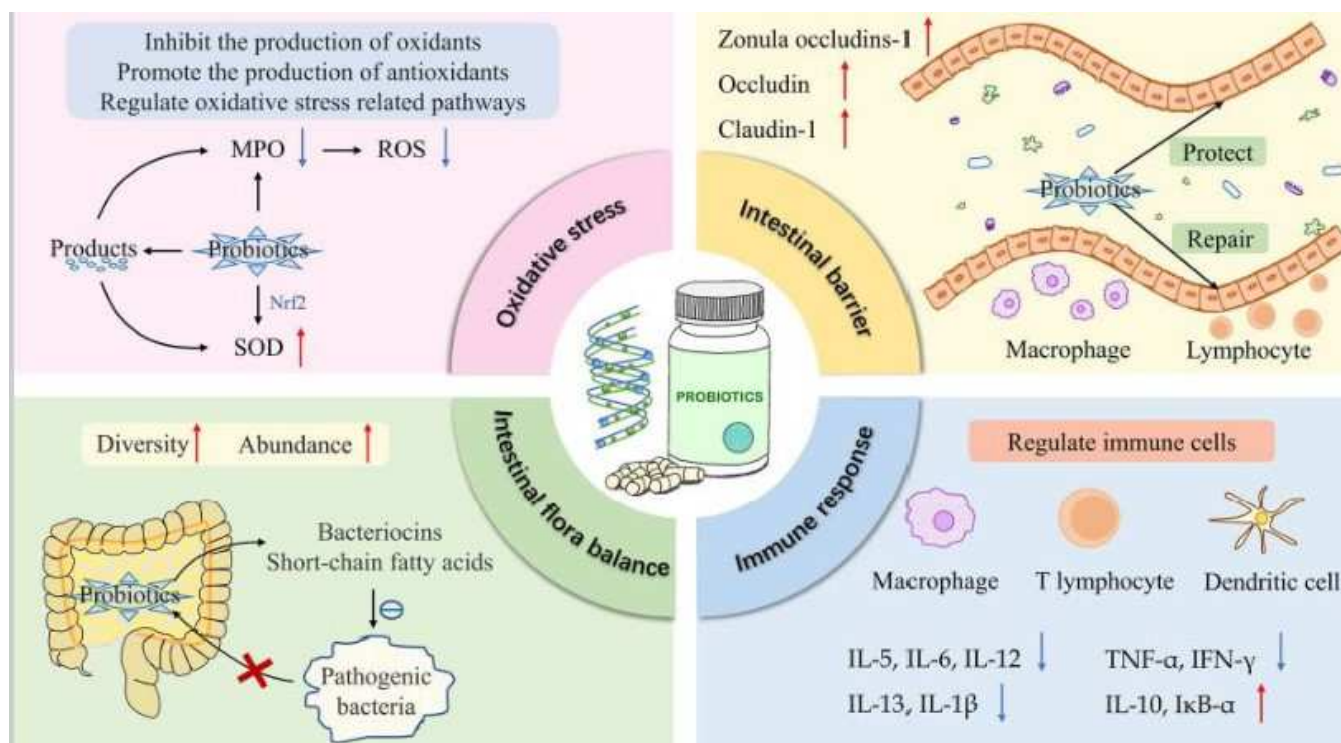
Les recommandations actuelles, émises par des organisations reconnues telles que l'ESPEN , l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) et l'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), convergent pour déconseiller l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge standard de la MC(155). Ces lignes directrices soulignent qu'aucun bénéfice statistiquement significatif n'a été démontré pour les probiotiques en termes d'induction ou de maintien de la rémission, par rapport aux traitements conventionnels.

Malgré ces limitations, les probiotiques restent une piste de recherche prometteuse. Des études supplémentaires, intégrant des méthodologies rigoureuses et des échantillons plus représentatifs, pourraient permettre de mieux comprendre leur rôle potentiel. Cependant, il est impératif de considérer les risques potentiels, notamment chez les patients immunodéprimés, où certains probiotiques, tels que *Lactobacillus rhamnosus* GG, ont été associés à des bactériémies ou des septicémies(156).

En conclusion, bien que l'utilisation de probiotiques ne soit pas actuellement recommandée dans le traitement de la MC, elle reste un sujet d'investigation important. De futures avancées dans la compréhension des interactions hôte-microbiote pourraient permettre d'intégrer ces interventions dans une approche thérapeutique plus globale.

### 6.1.3 Mécanisme d'action des probiotiques dans les MICI

Les probiotiques contribuent au soulagement et au traitement des MICI par divers mécanismes. Ils atténuent le stress oxydatif, favorisent la réparation de la barrière intestinale, rétablissent l'équilibre du microbiote intestinal et modulent les réponses immunitaires locales. Ces effets combinés améliorent l'homéostasie intestinale et réduisent l'inflammation chronique (Figure 30) (153).



**Figure 30 :** Mécanisme d'action des probiotiques dans les MICI(153).

#### 6.1.3.1 Atténuation du stress oxydatif

La myéloperoxydase (MPO), une enzyme abondante dans les neutrophiles et les monocytes, joue un rôle dans la production de ROS via des mécanismes enzymatiques. Les probiotiques tels que *Lactobacillus plantarum* et *Escherichia coli* Nissle 1917 ont démontré leur capacité à réduire les niveaux de MPO, renforçant ainsi la barrière immunitaire(159). Par ailleurs, la SOD, enzyme antioxydante clé, est étroitement liée à la gravité des MICI. Des traitements combinant *Bifidobacterium* quadruplex et mésalazine pour la RCH augmentent les niveaux de SOD, offrant une protection antioxydante accrue(160).

Les probiotiques agissent également en modulant des voies biologiques impliquées dans le stress oxydatif. Par exemple, *L. plantarum* et *Bifidobacterium* activent la voie transcriptionnelle Nrf2, augmentant l'expression de gènes codant pour des enzymes antioxydantes comme SOD1, SOD2, et GPX2, et atténuent ainsi l'inflammation dans des modèles murins de RCH(161).

De plus, certains métabolites probiotiques, tels que la  $\gamma$ -glutamylcystéine produite par *Bifidobacterium* et l'acide indole-3-lactique dérivé du métabolisme de *Bifidobacterium infantis*, réduisent la production de ROS et stimulent les mécanismes de défense antioxydants(161).

#### **6.1.3.2 Réparation de la barrière intestinale**

Les probiotiques ont démontré leur potentiel à renforcer et restaurer la barrière épithéliale intestinale altérée(162). Des études ont montré qu' *Escherichia coli* Nissle 1917 stimule l'expression des protéines de jonction serrée telles que la zonula occludens-1, contribuant ainsi à limiter la perméabilité intestinale et à protéger contre les effets inflammatoires induits par la colite DSS chez la souris(153). De même, l'administration orale de *Bifidobacterium longum* et du complexe probiotique VSL#3 a augmenté l'expression des protéines d'occludine et de claudine-1 dans des modèles murins de colite induite par le TNBS (2,4,6-trinitrobenzènesulfonique, substance chimique utilisée dans des modèles expérimentaux pour induire une inflammation intestinale similaire à celle observée dans les MICI)(163).

*Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 a montré des effets protecteurs en stabilisant la couche de mucus et en modulant l'activité des phagocytes et des lymphocytes dans des environnements inflammatoires(164). Par ailleurs, *Bifidobacterium breve* UCC2003 a régulé positivement l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la production de mucus, notamment Muc2, Muc4, Muc5b et Muc6, ce qui renforce la protection contre l'inflammation(165).

Le complexe probiotique VSL#3 a également démontré des effets anti-inflammatoires en inhibant des chimiokines pro-inflammatoires telles que KC, MCP-1 et MIP-2, tout en stimulant des facteurs de croissance régénérateurs, tels que TGF- $\beta$  et VEGF-A(153). Ces actions ont permis une réparation accélérée de la muqueuse intestinale chez des modèles murins déficients en Muc2.

#### **6.1.3.3 Régulation de l'équilibre de la flore intestinale**

Après avoir colonisé l'intestin, les probiotiques créent une barrière microbienne protectrice qui empêche l'adhésion et l'invasion des bactéries nuisibles. Par exemple, *Bifidobacterium longum* enrichi en sélénium a démontré son potentiel à enrichir la diversité microbienne et à augmenter l'abondance de familles bactériennes bénéfiques comme les *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* et *Prevotellaceae*(166). Chez des souris atteintes de colite induite par DSS (dextran sulfate de sodium, utilisé dans des modèles expérimentaux pour induire une colite chez les rongeurs) l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG a modifié favorablement la composition du microbiote, augmentant les populations bénéfiques de

*Firmicutes* et *Bacteroidetes* tout en réduisant les bactéries nuisibles telles que *Proteobacteria* et *Epsilonbacteraeota*(167).

De plus, des études expérimentales ont montré qu'*E. coli Nissle 1917* contribue à moduler positivement la communauté bactérienne intestinale, notamment en augmentant les populations de *Lachnospiraceae* NK4A136 et *Odoribacter*(168). Les probiotiques aident à préserver l'équilibre du microbiote intestinal et à freiner l'apparition ainsi que la progression des MICI.

#### **6.1.3.4 Régulation de la réponse immunitaire**

Les probiotiques et leurs métabolites jouent un rôle important dans la modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Ces micro-organismes peuvent interagir avec les récepteurs de type Toll (TLR) et activer des voies de signalisation clés, notamment NF- $\kappa$ B, JAK/STAT et MAPK, pour influencer les cellules immunitaires telles que les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques(61). En conséquence, ils régulent la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, contribuant à une réduction de l'inflammation intestinale.

Des études ont montré que l'administration de *Escherichia coli Nissle 1917* dans des modèles expérimentaux de colite restaure les niveaux d'immunoglobuline A sécrétoire et diminue les concentrations de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL5, l'IL13, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ (169). Par ailleurs, certaines souches de *Lactobacillus spp.* ont été associées à une diminution de l'expression des gènes impliqués dans la voie NF- $\kappa$ B, tels que JAK, TIRAP, IRAK4, NEMO et RIP, tout en réduisant la production de cytokines comme l'IL6 et l'IL1 $\beta$ (170). De manière similaire, *Lactobacillus plantarum* ZS62 a été efficace pour abaisser les niveaux d'IL-1 $\beta$ , d'IL6, d'IL12, de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$ , tout en augmentant les niveaux d'IL10, une cytokine anti-inflammatoire, tant au niveau sérique que dans les tissus coliques de souris atteintes de MICI(171).

En conclusion, les probiotiques représentent une approche prometteuse dans la gestion des MICI. Ils réduisent le stress oxydatif en inhibant la production d'oxydants, en augmentant la production d'antioxydants et en modulant les voies cellulaires impliquées dans la régulation du stress oxydatif. Ils renforcent les jonctions serrées, stimulent la production de mucus renforçant la barrière intestinale, offrant des perspectives thérapeutiques pour les patients atteints de MICI.

## **6.2 Les prébiotiques dans les MICI**

Les prébiotiques, définis comme des glucides fermentescibles aux structures chimiques variées, apportent des bénéfices locaux et systémiques en influençant positivement la santé intestinale(172). Les prébiotiques sont naturellement présents dans les fruits (banane), légumes (l'artichaut, la racine de chicorée, le poireau, l'asperge,...) et céréales(173). Toutefois, afin d'optimiser leur consommation, ils sont également intégrés à divers produits transformés, tels que les biscuits, les céréales, les boissons et les produits laitiers. De plus, ils existent sous forme de compléments alimentaires, souvent associés à des probiotiques, vitamines, minéraux ou extraits de plantes pour renforcer leurs effets(173).

Ces composés agissent en modulant la composition du microbiote intestinal, en renforçant la barrière épithéliale et en stimulant la production de métabolites bénéfiques tels que les AGCC par les microbes intestinaux. Cependant, les données cliniques sur leur utilisation dans le traitement des MICI demeurent limitées, en raison des difficultés méthodologiques pour tirer des conclusions solides(151).

Les études explorent l'effet des prébiotiques, notamment les oligosaccharides et l'inuline, dans le maintien de la rémission ou la gestion des MICI faiblement actives(151). Chez l'animal, l'administration de fructanes et de resvératrol a montré une augmentation des populations de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* dans le côlon, tandis que des microsphères à fermentation lente favorisent la production de butyrate, réduisent le pH colique distal et inhibent la croissance de bactéries nuisibles. De même, l'inuline a réduit les lésions coliques et modifié positivement le microbiote intestinal chez des modèles animaux atteints d'entérite chronique.

Chez les patients humains, des prébiotiques comme le psyllium ont démontré une amélioration des symptômes gastro-intestinaux dans la RCH en rémission(151). L'inuline enrichie en oligofructose a réduit précocement les niveaux de calprotectine fécale lorsqu'elle était associée à la mésalazine chez les patients atteints de RCH légère à modérée. Par ailleurs, les aliments à base d'orge germée (GBF) ont montré une réduction de l'activité clinique et un maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH, avec un profil de sécurité favorable.

Ces résultats prometteurs soulignent le potentiel des prébiotiques dans la prise en charge des MICI, bien que leur efficacité doive encore être confirmée par des essais cliniques à grande échelle. L'optimisation des approches thérapeutiques basées sur les prébiotiques nécessite une compréhension approfondie de leurs mécanismes d'action, ainsi qu'une identification précise des formulations les mieux adaptées aux différentes formes et stades de la maladie.

### **6.3 La transplantation du microbiote fécale dans les MICI**

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à introduire des selles provenant d'un donneur sain, soigneusement présélectionné, dans le système digestif d'un patient souffrant de dysbiose(174). Cette approche vise à rééquilibrer le microbiote intestinal en augmentant sa diversité microbienne et en restaurant ses fonctions essentielles(175).

Ces dernières années, la TMF a gagné en popularité, aux Etats Unis par exemple, portée par des progrès méthodologiques et une extension des indications cliniques, reflétant son potentiel thérapeutique croissant dans la prise en charge des troubles liés au microbiote.

La TMF nécessite une sélection rigoureuse des patients et une conformité stricte aux indications établies par les preuves scientifiques. Cette approche repose sur l'analyse des facteurs spécifiques aux donneurs et aux receveurs pour assurer une compatibilité microbienne optimale(176). Les donneurs idéaux sont ceux présentant une richesse microbienne élevée, avec une abondance significative de souches bénéfiques comme *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus*, *Akkermansia muciniphila*, et *Bacteroides*(177). Ces caractéristiques ont été associées à une meilleure induction de la rémission, notamment dans la RCH. Toutefois, les données actuelles soulignent que la présence de taxons spécifiques ne suffit pas à prédire les résultats cliniques, reflétant la complexité des interactions microbiome-hôte.

Le matériel fécal peut provenir de banques universelles de selles, soient frais ou congelés. Ces dernières, souvent affiliées à des établissements hospitaliers, permettent un dépistage approfondi et une mise en banque précoce, réduisant les délais d'accès au traitement. Du côté des receveurs, une évaluation approfondie est nécessaire, tenant compte de leur pathologie, de leur profil génétique, de leur état immunitaire et de la composition de leur microbiote(176).

Une sélection méticuleuse des donneurs est cruciale pour prévenir des infections rares mais graves. Cependant, les stratégies de sélection manquent encore de standardisation, bien que les avancées technologiques puissent contribuer à affiner ces processus. De plus, le consentement éclairé des patients est essentiel, incluant une explication claire des risques potentiels (tels que fièvre modérée ou symptômes gastro-intestinaux légers), des avantages et des alternatives disponibles(178). En France, la TMF n'est applicable en routine clinique que dans les infections récidivantes à *Clostridioides difficile* avec 80-90% de succès (179). Le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il est donc considéré comme un médicament conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, les

méthodes d'administration de la TMF varient selon le contexte clinique. Pour le tractus gastro-intestinal supérieur, des techniques comme l'endoscopie haute, les sondes naso-entériques ou les capsules orales sont utilisées (175). Pour le tractus inférieur, des procédures telles que la coloscopie, la sigmoïdoscopie flexible ou les lavements sont privilégiées. Chaque méthode présente des avantages et des limites, nécessitant une sélection adaptée à chaque situation clinique.

En conclusion, la TMF représente une option thérapeutique prometteuse, mais son efficacité repose sur une gestion soignée des donneurs, des receveurs et des modalités d'administration.

### **6.3.1 La transplantation du microbiote fécale dans la RCH**

Au cours des dix dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence les bénéfices potentiels de la TMF pour l'induction de la rémission dans la RCH légère à modérée(3). Ces travaux ont montré des améliorations tant cliniques qu'endoscopiques et suggéré que la TMF pourrait également contribuer à prévenir les rechutes ou complications liées à cette pathologie.

Deux essais cliniques randomisés (ECR) ont exploré l'efficacité de la TMF chez les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) active(175). Dans le premier, des lavements contenant du microbiote provenant de donneurs sains anonymes ont été comparés à un placebo administré de manière hebdomadaire. Après six semaines de traitement hebdomadaire, 24 % des patients sous TMF ont atteint une rémission clinique, contre seulement 5 % dans le groupe placebo, avec une augmentation significative de la diversité microbienne dans le microbiote des receveurs. D'autres travaux, comme ceux de Haifer et al., ont étudié l'utilisation de capsules orales de TMF lyophilisée, précédée d'une antibiothérapie(180). Les résultats ont révélé une rémission clinique chez 53 % des patients sous TMF, contre 15 % dans le groupe placebo. La phase d'entretien a démontré que 100 % des patients poursuivant le traitement ont maintenu leur rémission, alors que tous ceux ayant arrêté ont rechuté.

Une méta-analyse a compilé les résultats de 14 études de cohorte et de 4 ECR, incluant un total de 277 patients atteints de RCH active(175). Les résultats montrent une rémission clinique chez 28 % des patients sous TMF, contre 9 % sous placebo. Cette méta-analyse a également révélé que les traitements précédés d'une antibiothérapie obtenaient des taux de succès plus élevés, avec une réponse clinique dans 67 % des cas.

Une autre méta-analyse menée par Paramsothy et al., incluant 53 études, a révélé une rémission clinique chez 36 % des patients atteints de RCH.

Cependant, les résultats varient donc beaucoup selon les protocoles, le nombre de perfusions et les caractéristiques des donneurs et receveurs(175). Par exemple, les patients recevant plus de 10 perfusions avaient des taux de rémission clinique plus élevés (49 %) comparés à ceux recevant 10 perfusions ou moins (27 %). Les données actuelles soulignent également que l'efficacité de la TMF dépend de la prise de greffe et des interactions spécifiques entre les microbiotes du donneur et du receveur.

Bien que ces résultats suggèrent un potentiel thérapeutique pour la TMF, son utilisation en pratique clinique reste limitée à des contextes de recherche. Les rechutes fréquentes après des résultats initiaux positifs mettent en évidence la nécessité de développer des protocoles d'entretien efficaces et de déterminer les dosages et fréquences optimaux(181). À ce jour, aucun consensus n'a été établi concernant le nombre minimum d'administrations nécessaires pour obtenir une efficacité durable(3). Enfin, des recherches approfondies sont requises pour comprendre le rôle des marqueurs microbiens du donneur et du receveur dans le succès du traitement.

### **6.3.2 La transplantation du microbiote fécal dans la MC**

La TMF a suscité un intérêt croissant comme approche thérapeutique pour la maladie de Crohn(3). Cependant, son application clinique reste limitée en raison de données insuffisantes provenant d'essais contrôlés randomisés à grande échelle. La majorité des connaissances disponibles repose sur des études pilotes et des rapports de cas, ce qui ne permet pas encore de recommander la TMF comme traitement standard pour la MC.

Parmi les premières études pilotes, Vermeire et al. ont évalué l'effet de la TMF chez des patients atteints de MC réfractaires, sans observer d'amélioration significative à huit semaines post-traitement(182). Sokol et al. ont mené un essai randomisé français visant à examiner la capacité de la TMF à maintenir une rémission clinique stable après obtention de celle-ci par corticostéroïdes(183). Bien que les résultats aient montré une réduction non significative de l'incidence des rechutes dans le groupe TMF comparé au groupe témoin, des tendances positives ont été observées, notamment une baisse de l'indice endoscopique de gravité de la MC et une stabilisation des taux de protéine C-réactive (CRP). Ces observations suggèrent un impact potentiel de la TMF sur la réduction de l'inflammation intestinale et le maintien de la rémission, bien que les résultats ne soient pas concluants.

Une méta-analyse réalisée par Caldeira et al., intégrant 60 études, a mis en évidence des bénéfices significatifs de la TMF par rapport au placebo(182). Cette analyse a révélé un risque relatif (RR) de 1,70 pour la rémission clinique et de 1,68 pour la réponse clinique. Les taux globaux de rémission clinique et de réponse étaient respectivement de 37 % et 54 %. Cependant, des effets indésirables ont été signalés dans 29 % des cas, soulignant la nécessité d'une sélection rigoureuse des patients et des donneurs pour limiter les complications potentielles.

Les mécanismes sous-jacents à l'efficacité de la TMF incluent l'augmentation de la diversité microbienne intestinale et la restauration des écosystèmes microbiens proches de ceux des donneurs.

Une analyse systématique menée par Cheng et al. sur 12 essais cliniques a confirmé l'efficacité et une certaine innocuité de la TMF dans la MC, rapportant une rémission clinique dans 62 % des cas et une réponse clinique dans 79 %(184).

Ces résultats renforcent le potentiel thérapeutique de la TMF, bien qu'ils nécessitent une confirmation par des essais cliniques randomisés de grande ampleur pour établir des protocoles optimaux, incluant le nombre d'administrations nécessaires et les caractéristiques idéales des donneurs et receveurs.

Enfin, des recherches supplémentaires sont essentielles pour mieux comprendre les interactions complexes entre le microbiote du donneur et celui du receveur, ainsi que pour évaluer le rôle des marqueurs microbiens spécifiques dans la prédiction du succès de la procédure. Cela pourrait ouvrir la voie à des stratégies personnalisées visant à optimiser l'induction et le maintien de la rémission dans la MC.

## 7 Conseils en officine

### 7.1 Micronutriments pour la modulation du microbiote intestinal dans les MICI

L'alimentation et la supplémentation en micronutriments spécifiques jouent un rôle clé dans l'équilibre du microbiote et la modulation de la réponse inflammatoire. En officine, il est essentiel d'orienter les patients vers des nutriments bénéfiques pour le microbiote intestinal et la santé digestive.

#### Vitamines et leur impact sur le microbiote intestinal

- **Vitamine D**

La vitamine D joue un rôle immunomodulateur et influence directement la composition du microbiote intestinal(185).

Une supplémentation en vitamine D peut augmenter les niveaux de bactéries bénéfiques comme *Bifidobacterium* et *Akkermansia*, tout en réduisant les bactéries pathogènes impliquées dans l'inflammation intestinale. Une méta-analyse montre que la supplémentation en vitamine D peut réduire le risque de rechute clinique chez les patients atteints de MICI, en particulier chez les patients atteints de MC en rémission clinique, mais trop peu d'études pour conclure à un intérêt pour les patients atteints de rectocolite hémorragique (186).

➔ Privilégier une supplémentation sous forme de cholécalciférol (D3) en cas de carence avérée, ce qui peut être fréquent chez les patients atteints de MICI.

- **Vitamine A**

Indispensable pour l'intégrité de la barrière intestinale, elle favorise l'équilibre du microbiote en stimulant les *Bifidobacteria* et en réduisant les bactéries pro-inflammatoires(185).

Elle contribue à la réduction du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*, qui est souvent déséquilibré dans les MICI.

➔ Conseiller des aliments riches en bêta-carotène (carottes, patates douces) ou des compléments en cas de carence.

- **Vitamine E**

Possède des propriétés antioxydantes qui protègent la muqueuse intestinale et limitent l'inflammation(187).

Elle module le microbiote en réduisant le *Firmicutes/Bacteroidetes* et en augmentant la diversité bactérienne(185).

- ➔ Favoriser une alimentation riche en huile végétale de première pression à froid, oléagineux et poissons gras.

- **Vitamines B (B6, B9, B12)**

Essentielles pour le métabolisme énergétique des cellules intestinales et la régulation du microbiote(188).

Une supplémentation en vitamine B12 peut favoriser la colonisation de *Bacteroides thetaiotaomicron*, tandis que la vitamine B6 influence la réponse immunitaire(185).

- ➔ Orienter les patients vers des compléments en cas de carence avérée, notamment pour les patients sous traitements immunosuppresseurs ou avec des troubles d'absorption intestinale.

Remarque : Une étude néerlandaise portant uniquement sur 320 patients MICI a montré qu'une supplémentation quotidienne multivitaminée et minérale n'a pas réduit le risque d'infection chez les patients en rémission (189).

### **Minéraux et oligo-éléments essentiels**

- **Zinc**

Essentiel pour l'immunité intestinale et la réparation de la muqueuse(188).

Une supplémentation en zinc augmente la diversité bactérienne et réduit les *Proteobacteria*, souvent élevées dans les MICI(185).

- ➔ Conseiller une supplémentation en cas de déficit (10-15 mg/jour selon les besoins).

- **Sélénium**

Antioxydant puissant, il module la flore intestinale et réduit l'inflammation(185). Il favorise l'implantation de bactéries bénéfiques comme *Akkermansia* et *Turicibacter I*.

- ➔ Privilégier des sources alimentaires comme les noix du Brésil ou recommander une supplémentation modérée.

- **Fer**

Le fer peut être un facteur aggravant dans les MICI en favorisant la croissance des bactéries pathogènes (*Enterobacteriaceae*) (185).

Cependant, une carence en fer est fréquente chez ces patients en raison des pertes sanguines.

- ➔ Préférer le fer bisglycinate, mieux toléré, et associer la supplémentation à des probiotiques pour limiter l'effet pro-inflammatoire.

- **Calcium et magnésium**

Le calcium est impliqué dans la protection de la muqueuse intestinale et peut influencer le microbiote(188).Le magnésium joue un rôle clé dans la régulation du transit et la modulation de certaines bactéries bénéfiques.

- ➔ Privilégier des sources alimentaires (légumes verts, amandes) et conseiller des compléments si nécessaire.

### **Polyphénols et leur effet prébiotique**

Les polyphénols (présents dans le thé, le cacao, les fruits rouges) auraient divers effets anti-inflammatoires et anti-oxydatifs bénéfiques, améliorant la barrière épithéliale et restreignant les perturbations du microbiote intestinal. Ces effets peuvent résulter de la modulation de plusieurs voies de signalisation cellulaires (190). Ils modulent favorablement la composition du microbiote en favorisant la croissance des *Bifidobacteria* et *Lactobacillus* et en réduisant *Clostridium* et *Enterobacter*(185). Les extraits riches en polyphénol

- ➔ Encourager une alimentation riche en polyphénols et proposer des extraits de thé vert ou de raisin en complément.

### **Aliments pro-inflammatoires à éviter**

**Viandes rouges et charcuteries** : Leur consommation excessive est associée à une augmentation du risque de MICI et à une exacerbation de l'inflammation intestinale(191).

**Sucres raffinés et produits ultra-transformés** : Ils favorisent la dysbiose intestinale et augmentent l'inflammation(191).

**Boissons sucrées et édulcorants artificiels** : Impactent négativement le microbiote et augmentent le risque de poussées(191).

### **Graisses saturées et trans (plats industriels, fritures, margarines hydrogénées) :**

Favorisent la perméabilité intestinale et l'activation du système immunitaire pro-inflammatoire(191).

En officine, l'accompagnement des patients atteints de MICI passe par une approche nutritionnelle ciblée visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal et réduire l'inflammation. Une supplémentation adaptée en vitamines, minéraux et polyphénols peut être un soutien efficace, à condition de respecter les besoins individuels et d'éviter les excès.

### **7.2 Quel régime alimentaire chez les patients atteints de MICI ?**

Différents régimes alimentaires ont été étudiés pour leur impact sur l'inflammation intestinale, la composition du microbiote et la progression de la maladie(192).

#### **Régime pauvre en FODMAPs (Low-FODMAP Diet)**

Ce régime vise à réduire la consommation de glucides fermentescibles présents dans certains fruits, légumes, céréales et produits laitiers. Il est particulièrement utile pour les patients atteints de MICI qui présentent également des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (SII) (192). Toutefois, il ne s'agit pas d'une stratégie à long terme en raison du risque de carences nutritionnelles et d'altération du microbiote intestinal.

#### **Régime méditerranéen**

Riche en fruits, légumes, poissons, huile d'olive et fibres, ce régime a démontré des effets bénéfiques sur la réduction de l'inflammation et l'amélioration de la composition du microbiote intestinal(193). Une adhésion élevée au régime méditerranéen est associée à une diminution des marqueurs inflammatoires comme la calprotectine fécale et pourrait prévenir les rechutes.

#### **Régime d'exclusion des glucides spécifiques (Specific Carbohydrate Diet - SCD)**

Ce régime limite les glucides complexes et les aliments transformés, visant à réduire la charge inflammatoire et la prolifération des bactéries pathogènes(192). Des améliorations cliniques et une réduction de l'inflammation intestinale ont été observées, bien que les données restent limitées.

#### **Régime cétogène**

Basé sur un apport élevé en lipides et faible en glucides, il pourrait avoir des effets anti-inflammatoires en modulant le métabolisme énergétique des cellules intestinales(192).

Cependant, son impact à long terme sur les MICI reste à clarifier, notamment en raison du risque de déséquilibre du microbiote intestinal.

### **Régime sans gluten**

Bien que principalement destiné aux patients atteints de maladie cœliaque, certaines personnes atteintes de MICI rapportent une amélioration des symptômes après l'exclusion du gluten(193). Toutefois, les preuves scientifiques soutenant son efficacité spécifique dans les MICI sont limitées.

### **Régime pauvre en aliments ultra-transformés**

La consommation d'aliments industriels riches en additifs, émulsifiants et sucres raffinés a été associée à une augmentation du risque de poussées inflammatoires(193). Réduire ces aliments pourrait améliorer la stabilité de la maladie.

## **7.3 Influence de l'activité physique sur le microbiote intestinal**

L'activité physique joue un rôle majeur dans la modulation du microbiote intestinal, en influençant sa diversité et son équilibre(194). Des études ont montré que l'exercice peut contribuer à prévenir et à restaurer la dysbiose intestinale observée chez les patients atteints de MICI, notamment la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

L'exercice physique modifie la composition du microbiote en augmentant la diversité bactérienne et en favorisant la présence de certaines souches bénéfiques, telles qu'*Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii*, connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires(194). De plus, il réduit la proportion de bactéries pathogènes impliquées dans les processus inflammatoires intestinaux.

En parallèle, l'activité physique entraîne des effets bénéfiques sur l'immunité intestinale. Elle stimule la production de métabolites comme les AGCC, qui jouent un rôle clé dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la régulation de l'inflammation(194). L'exercice aide également à réduire l'endotoxémie, un facteur aggravant des MICI, en diminuant les niveaux de LPS, responsables de la stimulation excessive du système immunitaire(194).

Cependant, l'impact de l'exercice dépend de plusieurs paramètres, tels que l'intensité, la fréquence et la durée de l'activité. Une activité modérée à régulière semble bénéfique, tandis qu'un exercice intense et prolongé pourrait au contraire aggraver l'inflammation intestinale en raison du stress physiologique et de l'altération de la perméabilité intestinale.

#### **7.4 La phytothérapie et les MICI**

Chez certains patients atteints de MICI, les plantes médicinales sont parfois utilisées en complément des traitements conventionnels. Certaines plantes sont reconnues pour leurs propriétés bénéfiques sur la santé intestinale. Elles peuvent notamment contribuer à la modulation de l'inflammation, à la protection de la muqueuse intestinale et à l'équilibre du microbiote.

Le recours aux plantes repose sur leurs multiples effets potentiels :

- **Action anti-inflammatoire** en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL6(195).
- **Effet antioxydant** pour limiter le stress oxydatif, impliqué dans les lésions intestinales(196).
- **Renforcement de la barrière intestinale** en favorisant la production de mucus et en améliorant l'intégrité de l'épithélium intestinal(196).
- **Modulation du microbiote en stimulant la croissance des bactéries bénéfiques** et en limitant l'expansion des pathogènes(195).
- **Effet digestif et antispasmodique** pour soulager les douleurs abdominales et améliorer le confort digestif(196).

Diverses plantes ont été étudiées pour leur efficacité dans la prise en charge des MICI :

**Curcuma (*Curcuma longa*)** : Grâce à sa teneur en curcumine, cette plante possède des propriétés anti-inflammatoires puissantes. Des études ont montré son efficacité pour réduire l'inflammation intestinale et améliorer la rémission dans la RCH(197).

**Aloe vera** : Son gel est utilisé pour ses propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires. Il pourrait contribuer à la réparation de la muqueuse intestinale(198).

**Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*)** : Connue pour son effet anti-inflammatoire, la réglisse protège la muqueuse intestinale et aide à réduire les symptômes des MICI(196).

**Psyllium (*Plantago ovata*)** : Cette plante est une source de fibres solubles qui régulent le transit intestinal et améliorent la consistance des selles, particulièrement utile pour les patients souffrant de diarrhée chronique(196).

**Mélisse (*Melissa officinalis*)** : Elle possède des effets apaisants et antispasmodiques, réduisant les douleurs abdominales associées aux MICI(196).

**Fenouil (*Foeniculum vulgare*)** : Son effet carminatif aide à limiter les ballonnements et les douleurs digestives(196).

**Camomille (*Matricaria chamomilla*)**: Elle est réputée pour son action apaisante et anti-inflammatoire sur l'intestin(196).

### **Précautions d'emploi**

L'utilisation des plantes médicinales doit se faire avec précaution :

Interactions médicamenteuses : Certaines plantes peuvent interagir avec les traitements conventionnels, notamment les immunosuppresseurs et les anticoagulants.

Effets secondaires : Certaines plantes peuvent provoquer des réactions allergiques ou des troubles digestifs.

Posologie et durée du traitement : Une consommation excessive ou prolongée peut entraîner des effets indésirables. Il est recommandé de respecter les doses préconisées et de demander un avis médical avant toute utilisation.

Bien que certaines études suggèrent un effet bénéfique de certaines plantes dans la gestion des MICI, leur utilisation doit être encadrée pour éviter les interactions médicamenteuses et les effets indésirables. Leur efficacité et leur innocuité restent encore à préciser à travers des études cliniques approfondies.

## 8 Conclusion

Les MICI représentent un défi majeur en gastro-entérologie en raison de leur complexité physiopathologique et de leur impact considérable sur la qualité de vie des patients. Au cours des dernières décennies, la recherche a permis de mettre en évidence l'importance du microbiote intestinal comme acteur central dans l'étiopathogénie des MICI. Ce microbiote, véritable écosystème dynamique, joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie intestinale et dans les réponses immunitaires locales et systémiques.

Malgré la disponibilité d'une gamme variée d'agents biologiques et de thérapies moléculaires ciblées, les taux d'échec des traitements primaires et ultérieurs des MICI demeurent élevés. Cela souligne la nécessité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques et d'étalonner les thérapies existantes pour améliorer leur efficacité, leur sécurité et leur tolérance. Les probiotiques, bien qu'étant généralement perçus comme des compléments alimentaires par certains patients, possèdent un potentiel significatif pour devenir de véritables agents thérapeutiques.

Des études ont démontré l'efficacité de certaines souches spécifiques, comme *Bifidobacterium* et VSL#3, pour induire la rémission dans la rectocolite hémorragique (RCH) active légère à modérée, sans effets secondaires notables. De même, l'efficacité d'*E. coli* Nissle 1917 dans le maintien de la rémission de la RCH est comparable à celle de la mésalazine.

Les mécanismes d'action des probiotiques (comme *B. infantis*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium* et VSL#3) incluent la réduction du stress oxydatif, la réparation de la barrière intestinale, la régulation de l'équilibre du microbiote intestinal et la modulation des réponses immunitaires et/ou anti-inflammatoires.

Cependant, l'utilisation des probiotiques dans la MC n'a pas donné les résultats escomptés. Les études rapportent une efficacité limitée et des résultats contradictoires, reflétant la complexité des interactions hôte-probiotiques. Les différences dans l'étendue des lésions entre la MC et la RCH pourraient expliquer ces disparités. La RCH, affectant principalement les couches muqueuses et sous-muqueuses, semble plus réceptive aux effets des probiotiques, tandis que la MC, qui touche toutes les couches de la paroi intestinale, représente un défi plus complexe.

En outre, certaines limites méthodologiques affectent la validité des résultats. Les études cliniques présentent souvent des échantillons de petite taille, une hétérogénéité géographique et un manque d'évaluations systématiques des doses et durées d'administration. Ces lacunes

restreignent la généralisation des conclusions et soulignent la nécessité de mener des essais contrôlés randomisés de grande envergure. Par ailleurs, l'impact des régimes alimentaires, notamment le régime méditerranéen ou occidental, sur l'efficacité des probiotiques nécessite davantage d'investigations.

L'avenir des probiotiques réside dans le développement de souches bactériennes modifiées aux propriétés fonctionnelles améliorées. Ces approches novatrices visent à cibler spécifiquement les microorganismes pathogènes tout en fournissant des interventions précises pour les MICI. Par exemple, l'ingénierie de *Lactobacillus rhamnosus* pourrait permettre d'obtenir des effets immunomodulateurs renforcés et une meilleure protection de la barrière intestinale(199). De plus, les probiotiques artificiels à base de structures organiques covalentes offrent des perspectives intéressantes pour réguler la flore intestinale, réduire l'inflammation et protéger les cellules épithéliales(200).

Parallèlement, des innovations dans les systèmes d'administration des probiotiques, comme des formulations résistant aux conditions gastro-intestinales, pourraient améliorer leur adhérence à la muqueuse intestinale et leur efficacité thérapeutique.

En résumé, les probiotiques tels qu'*E. coli* Nissle 1917, *Bifidobacterium* et **VSL#3** offrent des perspectives encourageantes pour la gestion de la RCH, notamment dans l'induction et le maintien de la rémission. Cependant, leur efficacité dans la MC reste limitée.

Les prébiotiques, représentent une approche prometteuse pour la modulation du microbiote intestinal dans les MICI. Des composés tels que l'inuline ou les oligosaccharides favorisent la production d'AGCC, essentielle pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale et réduire l'inflammation. Bien que les données cliniques soient encore limitées, des résultats encourageants ont été observés chez des patients atteints de RCH, notamment une réduction des marqueurs inflammatoires et une amélioration des symptômes gastro-intestinaux lorsqu'ils sont associés à des traitements conventionnels comme la mésalazine.

La TMF représente également une piste prometteuse, bien qu'elle reste confrontée à des défis liés à la sécurité et à l'efficacité à long terme. Des études préliminaires ont montré son efficacité pour induire une rémission atteignant 36 % chez les patients atteints de RCH active, notamment lorsque des traitements étaient précédés d'une antibiothérapie pour réduire la dysbiose initiale, mais des efforts supplémentaires sont nécessaires pour atteindre une rémission endoscopique durable.

De plus, son efficacité dans la MC reste moins établie, et des efforts supplémentaires sont nécessaires pour standardiser les protocoles, optimiser les caractéristiques des donneurs et déterminer les meilleures indications cliniques

## 9 **Bibliographie**

1. Inserm [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
2. Journée mondiale des MICI 2023 [Internet]. AFA. [cité 8 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/association-mici/qui-sommes-nous/nos-campagnes-de-communication/journee-mondiale-des-mici-2023/>
3. Lopetuso LR, Deleu S, Godny L, Petito V, Puca P, Facciotti F, et al. The first international Rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1 sept 2023;72(9):1642-50.
4. Inserm [Internet]. [cité 18 juill 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
5. Remillieux monique [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Le microbiome intestinal : un univers à l'intérieur de nous. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie>
6. Morand JJ. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. *Med Sante Trop*. 1 févr 2017;27(1):10.
7. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:104.
8. Tun HM, Peng Y, Massimino L, Sin ZY, Parigi TL, Facoetti A, et al. Gut virome in inflammatory bowel disease and beyond. 1 févr 2024 [cité 12 avr 2025]; Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/73/2/350.abstract>
9. Rodriguez KA, Gurung M, Talatala R, Rearick JR, Ruebel ML, Stephens KE, et al. The Role of Early Life Gut Mycobiome on Child Health. *Adv Nutr*. 1 mars 2024;15(3):100185.
10. Abavisani M, Khoshrou A, Foroushan SK, Ebadpour N, Sahebkar A. Deciphering the gut microbiome: The revolution of artificial intelligence in microbiota analysis and intervention. *Curr Res Biotechnol*. 1 janv 2024;7:100211.
11. Wang J, He M, Yang M, Ai X. Gut microbiota as a key regulator of intestinal mucosal immunity. *Life Sci*. 15 mai 2024;345:122612.
12. An J, Liu Y, Wang Y, Fan R, Hu X, Zhang F, et al. The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. *Front Immunol*. 1 juill 2022;13:871713.
13. Gustafsson JK, Johansson MEV. The role of goblet cells and mucus in intestinal homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2022;19(12):785-803.
14. Ren C, Dokter-Fokkens J, Figueroa Lozano S, Zhang Q, de Haan BJ, Zhang H, et al. Fibroblasts Impact Goblet Cell Responses to Lactic Acid Bacteria After Exposure to Inflammatory Cytokines and Mucus Disruptors. *Mol Nutr Food Res*. juin 2019;63(12):e1801427.
15. Soderholm AT, Pedicord VA. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. *Immunology*. 2019;158(4):267-80.

16. Bamias G, Rivera-Nieves J, Grisham MB. Chapter 65 - Recruitment of Inflammatory and Immune Cells in the Gut. In: Said HM, éditeur. *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)*. Academic Press; 2018. p. 1579-614.
17. Olivier S, Diounou H, Foretz M, Guilmeau S, Daniel N, Marette A, et al. L'activité de l'AMPK garante de la barrière épithéliale de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 févr 2022;38(2):136-8.
18. MEDILLUS [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Histologie. Disponible sur: <http://www.medillus.com/portfolio/histologie/>
19. Barbara G, Barbaro MR, Fuschi D, Palombo M, Falangone F, Cremon C, et al. Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr* [Internet]. 13 sept 2021 [cité 17 oct 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.718356/full>
20. ResearchGate [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Figure 1 Schematic illustration of the intestinal barrier. The three... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-intestinal-barrier-The-three-main-components-of-the\\_fig1\\_321059683](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-intestinal-barrier-The-three-main-components-of-the_fig1_321059683)
21. Schoenborn AA, von Furstenberg RJ, Valsaraj S, Hussain FS, Stein M, Shanahan MT, et al. The enteric microbiota regulates jejunal Paneth cell number and function without impacting intestinal stem cells. *Gut Microbes*. 2 janv 2019;10(1):45-58.
22. Jin HS, Park JK, Jo EK. Toll-like Receptors and NOD-like Receptors in Innate Immune Defense during Pathogenic Infection. *J Bacteriol Virol*. 2014;44(3):215.
23. Tsankov BK, Luchak A, Carr C, Philpott DJ. The effects of NOD-like receptors on adaptive immune responses. *Biomed J*. 1 févr 2024;47(1):100637.
24. Nakagaki BN, Vieira AT, Rezende RM, David BA, Menezes GB. Tissue macrophages as mediators of a healthy relationship with gut commensal microbiota. *Cell Immunol*. 1 août 2018;330:16-26.
25. O'Mahony C, Amamou A, Ghosh S. Diet–Microbiota Interplay: An Emerging Player in Macrophage Plasticity and Intestinal Health. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(7):3901.
26. Hiengrach P, Panpetch W, Chindamporn A, Leelahavanichkul A. Macrophage depletion alters bacterial gut microbiota partly through fungal overgrowth in feces that worsens cecal ligation and puncture sepsis mice. *Sci Rep*. 4 juin 2022;12(1):9345.
27. Koike T, Miura K, Hatta Y, Nakamura H, Hirabayashi Y, Yuda M, et al. Macrophage depletion using clodronate liposomes reveals latent dysfunction of the hematopoietic microenvironment associated with persistently imbalanced M1/M2 macrophage polarization in a mouse model of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol*. déc 2023;102(12):3311-23.
28. Kang B, Alvarado LJ, Kim T, Lehmann ML, Cho H, He J, et al. Commensal microbiota drive the functional diversification of colon macrophages. *Mucosal Immunol*. 1 mars 2020;13(2):216-29.
29. Guillaume J, Leufgen A, Hager FT, Pabst O, Cerovic V. MHCII expression on gut macrophages supports T cell homeostasis and is regulated by microbiota and ontogeny. *Sci Rep*. 27 janv 2023;13(1):1509.

30. Zhou A, Yuan Y, Yang M, Huang Y, Li X, Li S, et al. Crosstalk Between the Gut Microbiota and Epithelial Cells Under Physiological and Infectious Conditions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:832672.
31. Schulthess J, Pandey S, Capitani M, Rue-Albrecht KC, Arnold I, Franchini F, et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*. 19 févr 2019;50(2):432-445.e7.
32. Tang H, Zhan Z, Liu X, Zhang Y, Huang X, Xu M. Propionate reduces the viability of *Salmonella enterica* Serovar Typhi in macrophages by propionylation of PhoP K102. *Microb Pathog*. 1 mai 2023;178:106078.
33. Wang S, Xiong L, Ruan Z, Gong X, Luo Y, Wu C, et al. Indole-3-propionic acid alleviates sepsis-associated acute liver injury by activating pregnane X receptor. *Mol Med Camb Mass*. 19 mai 2023;29(1):65.
34. Zhan Z, Liu W, Pan L, Bao Y, Yan Z, Hong L. Overabundance of *Veillonella parvula* promotes intestinal inflammation by activating macrophages via LPS-TLR4 pathway. *Cell Death Discov*. 6 mai 2022;8(1):1-12.
35. Janvier X. Etude de l'effet d'un polluant atmosphérique (NO<sub>2</sub>) sur le microbiote cutané. 2021.
36. Erazo AB, Wang N, Standke L, Semeniuk AD, Fülle L, Cengiz SC, et al. CCL17-expressing dendritic cells in the intestine are preferentially infected by *Salmonella* but CCL17 plays a redundant role in systemic dissemination. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(3):891-904.
37. Rahman T, Brown AS, Hartland EL, van Driel IR, Fung KY. Plasmacytoid Dendritic Cells Provide Protection Against Bacterial-Induced Colitis. *Front Immunol [Internet]*. 9 avr 2019 [cité 3 nov 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.00608/full>
38. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, Zenewicz LA, Leiner I, Hohl TM, et al. Interleukin 23 Production by Intestinal CD103+CD11b+ Dendritic Cells in Response to Bacterial Flagellin Enhances Mucosal Innate Immune Defense. *Immunity*. 24 févr 2012;36(2):276-87.
39. Lecerf JM, DELZENNE N. Microbiote intestinal et santé humaine. Elsevier Health Sciences; 2021. 263 p.
40. Subramanian BC. Inflammatory bowel disease: DCs sense LTB<sub>4</sub> to drive TH1 and TH17 differentiation. *Cell Mol Immunol*. avr 2020;17(4):307-9.
41. Tezuka H, Ohteki T. Regulation of IgA Production by Intestinal Dendritic Cells and Related Cells. *Front Immunol*. 2019;10:1891.
42. Friedrich AD, Leoni J, Paz ML, González Maglio DH. Lipoteichoic Acid from *Lactobacillus rhamnosus* GG Modulates Dendritic Cells and T Cells in the Gut. *Nutrients*. 8 févr 2022;14(3):723.
43. Hickey A, Stamou P, Udayan S, Ramón-Vázquez A, Esteban-Torres M, Bottacini F, et al. *Bifidobacterium breve* Exopolysaccharide Blocks Dendritic Cell Maturation and Activation of CD4+ T Cells. *Front Microbiol [Internet]*. 16 juin 2021 [cité 12 avr 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.653587/full>

44. Hall CHT, Campbell EL, Colgan SP. Neutrophils as Components of Mucosal Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 1 nov 2017;4(3):329-37.
45. Zhang D, Frenette PS. Cross talk between neutrophils and the microbiota. *Blood*. 16 mai 2019;133(20):2168-77.
46. Danne C. Neutrophils: Old cells in IBD, new actors in interactions with the gut microbiota. *Clin Transl Med*. 14 juin 2024;14(6):e1739.
47. Danne C, Skerniskyte J, Marteyn B, Sokol H. Neutrophils: from IBD to the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mars 2024;21(3):184-97.
48. Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, Hilbrands LB, van der Vlag J. Neutrophils Discriminate between Lipopolysaccharides of Different Bacterial Sources and Selectively Release Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol* [Internet]. 4 nov 2016 [cité 12 oct 2024];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2016.00484/full>
49. Íñiguez-Gutiérrez L, Godínez-Méndez LA, Fafutis-Morris M, Padilla-Arellano JR, Corona-Rivera A, Bueno-Topete MR, et al. Physiological concentrations of short-chain fatty acids induce the formation of neutrophil extracellular traps in vitro. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420958949.
50. Deleu S, Machiels K, Raes J, Verbeke K, Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: An overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine*. 1 avr 2021;66:103293.
51. Alexeev EE, Dowdell AS, Henen MA, Lanis JM, Lee JS, Cartwright IM, et al. Microbial-derived indoles inhibit neutrophil myeloperoxidase to diminish bystander tissue damage. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. mai 2021;35(5):e21552.
52. Guo Y, Liu Y, Rui B, Lei Z, Ning X, Liu Y, et al. Crosstalk between the gut microbiota and innate lymphoid cells in intestinal mucosal immunity. *Front Immunol* [Internet]. 25 mai 2023 [cité 4 févr 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1171680/full>
53. Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, Mingorance C, Rius C, Gonzalez-Granado JM. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(14):7618.
54. Domingues RG, Hepworth MR. Immunoregulatory Sensory Circuits in Group 3 Innate Lymphoid Cell (ILC3) Function and Tissue Homeostasis. *Front Immunol* [Internet]. 6 févr 2020 [cité 17 nov 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.00116/full>
55. Cording S, Medvedovic J, Lecuyer E, Aychek T, Eberl G. Control of pathogens and microbiota by innate lymphoid cells. *Microbes Infect*. 1 juin 2018;20(6):317-22.
56. Lyu M, Suzuki H, Kang L, Gaspal F, Zhou W, Goc J, et al. ILC3s select microbiota-specific regulatory T cells to establish tolerance in the gut. *Nature*. oct 2022;610(7933):744-51.
57. Castleman MJ, Dillon SM, Purba C, Cogswell AC, McCarter M, Barker E, et al. Enteric bacteria induce IFN $\gamma$  and Granzyme B from human colonic Group 1 Innate Lymphoid Cells. *Gut Microbes*. 9 nov 2020;12(1):1667723.

58. Burrows K, Ngai L, Wong F, Won D, Mortha A. ILC2 Activation by Protozoan Commensal Microbes. *Int J Mol Sci.* janv 2019;20(19):4865.
59. Fachi JL, Sécca C, Rodrigues PB, Mato FCP de, Di Luccia B, Felipe J de S, et al. Acetate coordinates neutrophil and ILC3 responses against *C. difficile* through FFAR2. *J Exp Med.* 26 déc 2019;217(3):e20190489.
60. Ma H, Tao W, Zhu S. T lymphocytes in the intestinal mucosa: defense and tolerance. *Cell Mol Immunol.* mars 2019;16(3):216-24.
61. Gomez-Bris R, Saez A, Herrero-Fernandez B, Rius C, Sanchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* janv 2023;24(3):2696.
62. Rampoldi F, Prinz I. Three Layers of Intestinal  $\gamma\delta$  T Cells Talk Different Languages With the Microbiota. *Front Immunol.* 2022;13:849954.
63. Mainguy A, Paquereau CE, Stys P, Hässler S. Le microbiote : promoteur de la différenciation des lymphocytes T CD8 mémoires. *médecine/sciences.* 1 juin 2020;36(6-7):659-61.
64. Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, Vennaro OH, Llewellyn SR, Ng R, et al. Microbiotas from Humans with Inflammatory Bowel Disease Alter the Balance of Gut Th17 and ROR $\gamma$ t+ Regulatory T Cells and Exacerbate Colitis in Mice. *Immunity.* 15 janv 2019;50(1):212-224.e4.
65. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun.* 3 sept 2018;9(1):3555.
66. Shiratori H, Oguchi H, Isobe Y, Han KH, Sen A, Yakebe K, et al. Gut microbiota-derived lipid metabolites facilitate regulatory T cell differentiation. *Sci Rep.* 1 juin 2023;13(1):8903.
67. Althwaiqeb SA, Fakoya AO, Bordoni B. Histology, B-Cell Lymphocyte. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
68. Spencer J, Bemark M. Human intestinal B cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* avr 2023;20(4):254-65.
69. Fadlallah J, Sterlin D, Fieschi C, Parizot C, Dorgham K, El Kafsi H, et al. Synergistic convergence of microbiota-specific systemic IgG and secretory IgA. *J Allergy Clin Immunol.* 1 avr 2019;143(4):1575-1585.e4.
70. Wang X, Lin S, Wang L, Cao Z, Zhang M, Zhang Y, et al. Versatility of bacterial outer membrane vesicles in regulating intestinal homeostasis. *Sci Adv.* 15 mars 2023;9(11):eade5079.
71. Huus KE, Petersen C, Finlay BB. Diversity and dynamism of IgA–microbiota interactions. *Nat Rev Immunol.* août 2021;21(8):514-25.
72. Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, Miyajima M, Murata M, Son A, et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria. *J Exp Med.* 24 juill 2018;215(8):2019-34.
73. Okai S, Usui F, Ohta M, Mori H, Kurokawa K, Matsumoto S, et al. Intestinal IgA as a modulator of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 3 sept 2017;8(5):486-92.

74. Li H, Limenitakis JP, Greiff V, Yilmaz B, Schären O, Urbaniak C, et al. Mucosal or systemic microbiota exposures shape the B cell repertoire. *Nature*. août 2020;584(7820):274-8.
75. Yu B, Wang L, Chu Y. Gut microbiota shape B cell in health and disease settings. *J Leukoc Biol*. août 2021;110(2):271-81.
76. Yu S, Sun Y, Shao X, Zhou Y, Yu Y, Kuai X, et al. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier-Gut Microbiota Interaction. *J Microbiol Biotechnol*. 28 juill 2022;32(7):825-34.
77. Ali A, Tan H, Kaiko GE. Role of the Intestinal Epithelium and Its Interaction With the Microbiota in Food Allergy. *Front Immunol* [Internet]. 7 déc 2020 [cité 17 oct 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.604054/full>
78. Schoultz I, Keita ÅV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells*. août 2020;9(8):1909.
79. ResearchGate [Internet]. [cité 25 juill 2024]. Intestinal epithelial cell junctional proteins. Tight junctions are at... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Intestinal-epithelial-cell-junctional-proteins-Tight-junctions-are-at-the-apical-end-of\\_fig4\\_348420396](https://www.researchgate.net/figure/Intestinal-epithelial-cell-junctional-proteins-Tight-junctions-are-at-the-apical-end-of_fig4_348420396)
80. Schlegel N, Boerner K, Waschke J. Targeting desmosomal adhesion and signalling for intestinal barrier stabilization in inflammatory bowel diseases—Lessons from experimental models and patients. *Acta Physiol*. 2021;231(1):e13492.
81. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Minervini G, Para O, Giordano M. Microbiota and Glucidic Metabolism: A Link with Multiple Aspects and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 20 juin 2023;24(12):10409.
82. Yu Y, Raka F, Adeli K. The Role of the Gut Microbiota in Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Clin Med*. 17 déc 2019;8(12):2227.
83. Qu'est-ce qu'une MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ? [Internet]. AFA. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/mici-maladie-inflammatoire-chronique-intestin/>
84. Anamorphik S. CREGG. 2019 [cité 21 août 2024]. MICI – Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
85. Quelle est la fréquence de la maladie de Crohn (MICI) ? [Internet]. AFA. [cité 28 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>
86. Nogués EBNB. L'utilisation de *Lactococcus lactis* recombinant promouvant l'expression de peptides antimicrobiens pour le traitement de l'inflammation dans l'intestin: Interactions hôte-microbiote [Internet] [PhD Thesis]. Université Paris-Saclay; 2022 [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03826831/>
87. Annese V. Genetics and epigenetics of IBD. *Pharmacol Res*. 1 sept 2020;159:104892.
88. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*. 16 déc 2022;13(12):2388.

89. Caron B, Netter P, Peyrin-Biroulet L. Aspects cliniques et physiopathologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Bull Académie Natl Médecine [Internet]. 25 juill 2024 [cité 4 sept 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407924001857>
90. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. United Eur Gastroenterol J. 19 oct 2022;10(10):1047-53.
91. Ebrahimi F, Forss A. Editorial: Antibiotics and risk of IBD—Can we close the books? Aliment Pharmacol Ther. 2023;58(2):254-5.
92. Mark-Christensen A, Lange A, Erichsen R, Frøslev T, Esen BÖ, Sørensen HT, et al. Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk for Crohn's Disease: A Nationwide Danish Birth Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 1 mars 2022;28(3):415-22.
93. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biol Direct. déc 2020;15(1):23.
94. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. mai 2014;14(5):329-42.
95. Kokten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale. 1 janv 2016;N° 2.
96. Subramanian A, Jahabardeen A, Thamaraikani T, Vellapandian C. More on the interplay between gut microbiota, autophagy, and inflammatory bowel disease is needed. World J Gastroenterol. 21 juill 2024;30(27):3356-60.
97. Kl G, Bp A, Emm Q. The microbiome and inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol [Internet]. janv 2020 [cité 12 sept 2024];145(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910984/>
98. Beheshti-Maal A, Shahrokh S, Ansari S, Mirsamadi ES, Yadegar A, Mirjalali H, et al. Gut mycobiome: The probable determinative role of fungi in IBD patients. Mycoses. 2021;64(5):468-76.
99. Muro P, Zhang L, Li S, Zhao Z, Jin T, Mao F, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. Front Endocrinol [Internet]. 15 juill 2024 [cité 14 janv 2025];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1390351/full>
100. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek. 22 avr 2020;48(284):124-7.
101. Xu J, Chu T, Yu T, Li N, Wang C, Li C, et al. Design of Diselenide-Bridged Hyaluronic Acid Nano-antioxidant for Efficient ROS Scavenging to Relieve Colitis. ACS Nano. 23 août 2022;16(8):13037-48.
102. Li D, Ding Z, Du K, Ye X, Cheng S. Reactive Oxygen Species as a Link between Antioxidant Pathways and Autophagy. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021(1):5583215.

103. Ho G tzer, Theiss AL. Mitochondria and Inflammatory Bowel Diseases: Toward a Stratified Therapeutic Intervention. *Annu Rev Physiol.* 10 févr 2022;84(Volume 84, 2022):435-59.
104. Irato P, Santovito G. Enzymatic and Non-Enzymatic Molecules with Antioxidant Function. *Antioxidants.* avr 2021;10(4):579.
105. Pandey H, Jain D, Tang DWT, Wong SH, Lal D. Gut microbiota in pathophysiology, diagnosis, and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Intest Res.* janv 2024;22(1):15-43.
106. Zheng L, Duan SL, Dai YC, Wu SC. Role of adherent invasive *Escherichia coli* in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Clin Cases.* 16 nov 2022;10(32):11671-89.
107. Chervy M, Barnich N, Denizot J. Adherent-Invasive *E. coli*: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 25 mai 2020;21(10):3734.
108. Patrick S. A tale of two habitats: *Bacteroides fragilis*, a lethal pathogen and resident in the human gastrointestinal microbiome. *Microbiology.* 2022;168(4):001156.
109. Huang Y, Cao J, Zhu M, Wang Z, Jin Z, Xiong Z. *Bacteroides fragilis* non-toxigène : une arme à double tranchant. *Microbiol Res.* 1 sept 2024;286:127796.
110. Hong J, Fu T, Liu W, Du Y, Bu J, Wei G, et al. An Update on the Role and Potential Molecules in Relation to *Ruminococcus gnavus* in Inflammatory Bowel Disease, Obesity and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* mars 2024;Volume 17:1235-48.
111. Zhao H, Xu H, Chen S, He J, Zhou Y, Nie Y. Systematic review and meta-analysis of the role of alteration in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(2):320-8.
112. Lenoir M, Martín R, Torres-Maravilla E, Chadi S, González-Dávila P, Sokol H, et al. Butyrate mediates anti-inflammatory effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in intestinal epithelial cells through Dact3. *Gut Microbes.* 9 nov 2020;12(1):1826748.
113. Mohebbali N, Weigel M, Hain T, Sütel M, Bull J, Kreikemeyer B, et al. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides faecis* and *Roseburia intestinalis* attenuate clinical symptoms of experimental colitis by regulating Treg/Th17 cell balance and intestinal barrier integrity. *Biomed Pharmacother.* 1 nov 2023;167:115568.
114. Underhill DM, Braun J. Fungal microbiome in inflammatory bowel disease: a critical assessment. *J Clin Invest [Internet].* 1 mars 2022 [cité 12 déc 2024];132(5). Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/155786>
115. Sun S, Xu X, Liang L, Wang X, Bai X, Zhu L, et al. Lactic Acid-Producing Probiotic *Saccharomyces cerevisiae* Attenuates Ulcerative Colitis via Suppressing Macrophage Pyroptosis and Modulating Gut Microbiota. *Front Immunol [Internet].* 24 nov 2021 [cité 12 déc 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.777665/full>
116. Seth RK, Maqsood R, Mondal A, Bose D, Kimono D, Holland LA, et al. Gut DNA Virome Diversity and Its Association with Host Bacteria Regulate Inflammatory Phenotype and Neuronal Immunotoxicity in Experimental Gulf War Illness. *Viruses.* 21 oct 2019;11(10):968.
117. Guzzo GL, Andrews JM, Weyrich LS. The neglected gut microbiome: Fungi, protozoa, and bacteriophages in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):1112-22.

118. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, Cheung CP, Lam S, Zhang F, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*. juill 2019;68(7):1169-79.
119. Kyle BD, Agbor TA, Sharif S, Chauhan U, Marshall J, Halder SLS, et al. Fecal Calprotectin, CRP and Leucocytes in IBD Patients: Comparison of Biomarkers With Biopsy Results. *J Can Assoc Gastroenterol*. 1 avr 2021;4(2):84-90.
120. MICI- Endoscopie [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/gastroenterologie-paris/mici-endoscopie/>
121. MICI [Internet]. GASTRO Liège. 2015 [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: <http://www.gastroliege.be/wp-content/uploads/2014/11/MICI1-resized.jpg>
122. Masson E. EM-Consulte. [cité 26 déc 2024]. Imagerie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/216782/imagerie-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de>
123. VIDAL [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Les complications de la maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>
124. Kaur M, Dalal RL, Shaffer S, Schwartz DA, Rubin DT. Inpatient Management of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 mai 2020;18(6):1346-55.
125. Kotsafti A, Scarpa M, Angriman I, Castagliuolo I, Caruso A. Fistula-Related Cancer in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Cancers*. janv 2021;13(6):1445.
126. Kamel AY, Johnson ZD, Hernandez I, Nguyen C, Rolfe M, Joseph T, et al. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: an incidence analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. oct 2024;36(10):1186.
127. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Minagawa T, Horio Y, Kuwahara R, et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(2):329-36.
128. VIDAL [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Les complications de la rectocolite hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/complications.html>
129. Chazouillères O. Cholangite sclérosante primitive : diagnostic et suivi. *Assoc Natl Fr Form Médicale Contin En Hépatogastro-Entérologie*. 2020;
130. ANAMORPHIK S. CREGG. 2019 [cité 29 déc 2024]. MICI – Les étapes du traitement médical. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
131. Kalebanga AOY, Rajih D, Gouton M, Kouwakanou B, Errami AA, Oubaha S, et al. Réaction cutanée "type photoallergie" à la Salazopyrine® dans la maladie de Crohn: à propos d'un cas et la revue de la littérature. *PAMJ Clin Med [Internet]*. 29 août 2022 [cité 29 déc 2024];9(44). Disponible sur: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com//content/article/9/44/full>

132. Les corticoïdes pour le traitement des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 29 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/corticoides-mici/>
133. VIDAL [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Les traitements de la maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments.html>
134. CREGG [Internet]. [cité 29 déc 2024]. Fiches de recommandations : Corticoïdes et MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/corticoides-et-mici/>
135. Les traitements immunosuppresseurs dans les MICI [Internet]. AFA. [cité 4 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/traitements-immunosuppresseurs-mici/>
136. VIDAL [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Recommandations Crohn (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
137. VIDAL [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Recommandations Rectocolite hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>
138. Prepaexocet: préparation à l'internat en pharmacie [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Ciclosporine. Disponible sur: <http://prepaexocet.jimdofree.com/ciclosporine/>
139. FMC-HGE [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Les nouvelles molécules orales dans les MICI. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
140. Ustekinumab (STELARA®, WEZENLA®, UZPRUVO®, STEQEYMA®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
141. Fiche info - PYZCHIVA 130 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61586841#>
142. Les biothérapies dans le cadre des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. [cité 4 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
143. ANAMORPHIK S. CREGG. 2019 [cité 4 janv 2025]. MICI – La place de la chirurgie dans les traitements. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>
144. Crouwel F, Buiter HJC, de Boer NK. Gut Microbiota-driven Drug Metabolism in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2021;15(2):307-15.
145. Team GE. Gut Microbiota for Health. 2020 [cité 9 janv 2025]. Mieux connaître les probiotiques. Disponible sur: [co](https://co)
146. Ismael M, Huang M, Zhong Q. The Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria and the Promising Applications in Promoting Gastrointestinal Health. *Foods*. janv 2024;13(23):3887.
147. Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, Tirapegui J, Rogero MM. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci Nutr*. 2 janv 2019;70(1):20-9.

148. Javanshir N, Hosseini GNG, Sadeghi M, Esmaeili R, Satarikia F, Ahmadian G, et al. Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the Immune System. *Biol Proced Online*. 1 déc 2021;23(1):23.
149. Mishra J, Stubbs M, Kuang L, Vara N, Kumar P, Kumar N. Inflammatory Bowel Disease Therapeutics: A Focus on Probiotic Engineering. *Mediators Inflamm*. 17 janv 2022;2022:9621668.
150. Selvamani S, Mehta V, Ali El Enshasy H, Thevarajoo S, El Adawi H, Zeini I, et al. Efficacy of Probiotics-Based Interventions as Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Saudi J Biol Sci*. 1 mai 2022;29(5):3546-67.
151. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. janv 2021;10(11):2466.
152. Jin W, Ai H, Huang Q, Li C, He X, Jin Z, et al. Preclinical evidence of probiotics in ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol [Internet]*. 9 juin 2023 [cité 12 janv 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1187911/full>
153. Ma Y, Yang D, Huang J, Liu K, Liu H, Wu H, et al. Probiotics for inflammatory bowel disease: Is there sufficient evidence? *Open Life Sci*. 5 avr 2024;19(1):20220821.
154. Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – An Overview of Human Studies. *Front Pharmacol [Internet]*. 10 janv 2019 [cité 12 janv 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.01571/full>
155. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 1 mars 2020;39(3):632-53.
156. Karime C, Barrios MS, Wiest NE, Stancampiano F. *Lactobacillus rhamnosus* sepsis, endocarditis and septic emboli in a patient with ulcerative colitis taking probiotics. *BMJ Case Rep CP*. 1 juin 2022;15(6):e249020.
157. Wang Y, Liu H, Zhao J. Macrophage Polarization Induced by Probiotic Bacteria: a Concise Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 1 sept 2020;12(3):798-808.
158. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 juill 2020;2020(7):CD006634.
159. Li L, Liu T, Gu Y, Wang X, Xie R, Sun Y, et al. Regulation of gut microbiota-bile acids axis by probiotics in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2022;13:974305.
160. Xie F, Li S, Fan Y, Li W, Lv Q, Sun X, et al. Efficacy and Safety of Bifidobacterium Quadruple Viable Bacteria Combined with Mesalamine against UC Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 4 oct 2022;2022:8272371.
161. Engevik MA, Herrmann B, Ruan W, Engevik AC, Engevik KA, Ihekweazu F, et al. Bifidobacterium dentium-derived  $\gamma$ -glutamylcysteine suppresses ER-mediated goblet cell stress and reduces TNBS-driven colonic inflammation. *Gut Microbes*. 13(1):1902717.
162. Bodke H, Jogdand S. Role of Probiotics in Human Health. *Cureus*. 14(11):e31313.

163. Chen X, Fu Y, Wang L, Qian W, Zheng F, Hou X. Bifidobacterium longum and VSL#3® amelioration of TNBS-induced colitis associated with reduced HMGB1 and epithelial barrier impairment. *Dev Comp Immunol.* mars 2019;92:77-86.
164. Martín R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, Chain F, Derrien M, Escribano-Vázquez U, et al. The potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. *Sci Rep.* 1 avr 2019;9(1):5398.
165. Kiu R, Treveil A, Harnisch LC, Caim S, Leclaire C, van Sinderen D, et al. Bifidobacterium breve UCC2003 Induces a Distinct Global Transcriptomic Program in Neonatal Murine Intestinal Epithelial Cells. *iScience.* 2 juill 2020;23(7):101336.
166. Hu Y, Jin X, Gao F, Lin T, Zhu H, Hou X, et al. Selenium-enriched Bifidobacterium longum DD98 effectively ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Front Microbiol.* 2022;13:955112.
167. Tong L, Zhang X, Hao H, Liu Q, Zhou Z, Liang X, et al. Lactobacillus rhamnosus GG Derived Extracellular Vesicles Modulate Gut Microbiota and Attenuate Inflammatory in DSS-Induced Colitis Mice. *Nutrients.* 23 sept 2021;13(10):3319.
168. Zhou J, Li M, Chen Q, Li X, Chen L, Dong Z, et al. *Nat Commun.* 14 juin 2022;13:3432.
169. Souza ELS, Campos CLV, Reis DC, Cassali GD, Generoso SV, Cardoso VN, et al. Beneficial effects resulting from oral administration of *Escherichia coli* Nissle 1917 on a chronic colitis model. *Benef Microbes.* 2 déc 2020;11(8):779-90.
170. Aghamohammad S, Sepehr A, Miri ST, Najafi S, Pourshafie MR, Rohani M. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Lactobacillus* spp. as a preservative and therapeutic agent for IBD control. *Immun Inflamm Dis.* 19 mai 2022;10(6):e635.
171. Pan Y, Ning Y, Hu J, Wang Z, Chen X, Zhao X. The Preventive Effect of *Lactobacillus plantarum* ZS62 on DSS-Induced IBD by Regulating Oxidative Stress and the Immune Response. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9416794.
172. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol.* 4 avr 2023;29(14):2078.
173. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 6 mars 2025]. Prébiotiques : l'essentiel pour comprendre. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/prebiotiques-lessentiel-pour-comprendre>
174. VIDAL [Internet]. [cité 18 janv 2025]. Transplantation fécale : un traitement pas comme les autres. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30393-transplantation-fecale-un-traitement-pas-comme-les-autres.html>
175. Fanizzi F, D'Amico F, Zanutelli Bombassaro I, Zilli A, Furfaro F, Parigi TL, et al. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in IBD. *Microorganisms.* 23 août 2024;12(9):1755.
176. Porcari S, Benech N, Valles-Colomer M, Segata N, Gasbarrini A, Cammarota G, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: From microbiome to clinic. *Cell Host Microbe.* 10 mai 2023;31(5):712-33.

177. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, et al. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1 avr 2019;156(5):1440-1454.e2.
178. Park SY, Seo GS. Fecal Microbiota Transplantation: Is It Safe? *Clin Endosc*. 30 mars 2021;54(2):157-60.
179. Centre de Transplantation fécale de l'AP-HP [Internet]. Hôpital Saint-Antoine AP-HP. [cité 6 mars 2025]. Disponible sur: <https://saintantoine.aphp.fr/centre-de-transplantation-fecale-de-laphp/>
180. Haifer C, Paramsothy S, Kaakoush NO, Saikal A, Ghaly S, Yang T, et al. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 févr 2022;7(2):141-51.
181. Haifer C, Saikal A, Paramsothy R, Kaakoush NO, Leong RW, Borody TJ, et al. Response to faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis is not sustained long term following induction therapy. *Gut*. 1 nov 2021;70(11):2210-1.
182. Caldeira L de F, Borba HH, Tonin FS, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 18 sept 2020;15(9):e0238910.
183. Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, Nion-Larmurier I, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. 3 févr 2020;8(1):12.
184. Cheng F, Huang Z, Wei W, Li Z. Fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctology*. mai 2021;25(5):495-504.
185. Yang Q, Liang Q, Balakrishnan B, Belobrajdic DP, Feng QJ, Zhang W. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 31 janv 2020;12(2):381.
186. Valvano M, Magistrini M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of Vitamin D Supplementation on Disease Course in Inflammatory Bowel Disease Patients: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 1 févr 2024;30(2):281-91.
187. Jiang Q, Im S, Wagner JG, Hernandez ML, Peden DB. Gamma-tocopherol, a major form of vitamin E in diets: Insights into antioxidant and anti-inflammatory effects, mechanisms, and roles in disease management. *Free Radic Biol Med*. 1 janv 2022;178:347-59.
188. Gold SL, Manning L, Kohler D, Ungaro R, Sands B, Raman M. Micronutrients and Their Role in Inflammatory Bowel Disease: Function, Assessment, Supplementation, and Impact on Clinical Outcomes Including Muscle Health. *Inflamm Bowel Dis*. 1 mars 2023;29(3):487-501.
189. Laheij RLH, van Knippenberg YMW, Heil ALJ, Mannaerts BJW, Bruin KF, Lutgens MWMD, et al. The Efficacy of an Over-the-Counter Multivitamin and Mineral Supplement to Prevent Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease in Remission With Immunomodulators and/or Biological Agents: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Inflamm Bowel Dis*. 1 sept 2024;30(9):1510-6.
190. Caban M, Owczarek Katarzyna, and Lewandowska U. Effects of Polyphenol-Rich Extracts on Inflammatory Bowel Diseases. *Food Rev Int*. 4 nov 2024;40(9):2448-85.

191. Hébuterne X. Nutrition et MICI : quoi de neuf ?
192. Roncoroni L, Gori R, Elli L, Tontini GE, Doneda L, Norsa L, et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. *Nutrients*. 10 févr 2022;14(4):751.
193. Leveque I. Prévention dans les MICI, notre alimentation a-t-elle un impact ? *J Jeunes Gastros*. 2024;04:8-10.
194. Koutouratsas T, Philippou A, Kolios G, Koutsilieris M, Gazouli M. Role of exercise in preventing and restoring gut dysbiosis in patients with inflammatory bowel diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 14 août 2021;27(30):5037-46.
195. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Phytotherapies in inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):42.
196. Scimeca DD. Plantes et microbiote. 2019;(3):27.
197. Efficacy of oral consumption of curcumin/*Curcuma longa* for symptom improvement in inflammatory bowel disease: A systematic review of animal models and a meta-analysis of randomized clinical trials. *Biocell*. 10 mai 2022;46(9):2015-47.
198. Naini MA, Zargari-Samadnejad A, Mehrvarz S, Tanideh R, Ghorbani M, Dehghanian A, et al. Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Healing-Promoting Effects of Aloe vera Extract in the Experimental Colitis in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021(1):9945244.
199. Mathipa-Mdakane MG, Thantsha MS. Lactocaseibacillus rhamnosus: A Suitable Candidate for the Construction of Novel Bioengineered Probiotic Strains for Targeted Pathogen Control. *Foods Basel Switz*. 8 mars 2022;11(6):785.
200. Deng Q, Zhang L, Liu X, Kang L, Yi J, Ren J, et al. COF-based artificial probiotic for modulation of gut microbiota and immune microenvironment in inflammatory bowel disease. *Chem Sci*. 8 févr 2023;14(6):1598-605.

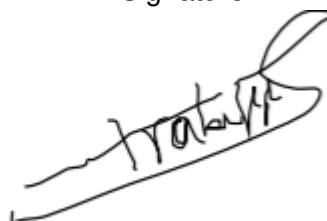
## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) .....IRAKIZA Vatia.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant :21708441

N° Thèse :27

**Nom et Prénom :** IRAKIZA Vatia

**Sujet :** Le Microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :  
Impact des probiotiques, prébiotiques et de la transplantation de microbiote fécal.

**Tours :** Le 28/05/2025

**Le(s) Directeur(s) de Thèse :**

Nom(s) et signature(s)



Sylvie Mavel

**Vu et Transmis :**

Le Doyen

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Nom et prénom de l'étudiant : IRAKIZA Vatia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | N°27 |
| <p align="center"><u>Titre de la thèse</u></p> <p align="center">Le microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : Impact des probiotiques, prébiotiques et la transplantation du microbiote fécal.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |
| <p><u>Résumé de la thèse</u></p> <p>Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui regroupent principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont des pathologies intestinales caractérisées par une inflammation persistante du tube digestif. Leur étiologie complexe implique des interactions entre des facteurs génétiques, environnementaux, immunologiques et microbiens. Parmi ces éléments, le microbiote intestinal joue un rôle central dans la physiopathologie des MICI.</p> <p>Cette thèse explore l'implication du microbiote intestinal dans les MICI, en mettant l'accent sur les traitements modulant la flore intestinale, notamment les probiotiques, les prébiotiques et la transplantation de microbiote fécal (TMF).</p> <p>L'utilisation des probiotiques dans les MICI vise à restaurer un équilibre microbien perturbé et à renforcer la barrière intestinale. Cependant, les résultats des études cliniques restent hétérogènes, et leur efficacité dépend des souches utilisées.</p> <p>Les prébiotiques quant à eux participent à la modulation du système immunitaire et à la réduction de l'inflammation intestinale, offrant ainsi un potentiel thérapeutique intéressant dans la prise en charge des MICI.</p> <p>La transplantation de microbiote fécal (TMF) représente une approche innovante visant à réintroduire un microbiote intestinal équilibré chez les patients atteints de MICI. Bien que son efficacité soit avérée dans le traitement des infections à <i>Clostridioides difficile</i>, son rôle dans la prise en charge des MICI fait encore l'objet d'études approfondies.</p> <p>Cette thèse met ainsi en lumière l'importance du microbiote intestinal dans la compréhension et la prise en charge des MICI, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant l'équilibre du microbiote et l'inflammation intestinale.</p> |      |
| <p><u>Mots-clés significatifs de son contenu, attribué par le candidat en liaison avec la bibliothèque universitaire et les membres du jury</u></p> <p align="center">Maladies intestinales, prébiotiques, probiotiques, microbiote intestinal, système immunitaire, inflammation, maladies chroniques</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |
| <p align="center"><u>Jury</u></p> <p><b>Président :</b> Mr Philippe LANOTTE, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Tours et CHRU de Tours.</p> <p><b>Membres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme Sylvie MAVEL, Maîtresse de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours</li> <li>- Mme Charlène RAPP, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de l'almont, Melun</li> <li>- Mme Mayah ALWAN, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de l'étoile, Tours</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| <p align="center"><u>Date et lieu de soutenance</u></p> <p align="center">Vendredi 23 mai à 10h à la faculté de pharmacie de Tours</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |