

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Béjaïa



Faculté des sciences et de la nature et de la vie
Département de biologie physico-chimique
Spécialité : pharmaco-toxicologie

Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme
MASTER

Thème

**Thérapie génique et cellulaire des maladies
inflammatoires chroniques de l'intestin**

Présenté par :

M^{elle} BOUMOULA Yasmine

et

M^{elle} TAIBI Houda

Soutenu le : 14/09/2022

Devant le jury composé de :

M^r BOUDJOUAN F.	MCB	Président
M^r BRIBI N.	MCA	Promoteur
M^{me} ARKOUB L.	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2021/2022

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier notre bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail

En seconde lieu, nous tenons à remercier notre promoteur M^rBRIBI N. pour ses précieux conseils et son aide durant la période du travail

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury qui ont accepté d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions

Enfin toutes nos gratitudees à tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce document

Dédicaces

Cher Allah je glorifie ton saint nom et je te remercie pour ta contribution et ton inspiration à la réalisation de ce travail et je compte sur toi pour tous les challenges qui viennent et le rendre meilleur que ce qui s'est passé.

Ce modeste travail est dédié

Tout d'abord aux personnes les plus brillantes et les plus patientes mes parents, aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, mon amour sans fin et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation qu'Allah vous bénisse et vous garde à mes côtés.

À mon précieux frère "Abdesselam" qui a été un coup de main tout au long de ma carrière universitaire, la personne qui comprend tout ce que je fais, le soutien financier dans ma vie, merci beaucoup, je suis béni de vous avoir à mes côtés et bien sûr de mes autres frères sans exception et mes belles soeurs qui m'ont fait me sentir comme une princesse chaque fois que j'avais besoin de guérir mon âme.

Je vous souhaite une longue vie en bonne santé, heureuse, réussie et un avenir plein de joie.

A ma binôme que j'aime Yasmine et toute sa famille.

A toutes mes amies, j'apprécie les souvenirs et tous les moments passés ensemble je vous dédie ce travail et je vous souhaite une belle vie pleine de santé et de bonheur.

Houda

Dédicace

Tout d'abord merci à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu, et qui ne cesse de me protéger, et m'avoir donné l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Aujourd'hui, je dédie ce travail à :

Mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'Amour que j'ai toujours eu pour vous, merci pour m'avoir toujours supporté dans mes décisions, je suis reconnaissante pour tous les sacrifices déployés pour m'élever dignement et assurer mon éducation dans les meilleures conditions, vous êtes tout pour moi je vous aime éperdument.

Mes frères & Ma soeur

Mes princes (**Salim, Nassim, Rafik, Adel, Kouceila**) merci pour tout votre amour et confiance, merci de me promener derrière moi quand j'avais besoin de quelqu'un pour surveiller mon dos. Sans oublié Ma soeur adorée **Samira**, son époux **Foudil** et ses enfant que j'adore (**Riham, Anes, Racim**), merci pour votre énorme support et soutien durant toutes ces années.

Mes chères cousines : Warda & Kahina

Merci pour votre soutien, encouragements et pour tout ce que vous avez fait, spécialement toi Warda, merci d'être toujours là pour moi malgré la distance qui nous sépare.

Mes amis de longues dates : Linda, Yasmine, Ryma, Meriem, Sousou

Vous êtes pour moi des soeurs et des amis sur qui je peux compter, en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble je vous dédie ce travail. Votre amitié m'est plus précieuse que de l'or.

Ma chère binôme et copine Houda et sa famille

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet, et pour tous les moments qu'on a passés ensemble.

Mes amies : Samou, Rahma, Djodjo, Karina, Wiwi

Jevous remercie de tolérer chaque jour mes idioties et mes petites folies, nous avons vécu tellement d'aventures, beaux moment durant ces années qui sont devenus inoubliables. Être dans une amitié avec vous signifie un festival pour moi tous les jours.

YASMINE

Sommaires

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I : généralités sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Généralités sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	2
I.1 Anatomie et physiologie du tube digestif	2
I.1.1 Œsophage.....	3
I.1.2 Estomac	3
I.1.3 Pancréas	3
I.1.4 Intestin grêle	3
I.1.5 Colon.....	3
I.2 Maladies inflammatoire chroniques de l'intestin	4
I.2.1 Symptômes des MICI	5
I.2.2 Epidémiologie des MICI.....	5
I.2.3 Physiopathologie des MICI.....	6
a. facteurs environnementaux	7
b. Prédisposition génétique.....	7
c. Microbiote intestinal.....	8
d. Dysfonction immunitaire	10

Chapitre II : Traitement médicamenteux

I. Traitement médicamenteux.....	14
I.1 Anti-inflammatoires	14
I.1.1 Aminosalicylés	14
a. mode d'action.....	15

b. les effets secondaires.....	15
I.1.2 Corticoïdes	15
a. modes d'action.....	16
I.2 Immunosuppresseurs.....	16
I.2.1 Thiopurines	17
a. mode d'action.....	17
b. Effets secondaires.....	18
I.2.2 Méthotrexate	19
a. mode d'action.....	19
b. effets secondaires	20
I.3 Biothérapie ciblée	21
I.3.1 Anti-TNF- α	21
a. mode d'action.....	21
b. Effets secondaires.....	22
I.3.2 Anti IL-6	22
 Chapitre III : Thérapie géniques et cellulaire	
I. Thérapie génique et cellulaire	24
I.1 Thérapie génique	24
I.1.1 Vecteurs viraux.....	25
I.1.2 Vecteurs non viraux	28
I.2 Thérapie cellulaire.....	30
I.1 Thérapie par des cellules souches mésenchymateuses	32
I.2 Thérapie par des cellules souches hématopoïétiques.....	33
I.3 Protocoles thérapeutiques des MICI	34
I.3.1 Thérapie par une souche probiotique <i>Lactococcus lactis</i>	34
I.3.2 <i>Escherichia coli</i> NISSLE 1917 (EcN) modifié génétiquement pour traiter les MICI.....	35
I.3.3 Cellules souches mésenchymateuses modifiées par l'ARNm CXCR2.....	37
Conclusion	39

Références bibliographique

Figure 01: Schéma du tube digestif humain.....	2
Figure 02 : Représentation schématique des pathologies regroupées sous le terme MICI.....	4
Figure 03: Comparaison de la répartition au niveau anatomique de la maladie de Crohn, et de la rectocolite hémorragique.....	4
Figure 04: Prévalence des MICI dans le monde.....	5
Figure 05: Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations.	8
Figure 06: Représentation schématique de la dysbiose et l'homéostasie intestinale.	9
Figure 07: Schéma représentant la différenciation des lymphocytes T naïfs vers le lignage Th1, Th17, Th2 ou Treg en fonction de leur environnement cytokinique.....	10
Figure 08 : Réponses immunitaires adaptatives dans l'intestin.	12
Figure 09: Structures chimiques des glucocorticoïdes de première et deuxième génération (GCs)	15
Figure 10: Structure chimique des thiopurines (AZA et 6-MP) et de l'hypoxanthine	17
Figure 11: Mode d'action de l'azathioprine.....	18
Figure 12: Structure chimique de L'acide folique et Méthotrexate.....	19
Figure 13: Mode d'action de méthotrexate.....	20
Figure 14: Structure moléculaire des trois antagonistes du facteur de nécrose tumorale(TNF α) pour le traitement de la colite ulcéreuse.	21
Figure 15: Mécanisme d'action des agents biologiques anti-facteur de nécrose tumorale	22
Figure 16: Structure d'une interleukine humaine.	23
Figure 17: Thérapie génique et cellulaire des maladies inflammatoires de l'intestin.	24
Figure 18: Schéma explicatif des deux voies de la thérapie génique	25
Figure 19 : Structure d'un rétrovirus, exemple du lentivirus VIH-1	26
Figure 20: Structure de l'adénovirus	26
Figure 21 : Structure de virus adéno-associés.....	27
Figure 22: Structure de lentivirus.....	27
Figure 23: Structure d'un liposome	28
Figure 24: Structure générale d'un lipide cationique	29
Figure 25: Structures schématiques et chimiques des polymères évaluées dans les études de délivrance de gène	29
Figure 26: Ensemble des approches non virales pour la livraison de gènes aux cellules.....	30
Figure 27: Thérapie cellulaire et cellules souches.....	31
Figure 28: Caractéristiques des cellules mésenchymateuses multipotentes	33
Figure 29: Modèle d'ingénierie probiotique axée sur les cytokines ciblée.....	35
Figure 30: Effets du Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) dans la rémission des maladies inflammatoires de l'intestin	36
Figure 31: Structure moléculaire de CXCR2.....	37
Figure 32 : Cellules stromales mésenchymateuses modifiées par ARNm exprimant CXCR2	38

Tableau N°I: Évolution épidémiologique en Algérie6.

Tableau N°II: Noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide
aminosalicylique..... 14.

Liste des abréviations

AAV : virus adéno-associés.

AICART/ATIC : l'aminoimidazolecarboxamideribo-nucleotidetransformylase.

AIEC : Escherichia coli entéro-adhérents et invasifs.

AZA : Azathioprine.

CARD15 : Caspaserecruitmentdomain

15CD4 : Cluster de différenciation 4

Cellules M : cellules Microfolds

CI : colite indéterminée

Cm : centimètres

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CTL : Cellules T cytotoxique

DHF : dihydrofolate

DHFR : dihydrofolate réductase

Fc : fragment cristallin

Fc γ 1 : fragment Fc d'immunoglobuline humaine G1

FPGS : foly-polyglutamate synthétase

Fv : fragment variable

GALT : Gut-associatedlymphoid tissue

GE : gastro-œsophagique

GI : tractus gastro-intestinal

GST : glutathion-S-transférase

Hab : habitants

HCF : facteur de croissance des hépatocytes

Liste des abréviations

HGPRT-1 : hypoxanthine guanine phosphoribosyl.

HHS : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

IDO : l'indoleamine 2,3-dioxygénase

IFN- γ : Interféron gamma.

IL : Interleukine

IgA : Immunoglobulines A.

LRR:Leucin-RichRepeats.

LTh: Lymphocytes T helper.

m: mètre.

MC : maladie de Crohn.

MeTGMP : Méthyl-thioguanosinemonophosphate MDP : Muramyldipeptid

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

MMP :Métalloprotéases matricielles.

MO : Moelles osseuse

MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase

MTX : Méthotrexate.

MTXPG : Méthotrexate polyglutamate

6-MMP : 6 Méthyl-mercaptopurine.

6-MP : 6 Mercapto-purine.

NBD :Nucleotide-Binding Domain.

NLRs : NOD likereceptors.

NOD2 :Nucleotide-bindingOligomerization Domain2

PGE2 : Prostaglandine E2

PGN : Peptidoglycane.

Liste des abréviations

RCH : rectocolite hémorragique

RFC : le transporteur de folate réduit

RLRs:RIG-like receptors.

TGF- β : Transforming Growth Factor Beta.

TGMP :thioguanosinemonophosphate

THF :tétrahydrofolate

TIMP :thioinosinemonophosphate

TLRs : Tolllike receptors.

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TPMT : thiopurine S-méthyltransférase.

Treg : T régulateurs.

TYMS : thymidylatesynthétase

6-TGN :6- Thioguanine nucléotides.

VSH :virus de l'herpès simple

XIES : système d'expression inductible xylose

XO : xanthine oxydas

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent deux pathologies, la maladie Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Elles sont caractérisées par une inflammation du tube digestif, évoluant par poussées inflammatoires de durées variables entrecoupées par des phases de rémission. Il s'agit d'un problème de santé mondial dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Bien que l'étiologie des MICI reste largement méconnue, elle implique une interaction complexe entre les facteurs génétiques, environnementaux ou microbiens et les réponses immunitaires **(Fiocchi, 2015; Zhang and Li, 2014)**.

Actuellement, aucune option de traitement curatif n'est disponible. Les médicaments utilisés visent à diminuer l'inflammation pour prolonger les périodes de rémissions. Ces traitements comprennent les aminosalicylés, glucocorticoïdes et les immunosuppresseurs. Récemment, des agents biologiques ont été développés tels que les anti-TNF alpha et les anti-IL6 **(Lopez-Santalla and Inmaculada Garin, 2021)**. Néanmoins, l'utilisation de ces médicaments peut induire des effets indésirables et des réactions allergiques où les patients deviennent réfractaires, de plus, ces traitements sont coûteux. Par conséquent, il est souhaitable de développer des thérapeutiques peu coûteuses, facile à administrer avec des effets secondaires minimales **(Wang *et al* ; 2022)**.

Les progrès de la recherche en biologie moléculaire ont offert des possibilités thérapeutiques pour cibler les processus ou voies inflammatoires impliqués dans la manifestation et la progression de la maladie. Des approches thérapeutiques géniques et cellulaires sont également tentées pour prévenir l'inflammation des muqueuses. Ces approches présentent un potentiel dans le traitement des MICI **(Mishra *et al.*, 2020)**.

La thérapie génique consiste à insérer ou à modifier des gènes dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie. La thérapie cellulaire décrit le processus d'introduction de nouvelles cellules dans un tissu afin de traiter une maladie. Ainsi l'utilisation de probiotiques modifiés génétiquement ayant un potentiel anti-inflammatoire peut-être une stratégie efficace pour le traitement des MICI **(Marel, 2011)**. L'objectif de notre travail est de montrer l'efficacité de ces nouvelles approches thérapeutiques avec moins d'effets secondaires à travers des revues littéraires des données cliniques publiées à ce jour.

I. Généralités sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I.1 Anatomie et physiologie du tube digestif

L'appareil digestif regroupe l'ensemble des organes et glandes destinés à assurer l'absorption et la digestion des aliments ingérés et donc le maintien de la vitalité et du fonctionnement énergétique de l'ensemble des structures de l'organisme (figure 01) (Cyril, 2016).

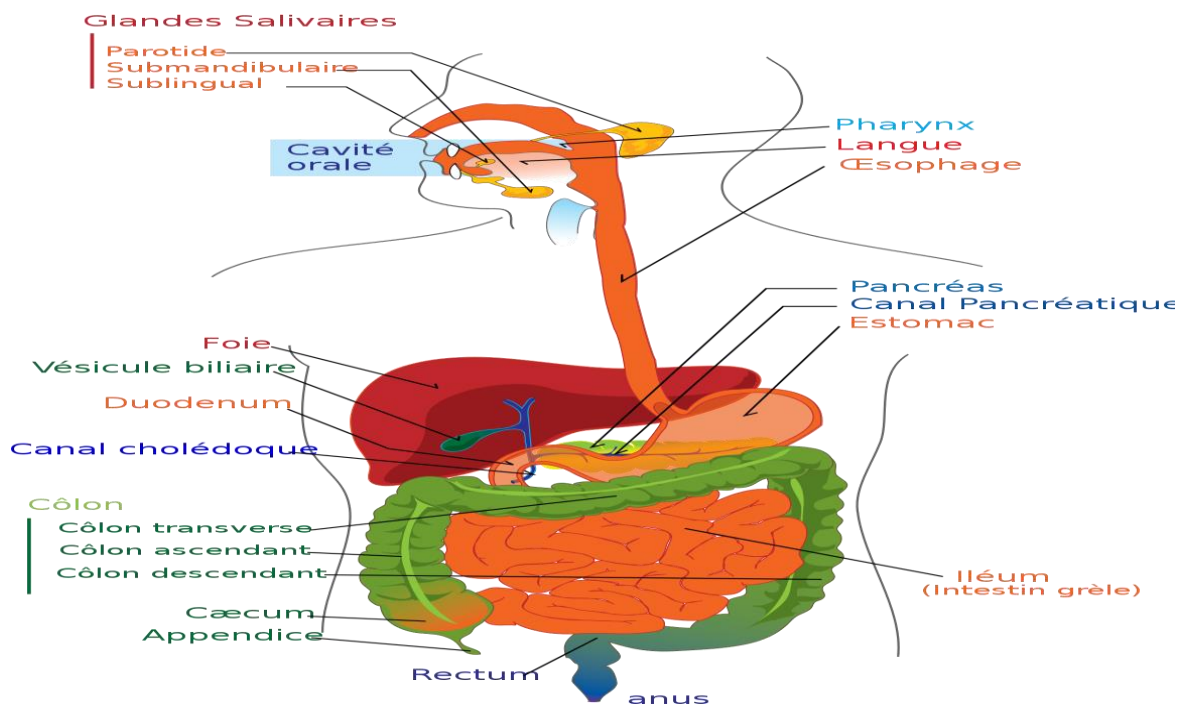


Figure 01 : Schéma du tube digestif humain (Cyril, 2016).

I.1.1 Œsophage

L'œsophage est un tube musculo-membraneux qui mesure 23-25 cm de long transporte les aliments de l'hypo pharynx jusqu'au cardia de l'estomac. Il comprend trois parties : cervicale, thoracique et abdominale (Prades and Asanau, 2011).

I.1.2 Estomac

L'estomac est l'organe le plus dilaté du tube digestif aide la digestion (Soybel, 2005), avec des processus mécaniques grâce aux mouvements péristaltiques légers et des processus chimiques notamment celle des protéines grâce à la pepsine (Cyril, 2016), La régulation et le contrôle de l'appétit, à une capacité de 1000 à 1500 ml chez l'adulte (Soybel, 2005 ; Wilson and Stevenson, 2019). Composé de cinq région : le cardia, jonction gastro-œsophagique (GE), le fond d'œil, le corpus, le l'antra et le pylore (Landa *et al.*, 2019).

I.1.3 Pancréas

Le pancréas est un organe abdominal. Il est annexé au tube digestif. Relativement fixe et s'étend transversalement à travers le haut de l'abdomen derrière l'estomac, devant et au-dessus des reins (Bockman, 1993).

I.1.4 Intestin grêle

L'intestin grêle est l'organe le plus long du tractus gastro intestinal (GI), responsable de l'absorption des nutriments, le maintien de l'eau, équilibre électrolytiques et notamment la sécrétion endocrinienne (Campbell *et al.*, 2019; Ma and Lee, 2020). C'est un tube creux déplié qui mesure environ de 6 à 7 m de long qui commence au pylore et se termine à la valve iléo-colique (Volk and Lacy, 2017). Il se divise en trois parties et débouche sur le gros intestin : le duodénum, juste après l'estomac est la section la plus courte, mesurant en moyenne de 20 cm à 25 cm de longueur. Puis le jéjunum mesure environ 2,5 mètres de long, contient des pliques circulaires (lambeaux musculaires) et des villosités pour absorption des produits de la digestion. Enfin, L'iléon est la dernière partie mesurant environ 3 mètres, et se termine au caecum qui débouche sur le gros l'intestin (3,6 m de long) (Collins *et al.*, 2017). La muqueuse intestinale se divise en trois couches distinctes : la muqueuse musculaire (la couche la plus profonde), la lamina propria (délimitée par l'épithélium au-dessus et la muqueuse musculaire en dessous) et la couche épithéliale supérieure (Doherty and Charman, 2002).

I.1.5 Colon

Le colon est la dernière partie du tube digestif. Il commence à la valvule iléo-cæcale et se termine à l'anus. Il est divisé en 3 parties consécutives : le caecum, le côlon, lui-même il se devise en plusieurs segments : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. et finalement La partie terminale est appelée ampoule rectale (Cyril, 2016).

I.2 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies qui correspondent à une inflammation chronique du système digestif évoluant par poussées inflammatoires de durées variables (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique) (Kökten *et al.*, 2016). Elles regroupent essentiellement trois entités à savoir, la maladie de Crohn (MC), la recto-colite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées (CI) (figure 02) (Duchesne, 2013).

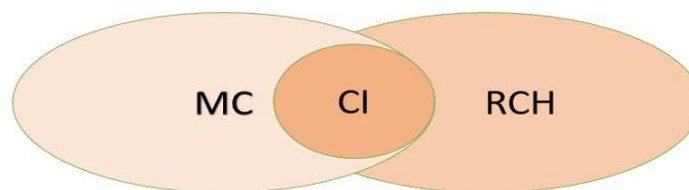


Figure 02 : Représentation schématique des pathologies regroupées sous le terme MICI.

La maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH) partagent de nombreux symptômes. Cependant, elles présentent certaines différences (Aoun, 2019). Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus), mais elle se localise le plus souvent au niveau de l'intestin et touche fréquemment l'iléon terminal, avec ou sans atteinte colique, dans la rectocolite hémorragique, l'inflammation affecte le rectum et le côlon (figure 03) (Wilfried, 2016 ; Grimaud, 2018).

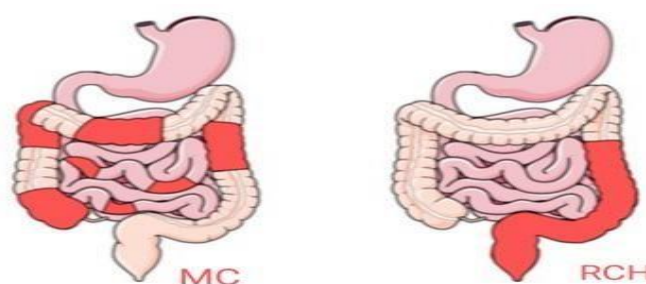


Figure 03 : Comparaison de la répartition au niveau anatomique de la maladie de Crohn, et de la rectocolite hémorragique (Hoter and Naim, 2019).

I.2.1 Symptômes des MICI

Les personnes atteintes de MC présentent généralement une diarrhée et des douleurs abdominales chroniques, fièvre, amaigrissement et plus rarement des nausées et vomissements

(Drouet, 2012). Les patients atteints de RCH présentent généralement une diarrhée, qui dans 90 % des cas est hémorragique, la symptomatologie peut être plus légère avec des douleurs rectales et des pertes glairo-sanglantes sans matières fécale (Liagre, 2020). Parfois, les MICI peuvent toucher d'autres parties du corps, comme les articulations, les yeux, la bouche, le foie, la vésicule biliaire et la peau, elles augmentent également le risque de cancer dans les zones de l'intestin qui sont touchées (Claire, 2020).

I.2.2 Épidémiologie des MICI

La fréquence des MICI reste plus élevée dans les pays du nord (Europe et Amérique du nord) et les pays industrialisés, alors qu'elles sont rares dans l'hémisphère sud, à l'exception des populations blanches d'Australie, de Nouvelle-Zélande et d'Afrique du Sud (Sylvie, 2010), alors que l'incidence des MICI en Europe du Nord et en Amérique du Nord a tendance à se stabiliser depuis une dizaine d'années (figure 04). Ces maladies sont par contre en nette augmentation en Europe et de L'est ainsi que dans les pays en voie de développement (Duchesne, 2013).

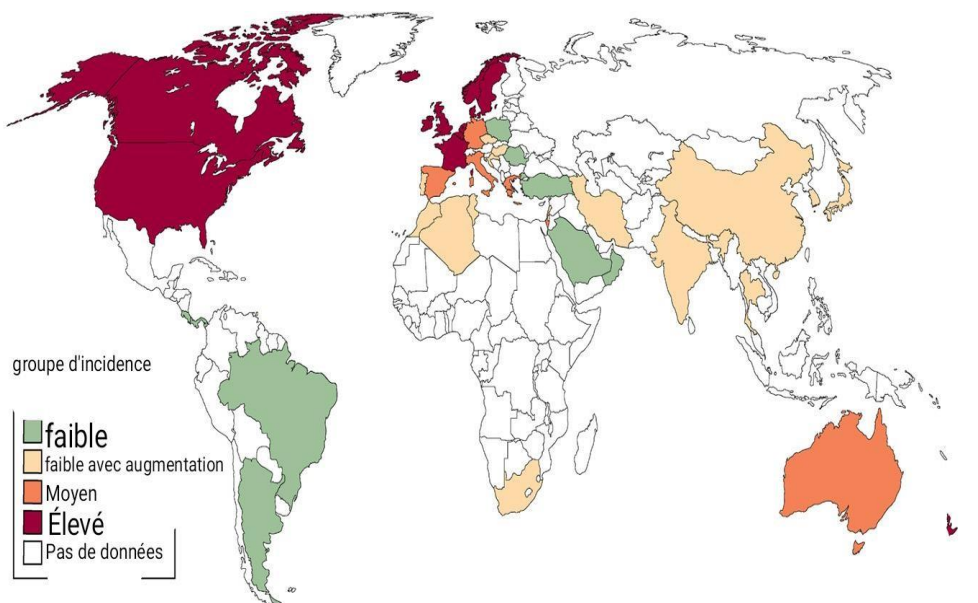


Figure 04 : Prévalence des MICI dans le monde (Cosnes *et al.*, 2011).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin peuvent survenir à tout âge, le pic maximal est constaté entre 20 et 40 ans, un deuxième pic d'incidence a été observé se situe entre 50 et 60 ans (Duchesne, 2013). Dans la plupart des études il y a une prédominance de la MC chez les femmes, au contraire, on retrouve une tendance à une légère prédominance de la

RCH chez les hommes (**Corinne, 2012**). La maladie de Crohn, connue comme étant fréquente dans les pays développés, se voit de plus en plus dans les pays en voie de développement avec une incidence annuelle de 1,49 nouveaux cas/an/10⁵ habitants en Algérie (2003–2006) (tableau I) et touche habituellement le sujet jeune. L'incidence annuelle moyenne de la MC en Algérie connaît une recrudescence situant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire, d'où la nécessité d'une meilleure connaissance des différents aspects de la maladie (**Damouche et al., 2016**).

Tableau N°I : Évolution épidémiologique en Algérie (Balamane et al., 2013).

MICI	Incidence	Prévalence	Évolution épidémiologique
RCH	1,38 .10 ⁵ hab/an	20,7 .10 ⁵ hab/an	Stable de 1981 à 2006(1,24 ; 1,38)
MC	1,49 .10 ⁵ hab/an	22,35 .10 ⁵ hab/an	accroissement de 1981 à 1998(0,79 à 1,64) puis stabilisation de 1998 à 2006(1,64 à 1,49)

I.2.3 Physiopathologie des MICI

L'étiologie des MICI reste incertaine. Cependant la maladie de Crohn et la RCH sont dites multifactorielles, dont différents facteurs peuvent les déclencher (**Kökten et al., 2016**). L'hypothèse actuelle est celle d'une anomalie de la réponse immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés (**Drouet, 2012**).

a. Facteurs Environnementaux

Il est désormais clairement établi que de nombreux facteurs environnementaux peuvent intervenir dans l'altération de la composition et des fonctions qualitative et quantitative du microbiote intestinal. Par conséquent le microbiote peut être le lien entre le risque de développer une MICI et l'environnement (**Grimaud, 2018**). Parmi les facteurs environnementaux ayant fait l'objet d'intenses recherches seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont à ce jour un rôle clairement établi dans le développement et l'évolution des MICI (**Reinhard, 2014**). Il a été suggéré que le risque de développer une MC est doublé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, à l'inverse, le tabac a des vertus protectrices en ce qui concerne la RCH (**Begon et al.,**

2015). De nombreuses études s'accordent sur le fait que l'appendicectomie est un facteur très impliqué dans la physiopathologie des MICI, d'un côté, elle favoriserait l'installation d'une MC et de l'autre elle protégerait contre la RCH (Wilfried, 2016). Plusieurs autres facteurs, tels que les antibiotiques, les contraceptifs oraux, l'inactivité physique, les vaccinations, l'alimentation, etc., ont été suggérés pour expliquer l'émergence des MICI dans les pays développés (Kökten *et al.*, 2016).

b. Prédisposition génétique

Les études ultérieures ont confirmé la présence d'agrégations familiales de MICI (10 à 29 % des patients atteints ont un parent du 1er degré atteint de cette maladie) et la concordance chez les jumeaux (taux plus élevés de concordance chez les jumeaux monozygotes (35%) par rapport aux hétérozygotes (4%) (Matricon, 2010 ; Reinhard, 2014). Des études génomiques ont permis d'identifier plusieurs dizaines de loci et de gènes associés aux MICI, le gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) aussi appelé CARD15 (Caspase recruitment domain 15), étant un des premiers gènes retrouvés associés fortement à la MC (Zali, 2010 ; Claire, 2020). Il s'agit d'un gène situé sur le chromosome 16q, qui est un récepteur cytoplasmique de l'immunité innée, impliqué dans la reconnaissance d'un composant du peptidoglycane (PGN) des parois bactériennes, le muramyl-dipeptide (MDP) (Sylvie, 2010 ; Tamzaourte *et al.*, 2017).

Il est constitué en N-terminal de deux domaines de recrutement et d'activation des caspases (CARD), d'un domaine central de liaison aux nucléotides (NBD, Nucleotide-Binding Domain) et d'un domaine C-terminal composé de motifs répétés riches en leucine (LRR, Leucin-Rich Repeats) (Denizot, 2013). De nombreuses études ont montré que NOD2 joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre entre les bactéries, les cellules épithéliales et la réponse immunitaire innée de l'hôte. Cette fonction protectrice est perdue en cas de mutations NOD2, entraînant une augmentation de l'inflammation et diverses maladies (Negroni *et al.*, 2018).

Chez les patients atteints de MC, de nombreuses mutations dans le gène NOD2 ont été mises en évidence dont trois principales qui conduisent à la production de protéines NOD2 variantes (*R702W*, *G908R* et *1007fs*) (figure 05) (Tamzaourte *et al.*, 2017 ; Aoun, 2019).

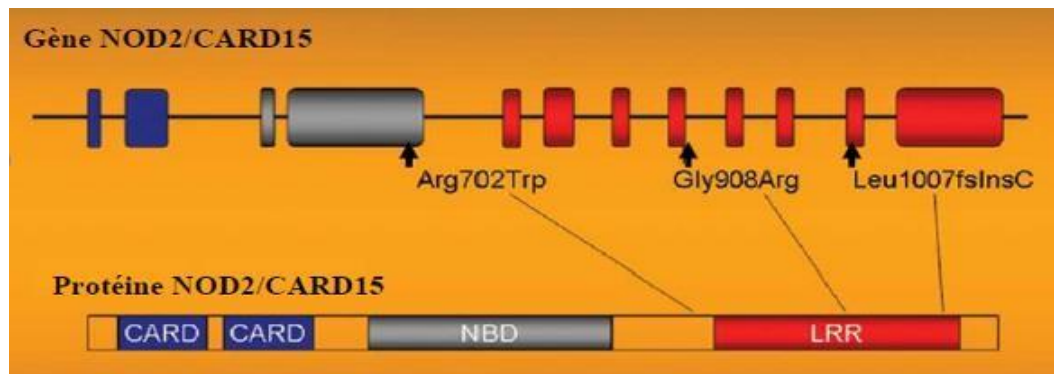


Figure 05 : Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations (Sylvie, 2010).

c. Microbiote intestinal

Il est aujourd'hui clairement établi, que le microbiote intestinal joue un rôle dans certaines pathologies du système digestif tel que les cancers colorectaux, MICI (Grimaud, 2018). Le microbiote est un réseau complexe d'interactions stables entre plusieurs populations microbiennes qui contribuent à l'homéostasie intestinale (Michaud *et al.*, 2018), le côlon humain est décrit comme le site écologiquement le plus dense en bactéries sur terre, avec un total de bactéries estimé à environ 10^{14} réparties en 4 phyla majeurs : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (El Kaoutari *et al.*, 2014). Des études moléculaires, indépendantes de la culture, basées pour la plupart sur le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16s, ont permis de mettre en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI (Grimaud, 2018). Ces anomalies correspondent à une diminution de la biodiversité et un déséquilibre entre la quantité de bactéries dites « protectrices » (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*) et de bactéries dites « délétères » (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*), ce qu'on appelle dysbiose (figure 06) (Kökten *et al.*, 2016).

Tout d'abord, il a été observé une diminution des bactéries du phylum *Firmicutes* et plus particulièrement des bactéries *Faecalibacterium prausnitzii* qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires, et une augmentation de la proportion des *Entérobactéries* comme certains *E. coli* entéro-adhérents et invasifs (AIEC) associée à la muqueuse iléale (Marteau *et al.*, 2018 ; Aoun, 2019).

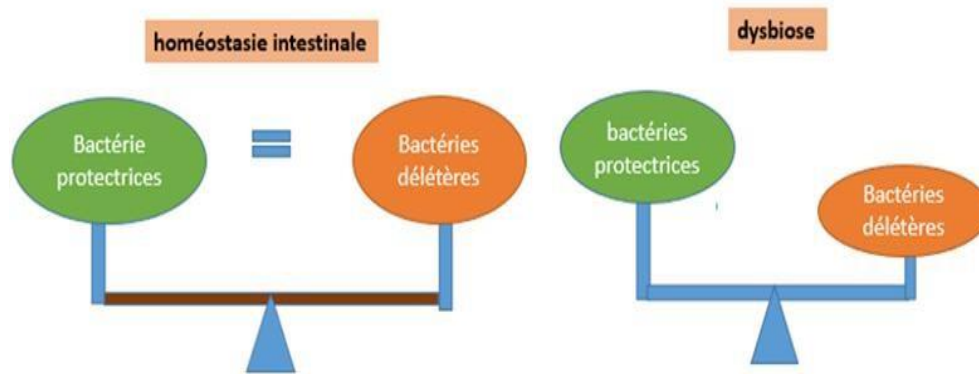


Figure 06 : Représentation schématique de la dysbiose et l'homéostasie intestinale.

d. Dysfonctionnement immunitaire

Dans les MICI, comme dans un contexte auto-immun, l'inflammation est initialement médiée par l'immunité innée puis maintenue par l'activation du système immunitaire adaptatif responsable de la chronicité et de la progression de la maladie (**Grimaud, 2018**).

En temps normal la barrière épithéliale en tant que première ligne de défense, limite la pénétration d'antigènes au système immunitaire de la muqueuse (**Kucharzik *et al.*, 2006**), pour protéger cette dernière, une couche de mucus recouvre toute la surface de l'épithélium sécrété par les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) (**Cyril, 2016**). Cette couche concentre les peptides antimicrobiens (comme les défensines et les lectines) sécrétés par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et les IgA, établissant ainsi une barrière étanche aux bactéries et permettant leur maintien à distance de l'épithélium (**Denizot, 2013**). Il existe également au niveau du tube digestif des organes lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated-lymphoid tissue) (**Kökten *et al.*, 2016**), situés dans la lamina propria ou dans les plaques de Peyer qui jouent un rôle essentiel pour la défense de l'organisme contre les agents pathogènes .

Les antigènes présents sur les bactéries liminales peuvent être détectés grâce à un mécanisme d'endocytose par les cellules M présentes dans l'épithélium puis transférés aux cellules dendritiques de la plaque de Peyer. Selon le contexte de leur stimulation, elles induisent la différenciation des lymphocytes T facilitateurs naïfs (Th0) en Th1, Th2, Th17 ou Treg (figure 07) (**Grimaud, 2018 ; Claire, 2020**).

Les cellules épithéliales intestinales ont également la capacité de reconnaître certains micro-organismes luminaux via des récepteurs de type NLRs (NOD like-receptors), NOD-1 et NOD2, Les RLRs (RIG-like-receptors) reconnaissent les virus et les TLRs reconnaissent

différents fragments bactériens ou viraux, et présentent les antigènes aux LT CD4+ naïfs grâce aux molécules de CMH (**Kökten et al., 2016 ; Petitfils, 2021**).

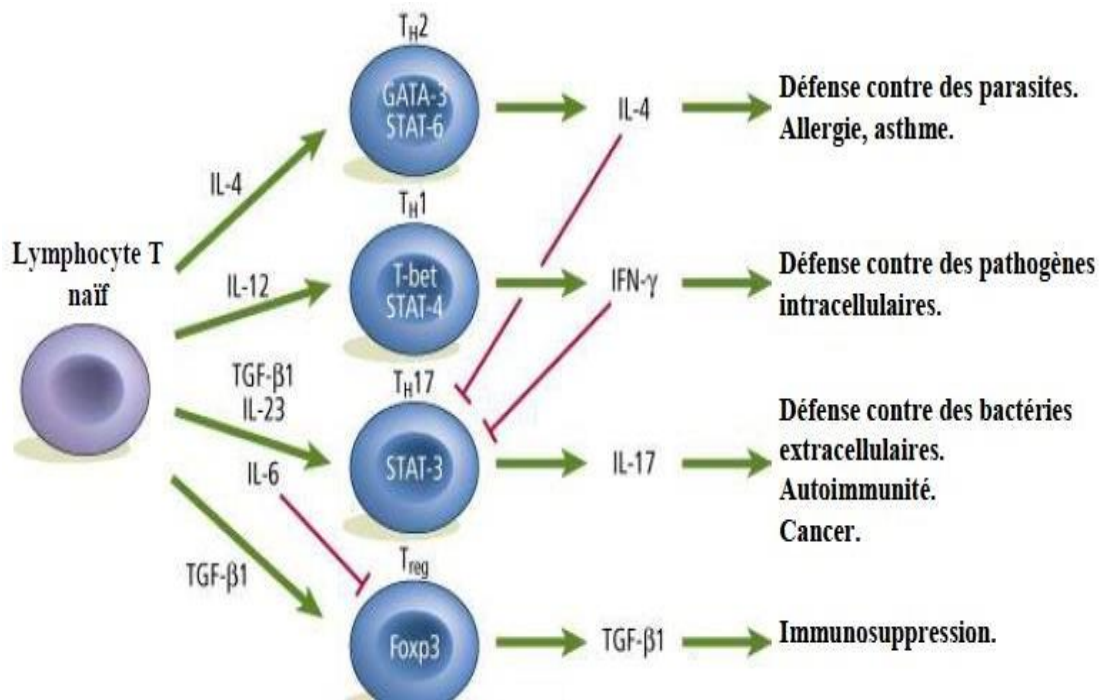


Figure 07 : Schéma représentant la différenciation des lymphocytes T naïfs vers le lignage Th1, Th17, Th2 ou Treg en fonction de leur environnement cytokinique (**Sylvie, 2010**).

En situation non pathologique, les cellules dendritiques activent les lymphocytes T régulateurs qui synthétisent de l'IL-10 et de l'IFN- γ inhibant l'activation des LT effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17, eux même responsables de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et inhibent les macrophages éliminant des agents pathogènes. Ainsi, cet équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs permet de maintenir l'homéostasie intestinale (**Reinhard, 2014; Claire, 2020**).

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI et notamment une diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, ces facteurs sont à l'origine d'une dysbiose intestinale marquée par une diminution de la quantité de bactéries « protectrices » et une augmentation des bactéries « délétères » (**Grimaud, 2018**). Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et

de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria (**Kökten et al., 2016**). Cette perte de fonction de la barrière intestinale a pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, l'apparition d'une inflammation chronique et l'apparition des lésions observées chez les patients (**Denizot, 2013**).

Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE₂. Contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria, vont subir une maturation complète au lieu d'une maturation partielle. Elles vont ainsi migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser un fort taux d'IL-2 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 qui oriente la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 (**Grimaud, 2018**).

Les cellules T naïves (Th0), après activation, sont capables de se différencier en cellules Th1, Th2 ou Th17 en particulier, les réponses Th1 sont à l'origine de la pathogenèse de la MC (figure 08). Le Th1 produit de l'interféron (IFN)- γ et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α . L'IFN- γ active les macrophages tissulaires pour produire du TNF- α supplémentaire, ce qui provoque l'apoptose des cellules épithéliales et la différenciation des cellules stromales en myofibroblastes. Les myofibroblastes activés produisent des métalloprotéinases (MMP) qui provoquent la dégradation des tissus. Tandis que la RCH est censée être dirigée par les réponses Th2 qui a leur tour produit de l'interleukine (IL)-13, qui peut augmenter la perméabilité intestinale et induire l'apoptose épithéliale. Les cellules Th17 libèrent l'IL-17A, qui joue un rôle dans le recrutement des neutrophiles vers les sites d'inflammation active et l'IL-21 induit également la production de métalloprotéines contribuant à la dégradation de la matrice extracellulaire (**Wallace et al., 2014**).

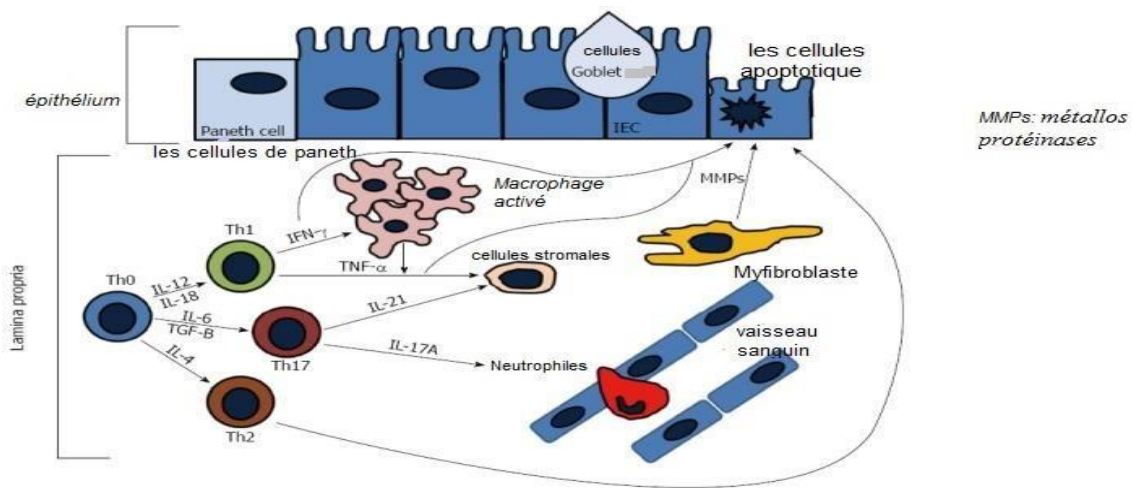


Figure 08 : Réponses immunitaires adaptatives au niveau de l'intestin (Wallace *et al.*, 2014)

I. Traitement médicamenteux

Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement en mesure de guérir complètement les MICI (**Liagre, 2020**). Les médicaments utilisés ont pour objectif l'obtention et le maintien de la rémission des symptômes et cicatriser les lésions, les recherches montrent qu'il existe différentes classes thérapeutiques fondées sur des mécanismes d'action différents (**Duchesne, 2013 ; Racine, 2015**).

I.1 Anti-inflammatoires

I.1.1 Aminosalicylés

Le principe actif de cette classe thérapeutique est l'acide-5-aminosalicylique ou 5-ASA (mésalazine) qui est utilisé pour traiter les poussées légères et modérées de la maladie de Crohn et dans la prévention de certaines rechutes post-opératoires, les aminosalicylés sont également très efficaces dans la RC et demeurent le traitement de première ligne (**Dewit, 2018 ; Aoun, 2019**). Leurs noms commerciaux et dosages sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°II: Noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicylique (**Ait Ali, 2021**).

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Salazosulfapyrine	Salazopyrine	Comprimé 500 mg
Mésalazine	Pentasa	Comprimé 500 mg Sachet 1 g Suppositoire 1 g Solution rectale 1 g
Mésalazine	Rowasa	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum	Orale à 250 mg et 500 mg

a. Mode d'action

Les aminosalicylés exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients (Coelho and Marteau, 2009). Ils inhibent la cascade arachidonique (prostaglandines, leucotriènes), ils ont des effets antioxydants et agissent sur des facteurs de transcription tels le NF- κ B et le PPAR γ , modifiant ainsi la transcription de différents gènes (Boschetti *et al.*, 2011 ; Dalibon, 2015). L'utilisation des aminosalicylés est limitée, en raison de nombreux effets secondaires tel que la fièvre, céphalée, fatigue, nausées, réactions allergiques, thrombopénie, leucopénie et toxicité hépatique, pancréatique et rénale (Curkovic *et al.*, 2013 ; Reinhard, 2014).

I.1.2 Corticoïdes

Les corticoïdes sont des molécules endogènes (cortisol, cortisone, corticostérone), sont utilisées comme traitements pour plusieurs maladies, leur sécrétion est médiée par l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS) (Bruscoli *et al.*, 2021). La corticothérapie est utilisée dans les formes moyennes à sévères des MICI, il existe deux type dont le 1^{er} type est les Corticoïdes d'action systémique, les plus utilisés sont la Prednisolone (Solupred) et la Prednisone (Cortancyl) (figure 09), sont utilisées par voie orale lors de crises modérées à sévères, la méthylprednisolone par voie intraveineuse n'est pas indiquée dans la maladie de Crohn (Beaugerie, 2008). Le 2^{ème} type c'est les corticoïdes d'action locale par voie orale, comme le budésonide, il est moins toxique que la corticothérapie systémique, et en fait le traitement de premier choix en cas de maladie de Crohn iléale légère, le budésonide (Entocort) est libéré au niveau de la partie terminale du grêle et du côlon droit, permettant l'administration de doses plus faibles pour une même efficacité (Drouet, 2012 ; Serrero *et al.*, 2017).

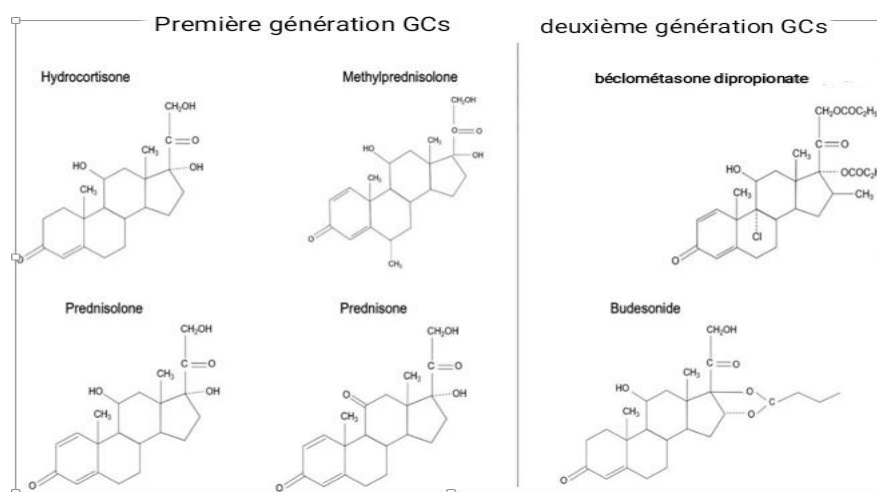


Figure 09 : Structures chimiques des glucocorticoïdes de première et deuxième génération (GCs) (Bruscoli *et al.*, 2021).

a. Mode d'action

Les corticoïdes empêchent fortement la synthèse de cytokines et chémokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6), entraînant un effet sur des principaux facteurs de transcription tel que NF- κ B, AP-1 (Sibilia, 2003 ; Thervet *et al.*, 2011). Ils induisent la synthèse de la lipocortine au niveau des leucocytes, provoquant une diminution de la synthèse de la phospholipase A2, il s'ensuit une inhibition de la synthèse de prostaglandines, de leucotriènes (Aoun, 2019 ; Ballarin, 2019). La corticothérapie présente pour avantage d'être utilisable au cours de la grossesse et l'allaitement, Néanmoins, de nombreux effets indésirables sont observés comme les modifications de l'apparence et de la peau (Prise de poids, arrondissement du visage, Acné, Vergetures....) et d'autres, comme les atteintes osseuses, la cataracte ou le retard de croissance chez l'enfant ... etc, de plus, quand on diminue les doses ou rapidement après leur arrêt, certains patients rechutent (ils sont cortico-dépendants) (Zomalheto *et al.*, 2015 ; Aoun, 2019).

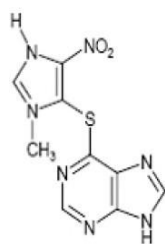
La prise des corticoïdes au cours des MICI est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien pour éviter les rechutes de la maladie (Grimaud, 2018).

I.2 Immunosuppresseurs

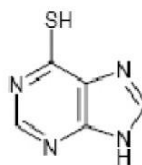
Les immunosuppresseurs comprennent les médicaments couramment utilisés pour prévenir le rejet d'organes transplantés ainsi que les agents utilisés dans le traitement des troubles auto-immuns. La plupart de ces médicaments ont un index thérapeutique étroit et un potentiel de toxicités importantes. Les médicaments les plus utilisés sont : les purines et le Méthotrexate (Fireman *et al.*, 2004).

I.2.1 Thiopurines

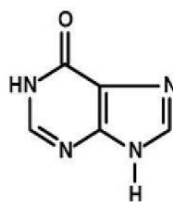
La 6-mercaptopurine (6-MP) et son pro-drogue l'azathioprine (AZA) sont des analogues de purine (hypoxanthine) capables de réduire la prolifération cellulaire et possédante des propriétés de modificateur immunitaire (figure10). L'AZA et la 6-MP ont prouvé leur efficacité dans l'induction de la rémission dans la maladie de Crohn (MC) active (Derijks *et al.*, 2006; Renna *et al.*, 2014).



Azathioprine (AZA)



6-Mercaptopurine (6-MP)



L'hypoxanthine

Figure 10 : Structure chimique des thiopurines (AZA et 6-MP) et de l'hypoxanthine
(Citterio-Quentin, 2016)

a. Mode d'action

Le métabolisme des médicaments à base de thiopurine est complexe. L'azathioprine est une pro drogue qui est convertie rapidement dans le sang par une réaction non enzymatique en 6-MP et en dérivé méthyl-nitro-thioimidazole par l'action de la glutathion-S-transférase (GST). La 6-MP, un analogue de l'hypoxanthine, est dégradée selon trois voies métaboliques enzymatiques différentes et compétitives : l'action de la xanthine oxydase(XO) pour former de l'acide thiourique inactif, celle de la TPMT (thiopurine S-méthyltransférase) qui crée du 6-méthyl-mercaptopurine (6-MMP) inactif et l'action de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (l'HGPRT). Cette dernière voie en présence de phospho-ribosylpyrophosphate comme co-enzyme, fournit de la 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP) et des dérivés de la 6-TGN qui sont mono-, di- et triphosphorylés, à la fois actifs mais toxiques (Figure 11) (**Lamb and Griffin, 2005 ; Wolf et al., 2009a**).

L'effet cytotoxique est basé sur l'incorporation des 6-TGN dans l'ADN notamment des lymphocytes. La protéine RAC-1 est la cible des 6-TGN tri-phosphorylés, qui agissent en inhibant celle-ci. Cette protéine RAC-1 joue un rôle dans la stimulation des CD28. Sans cette stimulation, l'apoptose des lymphocytes T CD28 est induite, d'où une action immunosuppressive. Les molécules mères méthylées, formées par l'action de la TPMT sont

inactives car elles ne sont pas des substrats de l'HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase) qui conduit aux acides nucléiques modifiés (Wolf *et al.*, 2009b). De plus au niveau moléculaire, les nucléotides 6-thioguanine (6-TGN) ont la capacité d'interférer avec l'ADN et la synthèse d'ARN. En outre, l'AZA et le 6-MP agissent au niveau cellulaire en inhibant la prolifération des lymphocytes T et B, diminuant l'immunité cellulaire, induisant l'apoptose des lymphocytes T et interférant avec la capacité cytotoxique des cellules tueuses naturelles (Osterman *et al.*, 2006).

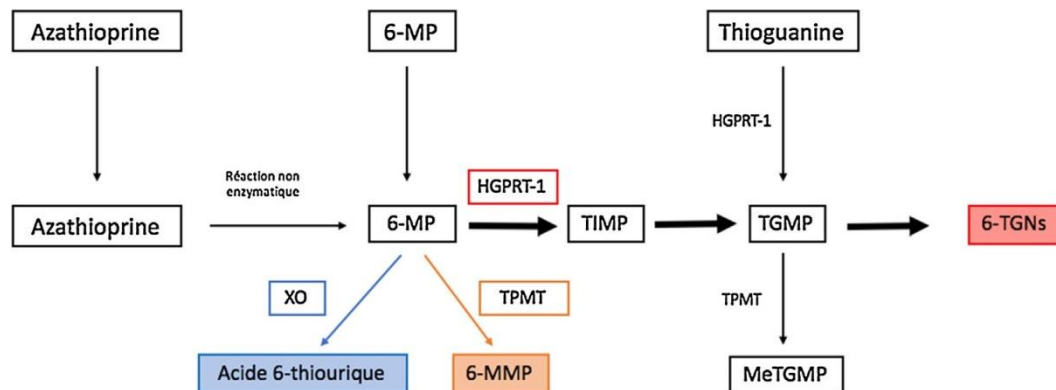


Figure 11: Mode d'action de l'azathioprine (Guillotini *et al.*, 2018).

6-MP : la 6 mercaptopurine, XO : la xanthine oxydase, HGPRT-1 : hypoxanthine guanine phosphoribosyl, TPMT : thiopurine S-méthyltransférase, GST : glutathion-S-transférase, TIMP : thioinosinemonophosphate, MeTGMP : Méthyl-thioguanosinemonophosphate, TGMP : thioguanosinemonophosphate, 6-MMP : 6 Méthyl-mercaptopurine, 6-TGN : 6-Thioguanine nucléotides.

a. Effets secondaires

La plus fréquente est une intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) à l'azathioprine. Elle peut être remplacée avec succès par le 6-mercaptopurine. Le traitement par thiopurines peut également entraîner des complications sévères : une toxicité hématologique, une toxicité hépatique, une atteinte pancréatique, et un risque de lymphome notamment dus au virus Epstein Barr (Ibinga, 2012).

I.2.2 Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un analogue de l'acide folique, utilisé couramment dans le traitement d'un large éventail de maladies malignes et non malignes (figure12). Administré initialement à des doses élevées (souvent en une seule dose allant Jusqu'à 1000 mg) comme traitement de la leucémie, mais s'est révélé par la suite efficace à des doses beaucoup plus faibles (15 à 25 mg par semaine) chez les patients atteints d'arthrite inflammatoire. Son biodisponibilité après administration orale est très variable entre les individus (Lagarce *et al.*, 2015).

La plupart des études concernant le méthotrexate (MTX) dans les MICI ont été réalisées chez des patients atteints de MC. Feagan et ses collègues ont prouvé l'efficacité du méthotrexate parentéral comme traitement d'induction dans la maladie de Crohn (MC) il y a vingt ans. Cinq ans plus tard, ils ont montré que le MTX maintenait également la rémission chez les patients qui avaient atteint la rémission avec ce médicament (Feagan *et al.*, 2000; Vaysse and Carbonnel, 2015).

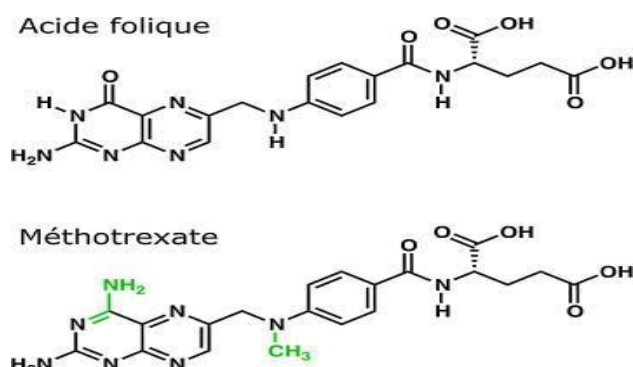


Figure12 : Structure chimique de L'acide folique et Méthotrexate (Le Quellec *et al.*, 2017).

a. Mode d'action

Le méthotrexate (MTX) est un anti-métabolite qui interfère avec le métabolisme de l'acide folique. Après son entrée dans la cellule, par l'intermédiaire du transporteur de folate réduit (RFC) le méthotrexate est polyglutamé, sous l'influence de la folyl-polyglutamatesynthétase (FPGS) qui ajoute des résidus d'acide glutamique à ces composés. En parallèle, il va y avoir une régulation de l'expression d'un gène codant pour une hydrolase nommée gamma-glutamyl hydrolase (GGH) a pour rôle d'hydrolyser les chaînes polyglutamylées du MTX dans le lysosome. La molécule mère MTX, les métabolites polyglutaminés (MTXPG) et un autre métabolite majeur, le 7-hydroxyméthotrexate (7-OH-MTX), sont tous des analogues de l'acide folique ayant une activité inhibitrice sur de nombreuses enzymes de la voie métabolique de l'acide folique. La principale action cellulaire du MTX est l'inhibition de l'activité de l'acide folique en bloquant d'une manière plus importante les enzymes cibles : la dihydrofolate réductase (DHFR), thymidylatesynthetase (TYMS) et l' amino-imidazole-carboxamide ribonucleotidetransformylase (AICART/ATIC) (figure 13). L'action du MTXPGs sur le DHFR, enzyme-clé du métabolisme des folates et induit un déficit en bases puriques et pyrimidiques, aboutissant à un défaut de synthèse de l'ADN et un blocage du cycle cellulaire en phase S. L'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) est également inhibée par MTXPGs mais de façon indirecte, dont le rôle de cette enzyme est la méthylation de tétrahydrofolate

en 5-méthyltétrahydrofolate qui intervient dans différentes voies métaboliques qui nécessitent une transméthylation, en particulier la transformation de l'homocystéine en méthionine ou d'autres processus comme la méthylation de l'ADN (Howard *et al.*, 2016).

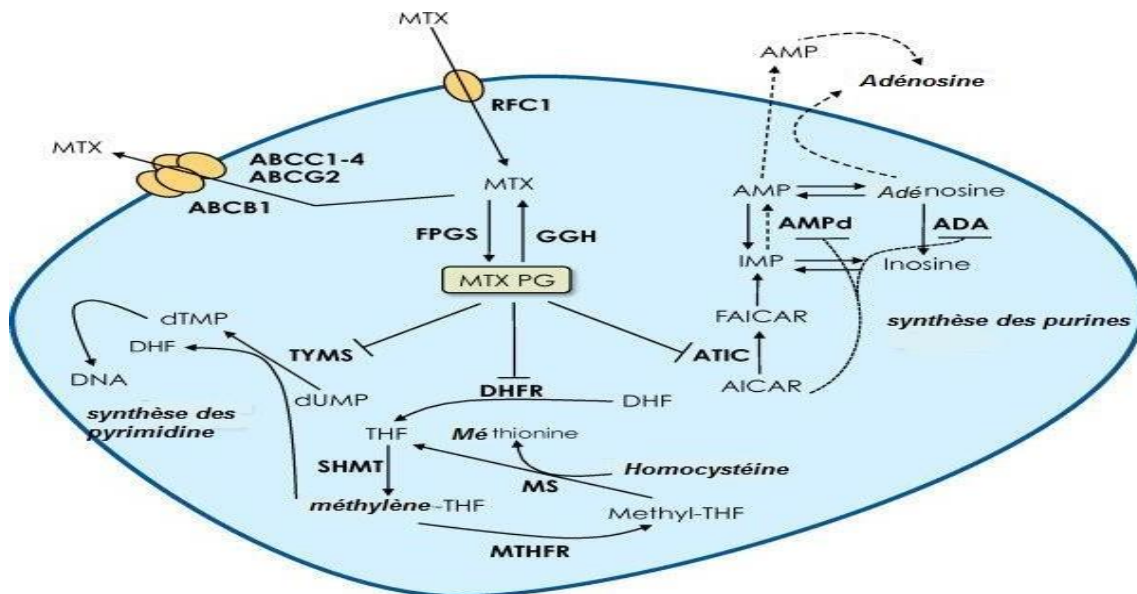


Figure 13 : Mode d'action de méthotrexate (Herrlinger *et al.*, 2005).

MTX : le méthotrexate, MTHFR : Méthylène tétrahydrofolate réductase, DHFR : dihydrofolate réductase, FPGS : folyl-polyglutamate synthétase, RFC : le transporteur de folate réduit, TYMS : thymidylate synthétase, MTXPG : Méthotrexate polyglutamate, Méthyl-THF : Méthylène-tétrahydrofolate, AICART/ATIC : l'aminimidazolecarboxamide ribo-nucleotidetransformylase, DHF : dihydrofolate.

b. Effets secondaires

Les effets indésirables du MTX sont de 2 types : les effets indésirables liés à la dose, qui sont fréquents et s'expliquent par son action sur les cellules à division rapide de l'organisme, effets indésirables digestifs (nausées), hématologiques, rénaux. . .) et les effets indésirables non liés à la dose (pneumopathie interstitielle, photosensibilisation. . .). (Lagarce *et al.*, 2015).

I.3 Biothérapie ciblée

I.3.1 Anti-TNF α

La biothérapie reste la dernière option en cas d'échec de 5-ASA, des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Les molécules anti-TNF- α (infliximab, adalimumab et golimumab) appartiennent à la biothérapie (figure 14), leur efficacité a été largement étudiée dans le traitement de la MC active et quiescente, avec de bons résultats (Renna *et al.*, 2014 ; Zhang *et al.*, 2021). Le TNF- α joue un rôle central dans la physiopathologie des MICI, c'est pourquoi

l'inhibition de cette cytokine a été considérée comme stratégie de traitement pour les patients (**Reinhard, 2014**). De plus, il est reconnu que l'utilisation de ces produits biologiques en association avec un immunosuppresseur conventionnel (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate) peut donner des résultats supérieurs et améliorer la durabilité du traitement (**Cholapranee et al., 2017**).

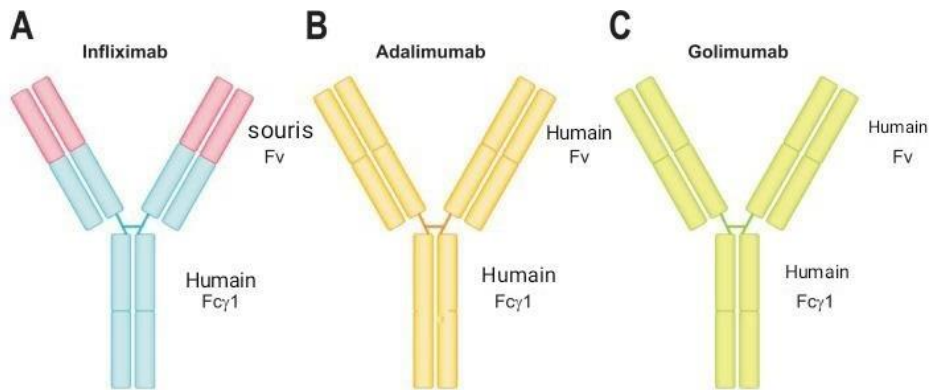


Figure14 : Structure moléculaire des trois antagonistes du facteur de nécrose tumorale (TNF α) pour le traitement de la colite ulcéreuse (**Park and Jeon, 2015**).

A) Infliximab; (B) Adalimumab ; (C) Golimumab ; Fc : fragment cristallin ; Fv : fragment variable ; Fc γ 1: fragment Fc d'immunoglobuline humaine G1.

a. Mode d'action

Les agents biologiques anti-TNF- α se lient au TNF- α homotrimerique [transmembranaire (tmTNF- α) et/ou soluble (sTNF- α)], bloquant ainsi l'interaction entre la cytokine et le récepteur du TNF- α de type 1 et 2 (TNFR1 et TNFR2) pour neutraliser la signalisation pro-inflammatoire médiée par le TNF- α (figure 15). L'infliximab est présenté comme un agent biologique anti-TNF représentatif pour illustrer le mécanisme d'action des quatre agents marqués pour les MICI, l'infliximab (un anticorps chimérique), l'adalimumab, golimumab (des anticorps entièrement humains) et le certolizumabpegol (un fragment Fab-pégylé d'un anticorps anti-TNF humanisé (**Pedersen et al., 2014**)).

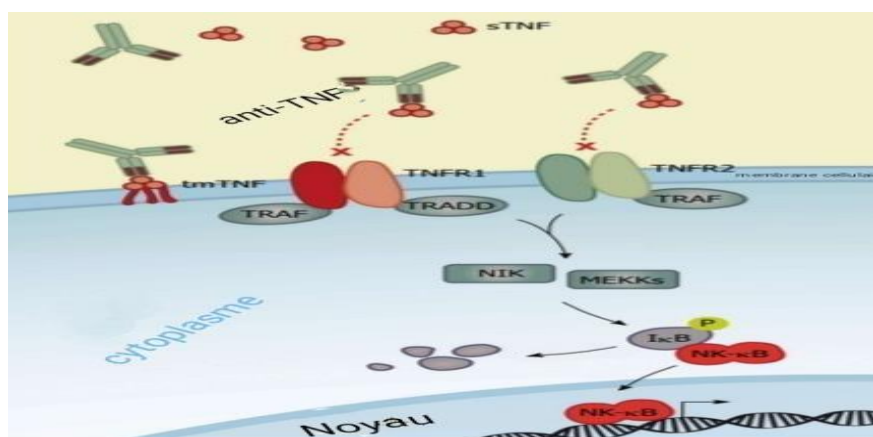


Figure 15 : Mécanisme d'action des agents biologiques anti-facteur de nécrose tumorale (Pedersen *et al.*, 2014).

b. Effets secondaires des anti-TNF α

Le traitement avec les anti-TNF α comporte certains risques comme les réactions d'hypersensibilité, la perte d'effet et la poursuite du traitement des patients sans activité de la maladie, complications neurologiques, les infections graves et les tumeurs malignes, également un risque de surcharge vasculaire et de décompensation cardiaque (Nielsen *et al.*, 2011 ; Moschouri *et al.*, 2017).

I.3.2 Anti-IL6

L'IL-6 est un modulateur clé de la réponse inflammatoire. Il s'agit d'une cytokine phylogénétiquement importante qui présente un intérêt pour les MICI, ainsi que pour d'autres maladies inflammatoires chroniques et le cancer. Elle est produite par de nombreuses lignées cellulaires, particulièrement les cellules stromales, les cellules hématopoïétiques, les cellules épithéliales et les cellules musculaires (figure 16) (Smolen and Maini, 2006 ; Allocca *et al.*, 2013).

Les IL-6 pro-inflammatoires jouent un rôle crucial dans la pathogenèse et la physiopathologie de diverses affections inflammatoires chroniques, dont la maladie de Crohn (MC) où l'IL-6 est présente à des niveaux élevés dans le sérum et les tissus intestinaux. On peut théoriquement bloquer l'IL6, soit par un anticorps monoclonal anti-IL6, soit agir sur le récepteur de l'IL6 (IL6-R), soit éventuellement sur la glycoprotéine gp130, qui s'associe au complexe IL6-R sur la membrane cellulaire (Ito, 2003 ; Sany, 2006).

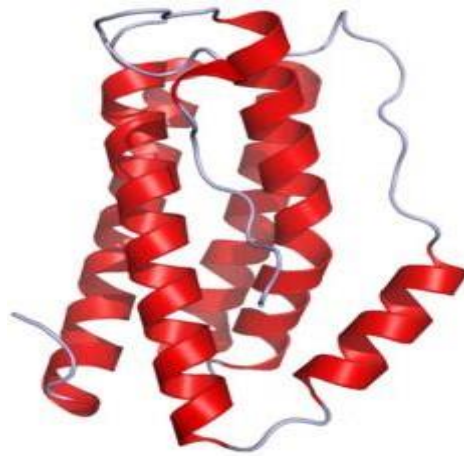


Figure 16 : Structure d'une interleukine humaine IL-6 (Yawata *et al.*, 1993).

I. Thérapie génique et cellulaire

Un nombre important d'études ont été lancées pour identifier de nouvelles thérapies pour les MICI, afin de réduire l'inflammation intestinale sans effets indésirables, et remplacer les médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont douteuses (Wang *et al.*, 2022). Les approches de thérapie génique et cellulaire sont essayées pour prévenir l'inflammation des muqueuses, elles ont montré un potentiel dans le traitement des MICI (figure 17) (Mishra *et al.*, 2020).

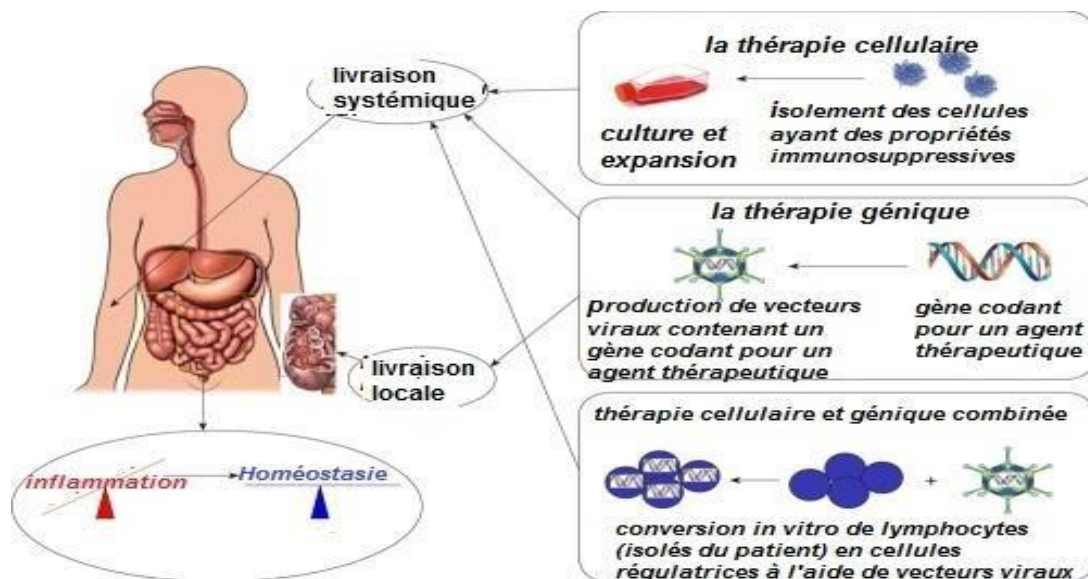


Figure 17 : Thérapie génique et cellulaire des maladies inflammatoires de l'intestin

(Marel *et al.*, 2011).

I.1 Thérapie génique

Le concept de la thérapie génique est ancien, il est né dans les années 1970 (Fischer, 2015). La thérapie génique est une approche thérapeutique qui consiste à introduire du matériel génétique dans les cellules d'un organisme pour soigner une maladie (Brasselet *et al.*, 1999). La progression dans le domaine de la thérapie génique s'est développée en deux stratégies différentes, *in vivo* : consiste à injecter des gènes thérapeutiques directement dans le corps du patient, soit par injection systémique dans la circulation sanguine, soit par injection locale au niveau d'un tissu ou d'un organe (Branski *et al.*, 2009). La deuxième modalité de transfert de gènes est la thérapie génique *ex vivo* qui consiste à prélever sur le patient les cellules cibles afin de les modifier génétiquement *ex vivo* avant de les réinjecter chez le patient (figure 18)

(Warrick *et al.*, 2008). Ce transfert s'effectue grâce à un outil de transfert appelé un vecteur, un véritable moyen de transport du gène, il existe actuellement différents types de vecteurs : les vecteurs viraux et les vecteurs non viraux (Panis, 1998 ; Lannoy and Hermans, 2017).

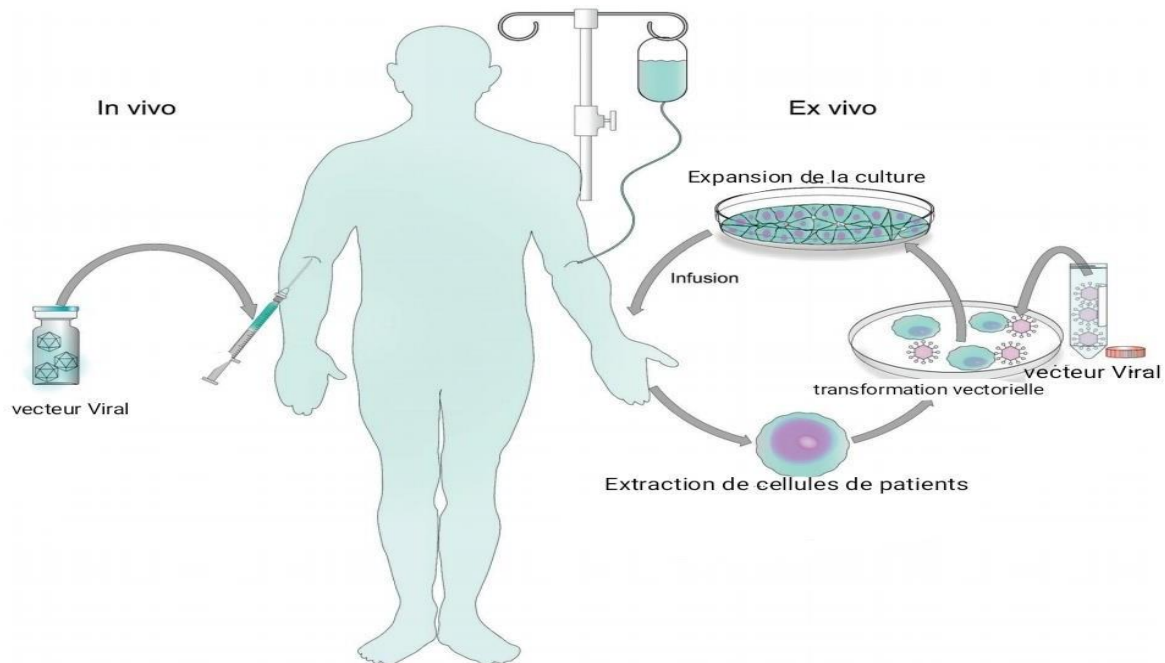


Figure 18 : Schéma explicatif des deux voies de la thérapie génique (Bulcha *et al.*, 2021).

I.1.1 Vecteurs viraux

Les vecteurs viraux sont utilisés en thérapie génique comme facteur de transfert, ils ont la capacité à cibler des cellules spécifiques, à se fixer à la cellule et à injecter du matériel génétique dans la cellule. Il existe plusieurs groupes de vecteurs viraux aux propriétés différentes (Mirasol, 2020).

Les rétroviraux sont dérivés du virus de la leucémie murine. Leur principale caractéristique est qu'ils n'infectent que les cellules en division et s'intègrent dans le génome des cellules cibles. Le rétrovirus se compose de deux copies d'un génome à ARN simple brin avec des séquences appelées *gag*, *pol* et *env*, qui codent pour des protéines virales structurales et catalytiques (figure 19) (Panis, 1998 ; Kurian *et al.*, 2000).

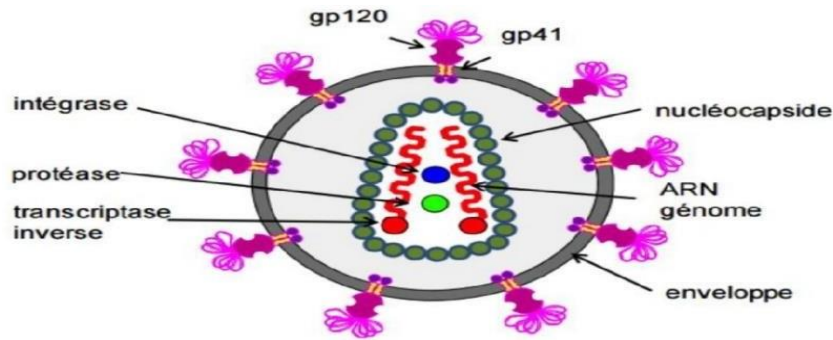


Figure 19 : Structure d'un rétrovirus, exemple du lentivirus VIH-1 (Prez-Anes, 2010).

Les adénovirus humains sont des virus à ADN classés selon 3 principales protéines de capsides (hexon, penton et fibre) (figure 20), sont divisés en 50 sérotypes associés à différentes pathologies. Ces vecteurs provoquent généralement des infections bénignes impliquant les voies respiratoires supérieures ou inférieures et le tractus gastro-intestinal (GI). Les manifestations rares des infections à AdV comprennent la cystite hémorragique, l'hépatite, la colite hémorragique, la pancréatite, la néphrite ou l'encéphalite. Les adénovirus sont actuellement les plus utilisés dans les essais cliniques, leurs injections dans plusieurs modèles animaux ont démontré un potentiel dans le traitement de nombreuses maladies comme les maladies hépatiques, musculaires, oculaires et de certaines tumeurs (Henaff and Kremer, 2008 ; Lynch *et al.*, 2011).

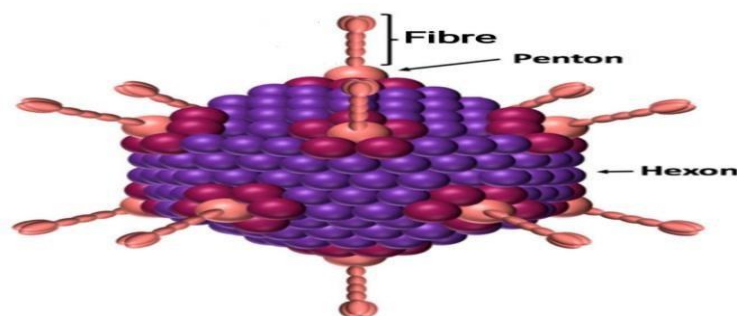


Figure 20 : Structure de l'adénovirus (Besson *et al.*, 2020).

Virus adéno-associés (AAV) font partie de la famille des Parvoviridae, dépend d'une co-infection avec d'autres virus, principalement des adénovirus, pour se répliquer, dont le génome est formé d'ADN simple brin d'environ 4,8 kilobases (figure 21). L'AAV a été largement étudié pour identifier les facteurs cellulaires de l'hôte impliqués dans l'infection, ainsi que pour

identifier les variantes de capside qui confèrent des profils de transduction cliniquement favorables *ex vivo* et *in vivo* (Naso et al., 2017 ; Zengel and Carette, 2020).

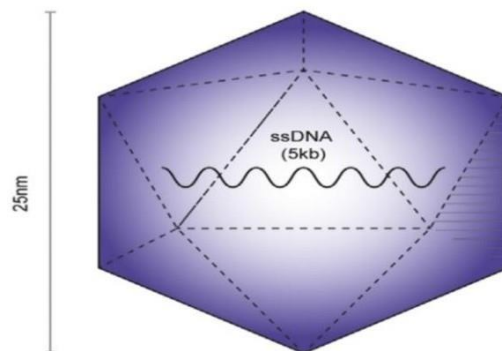


Figure 21 : Structure de virus adéno-associés (Sharon et al., 2018).

Vecteurs lentiviraux constituent un genre de la famille des retroviridae, sont des virus à ARN simple brin, sphériques et enveloppés d'environ 100 nm de diamètre, ayant une capacité de conditionnement allant jusqu'à 9 kb (figure 22). Les lentivirus représentent un genre de virus lents avec une longue période d'incubation (mois, voire années) et une propension à induire un large éventail de pathologies chez différentes espèces animales. Ils sont devenus l'un des vecteurs les plus utilisés pour le transfert de gènes, grâce à leur génome flexible (Legastelois et al., 1996 ; Bulcha et al., 2021 ; Poletti and Mavilio, 2021).

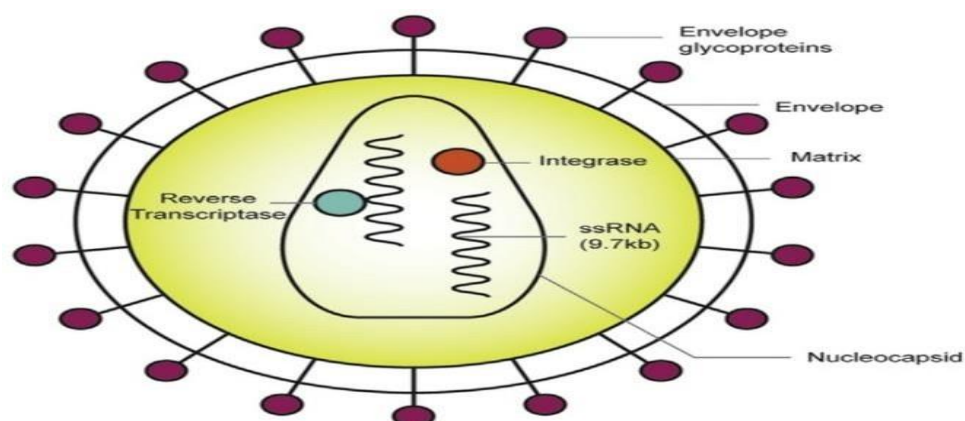


Figure 22: Structure de lentivirus (Sharon et al., 2018).

I.I.2 Vecteurs non viraux

Le principal avantage de l'utilisation de ces vecteurs est leur biosécurité et leur moindre immunotoxicité. Les systèmes de délivrance de gènes non viraux comprennent les méthodes chimiques et physiques (**Ramamoorth and Narvekar, 2015**).

Systèmes chimiques de délivrance d'acides nucléiques non viraux sont généralement des molécules naturelles ou synthétiques, polymères cationiques ou protéines formant avec l'ADN des particules appelées polyplexes, ou lipides cationiques, formant avec l'ADN des particules appelées lipoplexes (**Sun and kim, 2018**). Parmi ces vecteurs non viraux on trouve :

Liposomes sont des vésicules sphériques de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre, sont composées d'une ou de plusieurs bicouches lipidiques (figure 23). Ils sont utilisés comme vecteurs en cosmétologiques, également comme vecteurs de la thérapie génique, pour délivrer des médicaments ou comme supports de vaccins. Les liposomes sont facilement manipulables et ils présentent l'avantage de protéger et de libérer des agents thérapeutiques de manière contrôlée (**Legendre et al., 1996 ; Lorin et al., 2004 ; Calvet et al., 2018**).

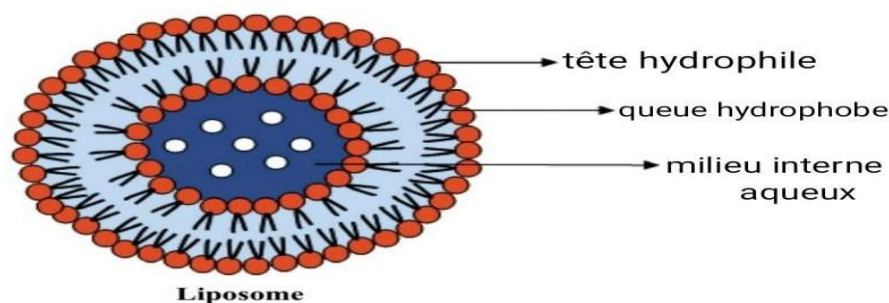


Figure 23 : Structure d'un liposome (**Mohanta et al., 2019**).

Lipides cationiques ont généralement une même organisation structurale, composée d'une tête polaire hydrophile chargée positivement, d'une queue hydrophobe et une structure de liaison qui relie les deux (figure24). L'efficacité de la transfection dépend de la forme géométrique globale, du nombre de groupes chargés par molécules, de la nature de l'ancrage lipidique et de la liaison du lieu. Lorsqu'ils sont mélangés à l'ADN chargé négativement, les liposomes chargés positivement forment spontanément des structures compactées uniques appelées lipoplexes (**Mauger et al., 2015 ; Ramamoorth and Narvekar, 2015**).

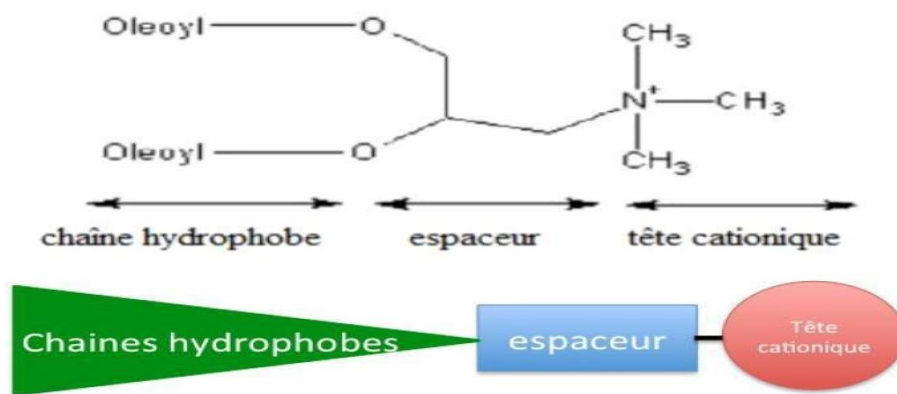


Figure 24 : Structure générale d'un lipide cationique (Bizot, 2018).

Polymères cationiques sont utilisés dans la thérapie génique comme véhicules, il s'agit de molécules composées d'un motif chimique se répétant n fois, présentant des charges positives qui permettent de condenser des acides nucléiques. Les polymères cationiques forment avec l'ADN, des complexes nanométriques, appelés polyplexes, leur taille est généralement (100-200 nm), sont plus stables que les lipoplexes (figure 25) (Al-Dosari and Gao, 2009 ; Agrawal *et al.*, 2012 ; Mauger *et al.*, 2015).

Branched PEI (bPEI)	VIPER (VP)	Linear (LP)	Comb (CP)	Sunflower (SP)
bPEI	VP	LP-290	CP-25-12 CP-25-16 CP-25-21 CP-15-28 CP-15-50	SP-25-11 SP-25-16 SP-25-22

Figure 25 : Structures schématiques et chimiques des polymères évaluées dans les études de délivrance de gène (Brynn *et al.*, 2018).

Méthodes physiques permettent d'injecter directement l'ADN dans l'organisme, sans passer par un système de vecteur. La micro-injection sera présentée dans ce paragraphe à titre d'exemples, mais il existe plusieurs méthodes physiques telles que la sonoporation, livraison de gènes balistiques (Gene Gun), l'irradiation laser, l'électroporation, nucléofection...etc (figure 26) (Mellot *et al.*, 2013).

Micro-injection est la méthode la plus directe de toutes les méthodes physiques consiste à injecter directement le matériel génétique dans le cytoplasme ou le noyau d'une cellule en utilisant des aiguilles en verre de très petit diamètre, un système de précision pour contrôler le mouvement de la micropipette, un micro-injecteur et un microscope. Le matériel génétique est introduit dans la cellule par la pression hydrostatique (**Jinturkar and Misra, 2011**).

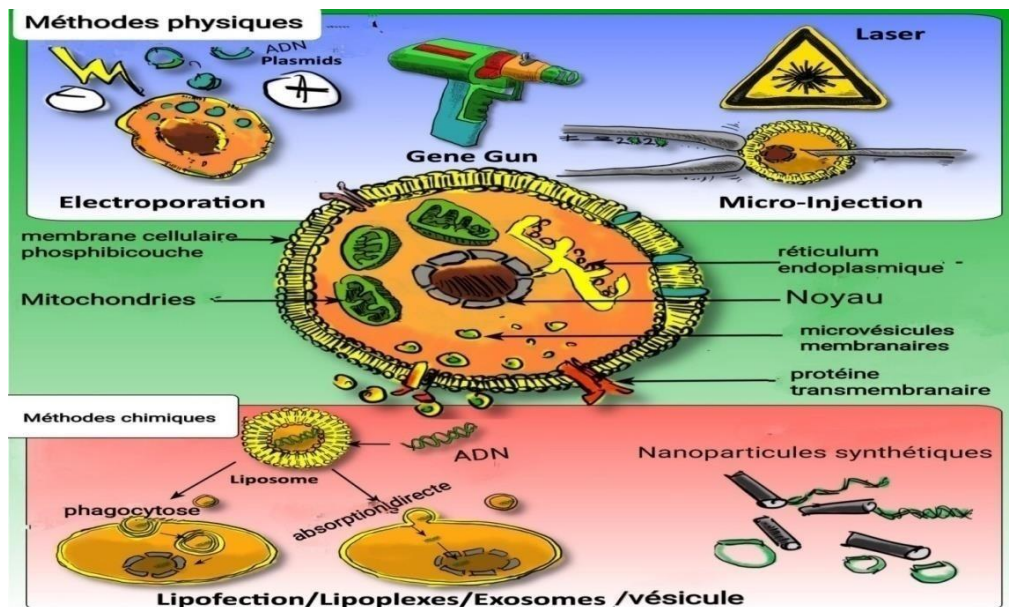


Figure 26 : Ensemble des approches non virales pour la livraison de gènes aux cellules (**Gantenbein et al., 2020**).

I. 2 Thérapie cellulaire

Au cours des dernières décennies, la thérapie cellulaire a été développée, pour objectif de remplacer les cellules endommagées, permettre la guérison des tissus muqueux, et de réduire les réponses inflammatoires (**Cai et al., 2021**). La thérapie cellulaire est la discipline par laquelle on peut prévenir, traiter ou atténuer une maladie ou encore réparer un tissu lésé par l'injection de cellules humaines (figure 27). Celle-ci comprend des thérapies unicellulaires et multicellulaires à base de cellules souches et non souches, avec des profils immunophénotypiques, des techniques d'isolement, des mécanismes d'action et des niveaux de réglementation différents (**Sharpe and Mount, 2015**).

Ces dernières années, un nombre croissant de thérapies cellulaires innovantes a progressé du stade d'essais cliniques vers la commercialisation et diffusion à grande échelle, et certaines d'entre elles représentent des avancées majeures dans des situations en impasse thérapeutique. Les outils permettant la mise en œuvre de ces nouvelles thérapies sont de plus en plus nombreux et les applications de plus en plus prometteuses. La thérapie cellulaire, s'inscrivant dans le

champ de la médecine régénérative, repose sur l'injection de cellules souches (**Magalon., et al 2018**).

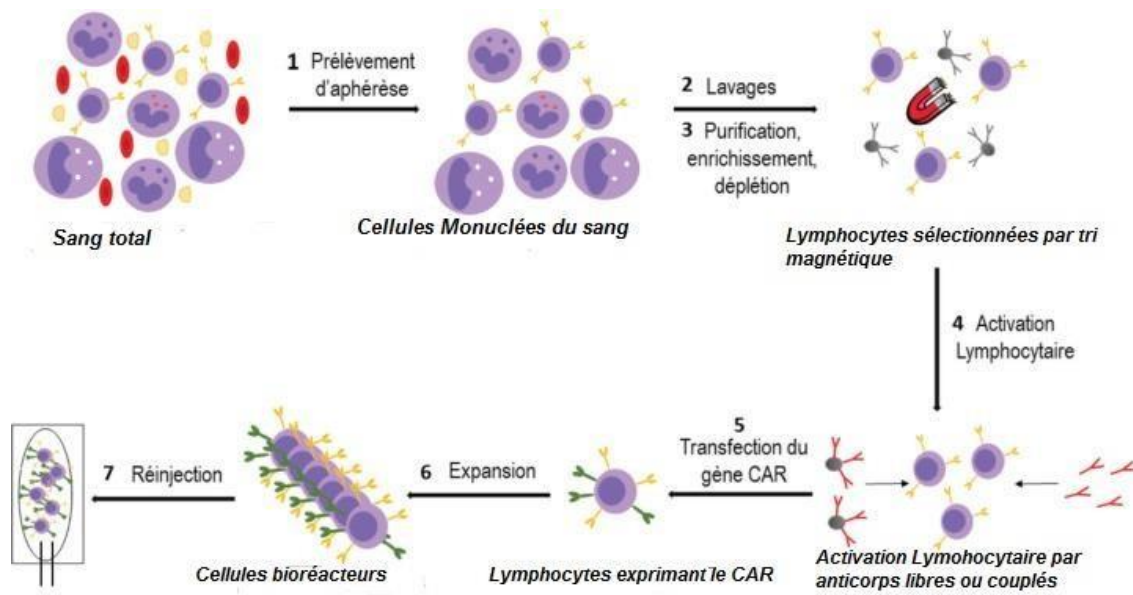


Figure 27 : Thérapie cellulaire et cellules souches (**Magalon et al., 2018**).

Deux catégories distinctes de thérapie cellulaire sont reconnues. La première catégorie est celle de la thérapie cellulaire dans la médecine conventionnelle. La thérapie cellulaire allogéniques, par des cellules souches embryonnaires humaines, des cellules souches neurales, des cellules souches mésenchymateuses et par des cellules souches hématopoïétiques appartiennent à cette catégorie. Elle fait l'objet de recherches intenses et constitue la base d'un bénéfice thérapeutique potentiel. Ces recherches, surtout lorsqu'elles impliquent du matériel embryonnaire humain, sont controversées. La deuxième catégorie relève de la médecine alternative et perpétue la pratique de l'injection de matières animales pour tenter de guérir une maladie (**Darwish et al., 2013**).

Les cellules souches ont la capacité de construire tous les tissus du corps humain et présentent donc un grand potentiel pour de futures utilisations thérapeutiques dans la régénération et la réparation des tissus. Pour que les cellules répondent à la définition de "cellules souches", elles doivent avoir la capacité de s'auto-renouveler de façon illimitée pour produire une progéniture exactement identique à la cellule d'origine (**Biehl., 2009**).

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les cellules souches mésenchymateuses (CSM) trouvent leur chemin vers les sites de blessure, et peuvent se différencier en plusieurs types de cellules dans le corps, elles ont donc un potentiel dans le traitement des MICI en raison de leurs propriétés immunomodulatrices intrinsèques (**Cai et al., 2021**).

I.2.1 Thérapie cellulaire par les cellules souches mésenchymateuses

Les CSM semblent offrir un outil plus prometteur pour le traitement des MICI, en raison de leurs capacités immunosuppressives et leur efficacité sur les lésions tissulaires. Elles ont été utilisées sous deux formes, locale et par perfusion intraveineuse (**Salem and Selbey, 2017 ; Mishra *et al.*, 2020**). Les CSM sont des cellules souches multipotentes non hématopoïétiques qui ont la capacité de se différencier en un nombre limité de cellules de la lignée mésodermique, notamment les chondrocytes, les ostéoblastes et les adipocytes. Les CSM ont été isolés à partir de divers tissus, notamment la moelle osseuse, le tissu adipeux et le cordon ombilical humain. Leurs propriétés comprennent la prolifération *in vitro* avec des propriétés d'adhérence plastique, l'expression des marqueurs des CSM et des gènes spécifiques des cellules souches (**Dave *et al.*, 2015**).

IL a été démontré que les CSM pénètrent dans le site lésé du tractus intestinal de souris atteintes de colite expérimentale et se différencient directement en cellules épithéliales intestinales, en cellules endothéliales et en se combinant avec des cellules souches épithéliales intestinales pour sécréter des cytokines protecteurs de la muqueuse intestinale. Les CSM peuvent également induire une néovascularisation et favoriser la réparation de la muqueuse intestinale en se différenciant en cellules endothéliales vasculaires (**Wang *et al.*, 2022**).

Les effets immuno-modulateurs des CSM sont le résultat de la communication entre les cellules et de la sécrétion de facteurs solubles (figure 28) tel que : le TGF- β , IL-10, la prostaglandine E2 (PGE2), le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO). Ils peuvent inhiber la prolifération et l'activité des cellules T helper, empêcher leur différenciation en Th1 et Th17 et supprimer la prolifération et l'activation des cellules T cytotoxiques (CTL) (**Hosseini-Khannazer *et al.*, 2021**).

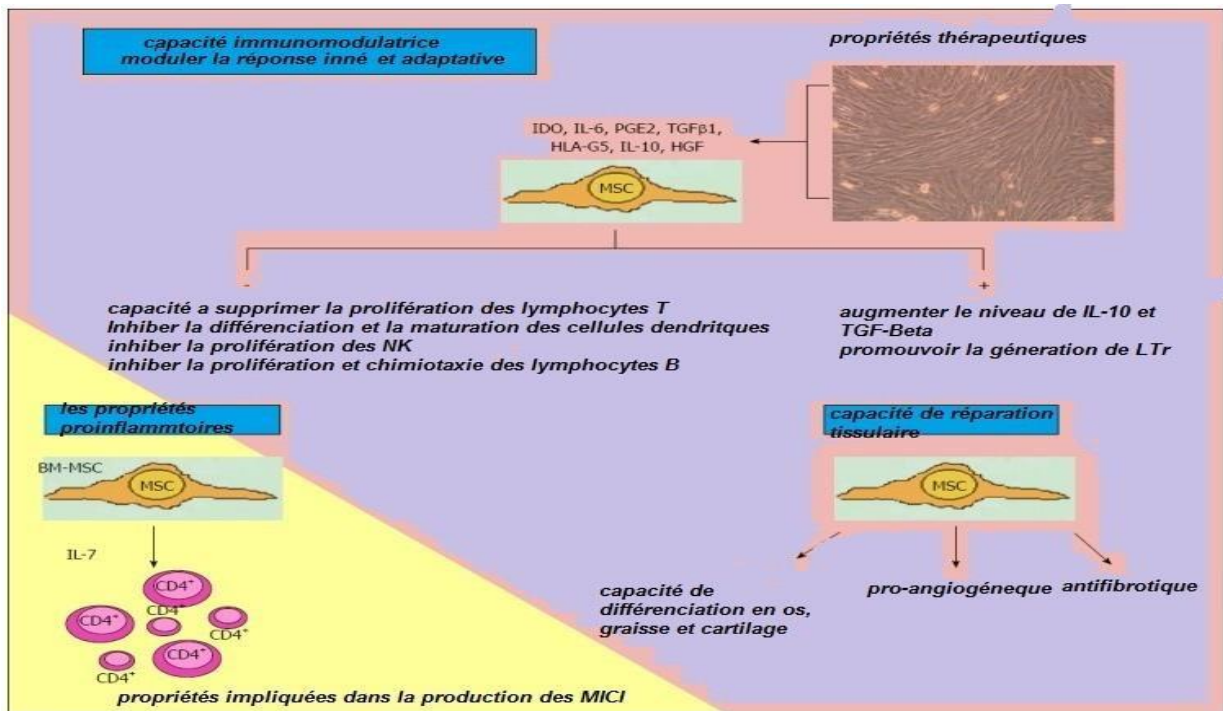


Figure 28 :Caractéristiques des cellules mésenchymateuses multipotentes (del Pilar Martínez-Montiel *et al.*, 2014).

I.2.2 Thérapie cellulaire par les cellules souches hématopoïétiques

Les Cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules multipotentes qui ont des propriétés d'auto-renouvellement. Elles sont capables de se différencier en cellules sanguines et immunitaires. Ces cellules souches peuvent être isolées à partir de la moelle osseuse (MO), du sang de cordon ombilical ou, plus couramment, du sang périphérique. Elles sont les progéniteurs des cellules myéloïdes (monocytes, macrophages, neutrophiles et cellules dendritiques) et des cellules lymphoïdes (cellules T, cellules B et NK (Cassinotti *et al.*, 2020).

Les cellules souches induites comme les cellules embryonnaires constituent des outils particulièrement utiles pour l'étude de certaines pathologies et pour tester les effets de nouveaux médicaments. Tout comme la thérapie génique qui, se servant des cellules souches hématopoïétiques, introduits dans l'organisme. Les CSH représentent un type de cellule médicament avec un très large panel d'utilisation, elles sont un élément majeur des techniques de thérapie génique (Guilhot., 2020).

I.3 Protocoles thérapeutiques des MICI

I.3.1 Thérapie par une souche probiotique *Lactococcus lactis*

L'altération du microbiote intestinal ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale et des réponses inflammatoires persistantes sont considérées comme des facteurs critiques dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Profitant de ces connaissances, une stratégie appropriée pour aborder la sélection des souches probiotiques efficaces ayant une activité anti-inflammatoire et une capacité à améliorer la fonction de la barrière intestinale. elles sont capables aussi d'éliminer les agents pathogènes, d'induire les cellules hôtes de Paneth à produire des β -défensines et à produire des métabolites biologiquement actifs comme le peroxyde d'hydrogène (Mazen *et al.*, 2018 ; Tavares *et al.*, 2020).

L'ingénierie probiotique est très prometteuse pour avoir un potentiel thérapeutique à long terme pour les MICI. *Lactococcus lactis* est au centre de l'ingénierie des probiotiques depuis un certain temps et son utilisation initiale dans la fermentation des produits laitiers, jusqu'à ses applications biotechnologiques actuelles en génie génétique pour la production de diverses protéines recombinantes et métabolites qui transcendent la barrière des espèces hétérologues. Les probiotiques sont caractérisées par l'absence de corps d'inclusion et d'endotoxines, l'affichage de surface et la technologie de sécrétion extracellulaire, et une sélection variée de clonage et des vecteurs d'expression inductibles (Song *et al.*, 2017).

Le génie génétique a conduit ces bactéries modifiées à exprimer l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire ; dont la fonction principale est d'inhiber les fonctions des lymphocytes T effecteurs, limitant ainsi les réponses inflammatoires des agents pathogènes, contrôle les lymphocytes T CD4+ sécrétant de l'IFN γ chez les lymphocytes Th1 et identifie l'IL-1 β comme classificateur potentiel. *Lactococcus lactis* a été conçu comme un vecteur de livraison. Modifié génétiquement après introduction du gène d'IL-10. L'expression de cette cytokine est régulée par la modification de la concentration de xylose comme inducteur et sous le contrôle du système d'expression inductible (XIES). L'interleukine-27 a également été modifiée dans *L. lactis* où le gène a été inséré. l'IL-27 à provoquer une réduction de la colite ulcéreuse par l'inhibition du développement des cellules T auxiliaires productrices d'IL-17 (figure 29) (Travares *et al.*, 2020 ; Jayshree *et al.*, 2022).

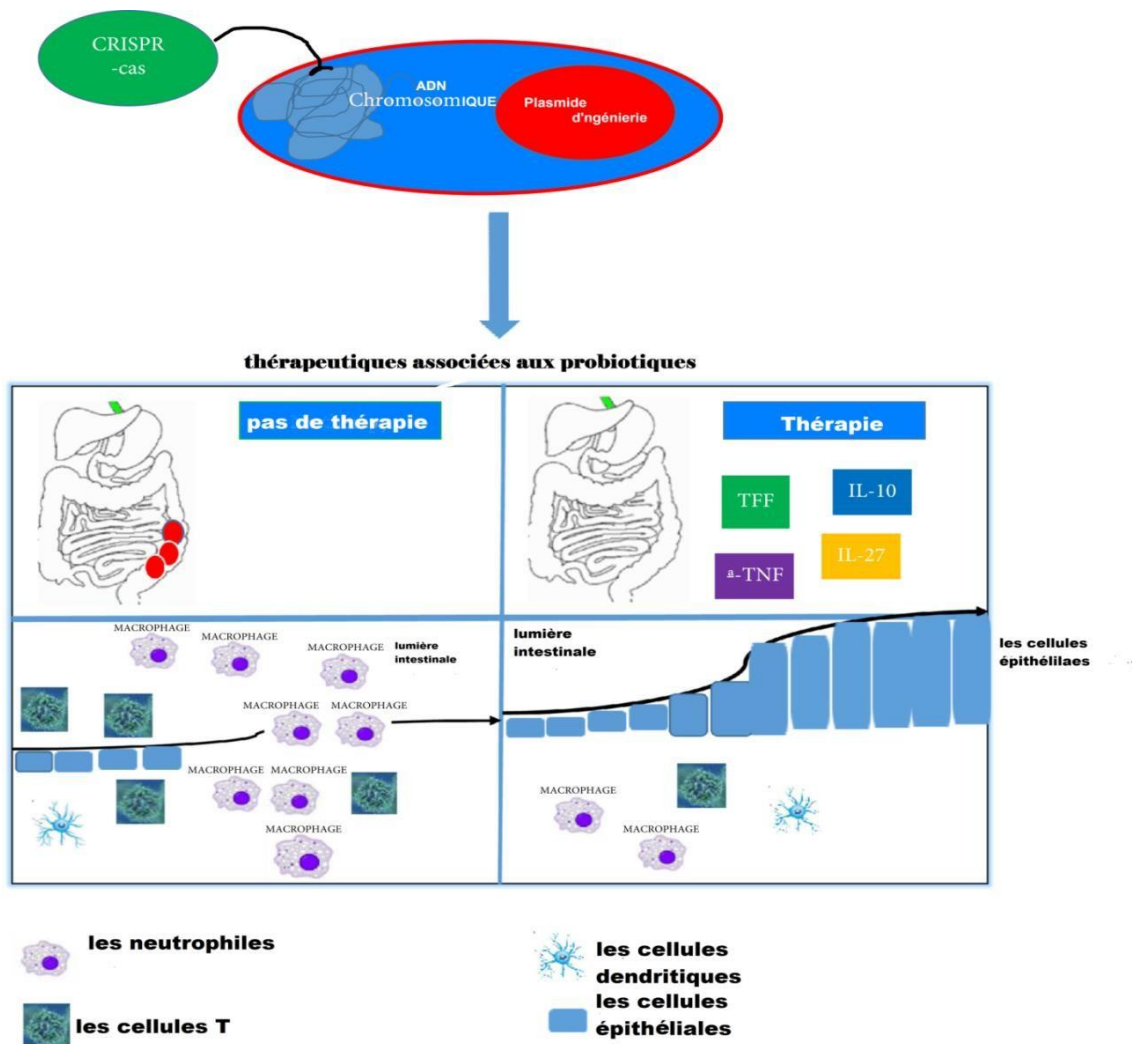


Figure 29 : Modèle d'ingénierie probiotique axée sur les cytokines ciblée (Jayshree *et al.*, 2022).

I.3.2 *Escherichia coli* NISSLE 1917 (EcN) modifié génétiquement pour traiter les MICI

Escherichia coli Nissle 1917 (EcN) est une souche Gram-négative et l'une des souches de probiotiques les plus étudiées. Elle a été isolée en 1917 sur la base de son potentiel de protection contre les troubles gastro-intestinaux. Des résultats positifs ont été notés dans la prise en charge des troubles infectieux gastro-intestinaux et des infections des voies urinaires. L'attention s'est déplacée plus tard vers l'état inflammatoire chronique en particulier la colite ulcéreuse (figure 30). Les chercheurs ont montré qu'*E.coli* Nissle 1917 est plus efficace que méسالazine qui est un traitement de première ligne chez les personnes atteintes de RCH. (Schultz, 2008 ; Zhao *et al.*, 2022).

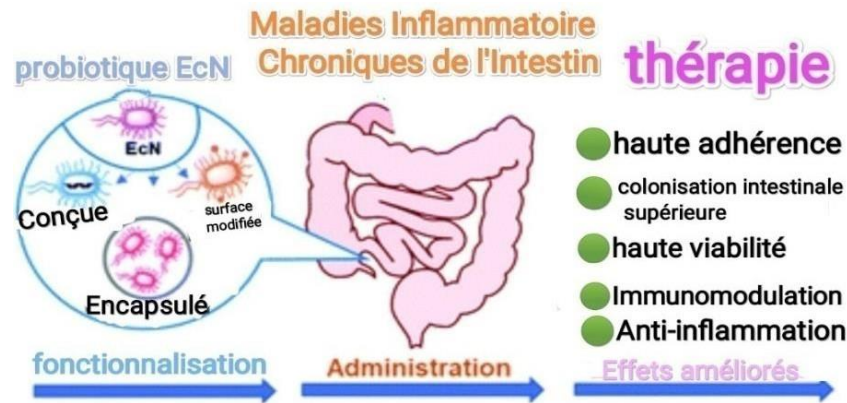


Figure 30 : Effets du *Escherichia coli Nissle 1917* (EcN) dans la rémission des maladies inflammatoires de l'intestin (Zhao *et al.*, 2022).

Dans cette étude Wang et ses collaborateurs ont adopté une nouvelle stratégie pour atténuer la colite en utilisant Sjl6, protéine de 16 kDa sécrétée par *Schistosoma japonicum*, a des effets immunorégulateurs et exerce des effets protecteurs contre la RCH et *Escherichia coli Nissle 1917* (EcN). Pour une efficacité maximale du traitement, EcN 1917 doivent sécréter Sjl6 dans le tractus gastro-intestinal des patients atteints de MICI, pour cette raison les chercheurs ont amélioré le système de sécrétion d' α -hémolysine (HlyA) d'*E. coli*, qui permet d'exporter directement les protéines du cytoplasme bactérien vers le milieu extracellulaire, en contournant l'espace périplasmique.

Wang et al (2021) ont démontré qu'*Escherichia coli Nissle 1917* (EcN-Sjl6) génétiquement modifié a fortement exprimé Sjl6 dans le tractus gastro-intestinal des souris à colite induite par le sulfate de dextran sodium. Par conséquent le traitement par EcN-Sjl6 a montré un potentiel thérapeutique dans la suppression de colite aiguë. Ce traitement a également augmenté la diversité du microbiote et favorisé la croissance des Ruminococcaceae, augmentant ainsi les niveaux de butyrate. Le butyrate a induit l'expression de l'acide rétinoïque, ce qui a encore rétabli l'équilibre Treg /Th17 et donc contrôlé la réponse immunitaire de l'hôte.

Ces résultats suggèrent que EcN-Sjl6 représente un nouveau probiotique modifié pour traiter les MICI (Wang *et al.*, 2021).

I.3.3 Cellules souches mésenchymateuses modifiées par l'ARNm CXCR2

Les chimiokines sont des médiateurs essentiels à la migration des cellules immunitaires. Les récepteurs des chimiokines sont des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G à la surface des cellules. Ils forment des sous-groupes spécifiques basés sur les capacités de liaison des différents membres de la famille des chimiokines (figure 31) (Stadtman *et al.*, 2012). Il coordonne les réponses immunitaires dans diverses maladies, y compris la MC. Le CXCR2 appartient à la famille de CXCR. C'est l'un des principaux récepteurs des chimiokines qui interviennent dans le phénomène d'angiogenèse. Il est exprimé dans divers types cellulaires tels que les neutrophiles, les monocytes, les éosinophiles, les cellules endothéliales, les mastocytes et les oligodendrocytes. Il partage 78 % d'homologie de séquence avec CXCR1, et ils se lient tous les deux avec une affinité similaire à l'IL-8 (Cheng *et al.*, 2019).

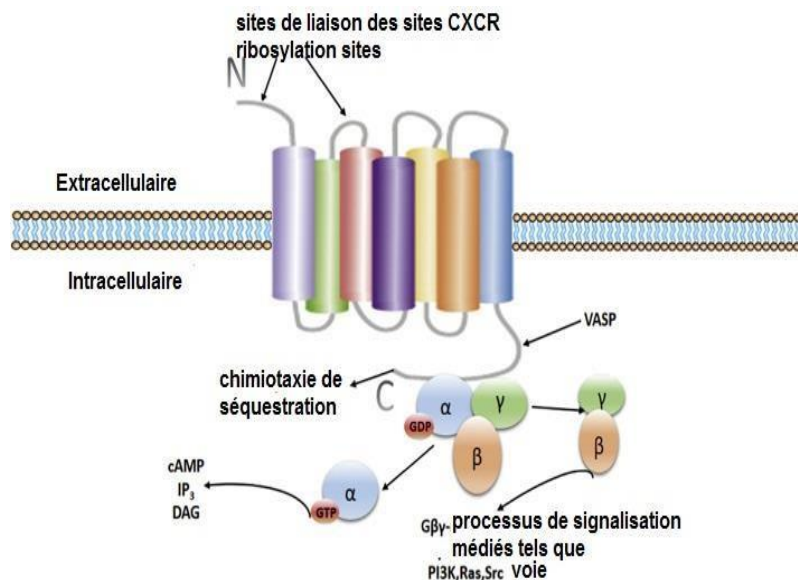


Figure 31 : Structure moléculaire de CXCR2 (Cheng *et al.*, 2019).

Ces dernières années, les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) ont montré leur efficacité dans le traitement des MICI. En raison de leurs capacités de facilité d'isolement et d'expansion, différenciation multi-lignée, effets paracrines et de leurs activités immunomodulatrices. Notamment, différents types d'organes endommagés sécrètent des cytokines et des chimiokines inflammatoires spécifiques (Hunag *et al.*, 2018 ; Li *et al.*, 2021).

Li et ses collaborateurs ont utilisé des ligands de chimiokines hautement exprimés (CXCL2 et CXCL5) dans le côlon enflammé du modèle de MICI. Les MSC ont été transfectées par la sélection de la méthode d'électroporation d'ARNm. La surexpression du récepteur d'une chimiokine spécifique (CXCR2) améliore la localisation des MSC dans le tissu

enflammé, améliorant aussi l'effet thérapeutique. Ainsi ils ont découvert que sema7A, le gène le plus exprimé sur les MSC de la famille des sémaphorines qui joue un rôle protecteur dans les MICI, stimulait les macrophages du côlon pour produire plus d'IL-10. Plus que CXCR2-MSC migrent vers le tissu local, plus les macrophages sont stimulés pour l'IL-10 abondante et améliorent significativement l'effet thérapeutique. Ce résultat suggère que sema7A pourrait être une cible thérapeutique pour les maladies inflammatoire intestinal (figure 32) (Li *et al.*, 2021).

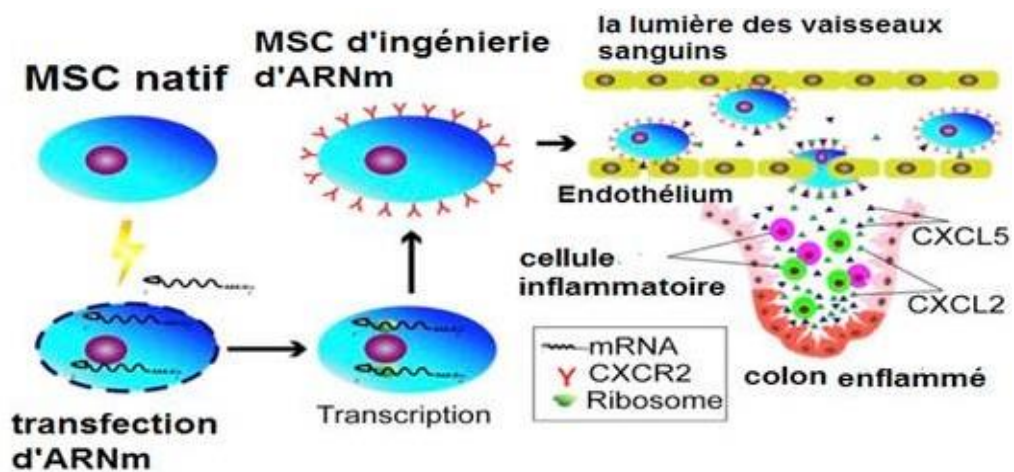


Figure 32 : Cellules stromales mésenchymateuses modifiées par L'ARNm exprimant CXCR2 (Li *et al.*, 2021).

Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont un groupe de troubles impliquant une inflammation de long date des tissus de tube digestif, elles regroupent principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Les traitements disponibles peuvent entraîner le maintien de la rémission, mais ne sont pas curatifs et ils exercent parfois des effets secondaires importants. Les progrès de la recherche fondamentale sur les MICI ont fournis de nouvelles opportunités pour cibler les processus inflammatoires impliqué. Les approches de la thérapie génique et cellulaire montrent des résultats prometteurs dans le traitement des MICI et offrent des avantages en matière de sécurité par rapport aux traitements médicamenteux. Les études précliniques et cliniques ont montré que la thérapie génique et cellulaire peut réduire l'inflammation et moduler le système immunitaire et donc favorise une meilleure qualité de vie.

D'après l'analyse des recherches faites par Li et ses collaborateurs, les CSM transférées par l'ARNm-CXCR2 peuvent réduire l'inflammation et stimule les macrophages pour la sécrétion d'IL-10. Dans une autre étude les chercheurs ont utilisés des probiotiques modifiés génétiquement, Wang et al (2021) ont utilisés la protéine Sj6 sécrété par *E. coli Nissle* 1917. Jayshee et ses collaborateurs ont utilisés une autre souche probiotique, *Lactococcus lactis* et un gène d'IL-10. Par conséquent ce traitement par probiotique a permis d'augmenter la diversité du microbiote et de contrôler la réponse immunitaire en augmentant la sécrétion d'IL-10.

Cependant, les recherches futures, approfondies et continues sont nécessaires et doivent se concentrer sur l'amélioration de la démonstration de l'innocuité, afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Références bibliographiques

-A-

Agarwal S, Zhang Y, Maji S, Greiner A. PDMAEMA basesgene delivery materials. *Materials Today* 2012;15:389-394.

Ait Ali L. La néphrotoxicité des 5ASA. Etude rétrospective chez une population de personnes âgées dz plus de 60 ans atteinte de Maladie Chronique Inflammatoire de l'Intestin au CHU de Rouen. *Science pharmaceutique* 2021;88.

Al-Dosari MS, Gao X. Non viral Gene Delievery: Principal limitations and recent Progress. *The AAPS Journal* 2009;11.

Allocca M, JovaniM, Fiorino G, Schreiber S, Danese S. Anti-IL-6 treatment for inflammatory bowel diseases: next cytokine, next target. *Current drug targets* 2013; 14:1508-1521.

Aoun N. Maladie de Crohn: Compréhension de la pathologie et présentation des différents aspects de sa prise en charge à l'officine. *Sciences pharmaceutiques* 2019;139.

-B-

Balamane A, Smail N, Benhabyles A. Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger. *Association Algérienne de Développement de la Formation Continue et d'évaluation des Pratiques Médicales en Hépto-gastroentérologie* 2013.

Ballarin A. Maladie de Crohn et corticothérapie:prise en charge à l'officine. *Sciences du Vivant* 2019;118.

Beaugerie L. Maladies inflmmatoires chroniques intestinal (MICI) : Quelle place pour les traitements conventionnels ?. 2008 ;27-34.

Begon J, Juillerat P, Cornuz J, Clair C. Tabagisme et système digestif: une relation complexe. *Rev Med Suisse* 2015;11:1282-7.

Besson S, Vragniau C, Vassal-Stermann E, Dagher MC, Fender P.The Adenovirus Dodecahedron : Beyond The Platonic Story.*Viruses* 2020;12:718.

Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy. *The Journal of cardiovascular nursing* 2009;24:98.

Bizot F. La thérapie génique: quel espoir pour les patients atteints de drépanocytose ?*.Génomique, Transcriptomique et Protéomique* 2018;128.

Bockman DE. Anatomy of the pancreas. The exocrine pancreas: biology, pathobiology and disease. New York: Raven Press,1993:1-8.

Boschetti G, Nancey S, Flourié B. La monoprise de l'acide 5-aminosalicylique dans le traitement de la rectocolite hémorragique. *Service d'hépto-gastroentérologie* 2011;14.

Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *Burns*. Author manuscript; available in PMC 2009;35:171-180.

Brasselet C, Lafont A, Lemarchand P, Metz D. Intérêts de la thérapie génique en pathologie cardiovasculaire : principes et exemples d'applications. *Le courrier de l'Arcol* 1999 ;1:185-187.

Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowl Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol* 2021;12:691480.

Bulcha JT, Wang Y, Ma H, Tai P, Gao G. Viral vector platforms within gene therapy land scape. *Signal transduction and targeted therapy* 2021;6:53.

-C-

Cai Z, Wang S, Li J. Treatment Of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in medicine* 2021;8:765474.

Calvet C, Lahlou G, Safieddine S. Progrès de la thérapie génique -Espoirs pour le syndrome d'Usher. *médecine/sciences* 2018;34:842-8.

Campbell J, Berry J, Liang Y. Anatomy and Physiology of the Small Intestine *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Elsevier Inc 2019.

Cassinotti A, Passamonti F, Segato S. CELL THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Pharmacological Research* 2021;163: 105247.

Références bibliographiques

Cheng Y, Ma X, Wei Y, Wei X. Potential Roles and Targeted Therapy of the CXCLs/CXCR2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2019;1871:289-312.

Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta analysis : comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291–1302.

Citterio-Quentin A. Étude phénotypique des enzymes du métabolisme des thiopurines (ITPA, IMPDH), lien avec les métabolites thiopuriques et optimisation thérapeutique en gastro-entérologie, 2016, Université de Lyon

Claire T. Épidémiologie des MICI en Guadeloupe : Étude rétrospective descriptive de 2007 à 2019. *Hépatologie et Gastroentérologie* 2020:84.

Coelho J, Marteau P. Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Post'U* 2009:79-84.

Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, abdomen and pelvis, small intestine. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2017.

Corinne GR. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : Apport du registre EPIMAD. *Médecine humaine et pathologie* 2012:95.

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

Curkovic I, Egbring M, Kullak-Ublick GA. Risks of inflammatory bowel disease treatment with glucocorticosteroids and aminosalicylates. *Dig Dis* 2013;31:368-73.

Cyril C. Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé. *Sciences pharmaceutiques* 2016:161.

-D-

Dalibon P. Comment prendre en charge une maladie inflammatoire chronique de l'intestin?. 2015.

Damouche I, Boumansour N, Boukhari H, Reguieg K, Tedjani R, Midoun N. Aspects Epidémiologiques De La Maladie De Crohn Dans La Région De L'oranie,Algérie 2016;64:228-229.

Darwish, I., Banner, D., Mubareka, S., Kim, H., Besla, R., Kelvin, D. J., ... & Liles, W. C. . Mesenchymal stromal (stem) cell therapy fails to improve outcomes in experimental severe influenza. 2013.

Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA. Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Inflammatory bowel diseases 2015;21,:2696-2707.

Denizot J. Perméabilité intestinale et régulation de l'expression du gène CEACAM6 : implication des bactéries Escherichia coli associées à la maladie de Crohn 2013.

Derijks L, Gilissen L, Hooymans P, Hommes D. Thiopurines in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics 2006;24:715-729.

Dewit O. Maladie de Crohn et rectocolite: quelle stratégie thérapeutique. Louvain med 2008;137:298-303.

Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine. Clinical pharmacokinetics 2002;41:235-253.

Drouet M. Influence de la mutation NOD2 et d'un traitement antibiotique sur la colonisation et la pathogénicité d'AIEC dans l'exploration de la maladie de Crohn.Médecine humaine et pathologie 2012:121.

Duchesne C. Prise en charge des patients atteints de la maladie inflammatoire chronique intestinale en France: une enquête nationale auprès des gastro-entérologues libéraux. Sciences du Vivant 2013:148.

-E-

El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci* 2014;30:259-265.

-F-

Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong C, Hopkins M. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2000;342:1627-1632.

Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015;30:12-18.

Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics* 2004;45: 354-360.

Fischer A. La thérapie génique. *Lettre du collège de France* 2015 ; 23-24.

-G-

Gantenbein B, Tang S, Guerrero J, Higuera-Castro N, Salazar-Puerta AI, Croft AS, Gazdhar A, Purmessur D. Non-viral Gene Delivery Methods for Bone and Joints. *Front. Bioeng. Biotechnol* 2020;8:598466.

Grimaud F. Stratégies thérapeutiques innovantes dans la maladie de Crohn : place de la thérapie cellulaire.2018.

Guilhot F. Cellules humaines à usage thérapeutique : état de la question. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2020;204:866–876.

Guillotin V, Galli G, Viallard JF. Intérêt de la recherche du polymorphisme de la thiopurine méthyltransférase et du dosage des métabolites chez les patients traités par azathioprine. *La Revue de médecine interne* 2018;39:421-426.

-H-

Henaff D, Kremer E. Tropisme in vivo de l'adénovirus-Rôle inattendu de l'hexon. *Med Sci* 2008;24:673-705.

Herrlinger KR, Cummings JRF, Barnardo M, Schwab M, Ahmad T, Jewell D P. The pharmacogenetics of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005; 15:705–711.

Hosseini-Khannazer N, Torabi S, Hosseinzadeh R, Shahrokh S, Asadzadeh Aghdaei H, Memarnejadian A, Kadri N, Vosough M. Novel cell-based therapies in inflammatory bowel diseases: the established concept, promising results. *Human Cell* 2021;34:1289-1300.

Hoter A, Naim HY. The Functions and Therapeutic Potential of Heat Shock Proteins in Inflammatory Bowel Disease—An Update. *Int J Mol Sci* 2019;20:5331.

Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The oncologist* 2016;21:1471-1482.

Huang Y, Wang J, Cai J, Qiu Y, Zheng H, Lai X, Sui X, Wang Y, Lu Q, Zhang Y. Targeted homing of CCR2-overexpressing mesenchymal stromal cells to ischemic brain enhances post-stroke recovery partially through PRDX4-mediated blood-brain barrier preservation. *Theranostics*. 2018;8:5929–5944.

-I-

Ibinga LD. L'intérêt de la biothérapie dans la prise en charge des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin 2012.

Ito H. Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease. *Current pharmaceutical design* 2003;9:295-305.

-J-

Jayshree M, Madyson S, long X, NitzaV, Pryam K, Narendra K. Inflammatory Bowel Disease Therapeutics: A Focus on Probiotic Engineering. Mediators of inflammation 2022;1-15.

Jinturkar KA, Misra A. Challenges and Opportunities in GENE Delivery. Challenges in Delivery of Therapeutic Genomics and Proteomics 2011;45-82.

-K-

Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Hegel 2016;119-129

Krahn M, Lévy N. Perspectives thérapeutiques pour les maladies génétiques.

Kucharzik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W. Recent Understanding of IBD Pathogenesis : Implications for Future Therapies. Inflamm Bowel Dis 2006;12:1068–1083.

Kurian KM, Watson CJ, Wyllie AH. Retroviral vectors. J Clin Pathol Mol Pathol 2000;53:173–176.

-L-

Lagarce L, Zenut M, Lainé-Cessac P. Pharmacologie du méthotrexate. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2015;44:203-211.

Lamb PJ, Griffin SM. The Anatomy and physiology of the Oesophagus, Upper Gastrointestinal Surgery. Springer 2005;1-15.

Landa ST, Dumon KR, Dempsey DT. Anatomy and physiology of the stomach and pylorus, The SAGES manual of foregut surgery. Springer 2019;49-64.

Lannoy N, Hermans C. Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. louvain med 2017;136:1-8.

Références bibliographiques

Le Quellec A, Alegria GC, Guellec D, Saraux A. Le méthotrexate au centre de la stratégie thérapeutique de la PR. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2017;84:383-387.

Legastelois I, Leroux C, Levrey H, Mornex JF. Bases moléculaires des maladies liées aux lentivirus. *Cahiers Agricultures* 1996;5:89–98.

Legendre JY, Haensler J, Remy JS. Les vecteurs non viraux de thérapie génique. *Med sciences* 1996;12:1334-41.

Li Q, Lian Y, Deng Y, Chen J, Wu T, Lai X, Ren, J. mRNA-engineered mesenchymal stromal cells expressing CXCR2 enhances cell migration and improves recovery in IBD. *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 2021;26:222–236.

Liagre G. Les facteurs environnementaux favorisant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge. *Sciences du Vivant* 2020:108.

Lopez-Santalla M, Garin MI. Improving the efficacy of mesenchymal stem/stromal-based therapy for treatment of inflammatory bowel diseases. *Biomedicines*, 2021;9:1507.

Lorin A, Flore C, Thomas A, Brasseur R. Les liposomes : description, fabrication et applications. *Biotechnol Agron Soc Environ* 2004;8:163–176.

Lynch JP, Fishbein M, Echavarria M. Adénovirus. *Séminaires en médecine respiratoire et réanimation* 2011;32:494-511.

-M-

Ma ZF, Lee Y. Small intestine anatomy and physiology, *Clinical and basic neurogastroenterology and motility*. Elsevier 2020;101-111.

Magalon J, François P, Velier M, Fanny G, Véran J, Calmels B. Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. *Revue Francophone des Laboratoires* 2018;507:34-43.

Marel SV. Gene and cell therapy based treatment strategies for inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2011;2:114.

Références bibliographiques

Marel SV, Majowicz A, Deventer SV, Petry H, Hommes D, Ferreira V. Gene and cell therapy based traitement strategies for inflammatory bowel disease. *WorldJGastrointes, Pathophysiol* 2011;2:14-122.

Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI. POST'U 2018.

Martínez-Montiel M, Gómez-Gómez G, Flores AI. Therapy with stem cells in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20:1211.

Matricon J. [Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease.]. *médecine/sciences, EDP Sciences* 2010;26:405-10.

Mauger P, Le Gall T, Montier T. Vecteurs synthétiques pour le transfert de gènes : application à la thérapie génique de la mucoviscidose. *Bull Acad Natle Méd* 2015;199:1001-

Mellott AJ, Forrest ML, Detamore MS. Physical non-viral gene delivery methods for tissue engineering. *Ann Biomed Eng* 2013;41: 446–468.

Michaud É, Gayet R, Paul S, Roblin X. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): Qui dit MICI dit dysbiose. 2018;6.

Mirasol F. Cell Culture Variables for Gene Therapy Vectors. *BioPharm International, BioPharm International* 2020;33: 20–21.

Mishra R, Dhawan P, Srivastava A, Singh A. Inflammatory bowel disease: Therapeutic limitations and prospective of the stem cell therapy. *World J Stem Cells*2020;12:1050-1066.

Mohanta BC, Narahari N, Palei N, Surendran V, Dinda SC, Rajan-gam J, Deb J, Sahoo BM. Lipid Based Nanoparticles : Current Strategies for Brain Tumor Targeting. *Current Nanomaterials* 2019;4:84-100.

Moschouri E, Hessler R, Pittet V, Velin D, Conrad C, Hahnloser D, Gié O, Michetti P, Schoepfer AM, Maillard MH. Mise au point sur la rectocolite ulcéro- hémorragique en 2017. *Rev Med Suisse* 2017;13:1480-6.

-N-

Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Stroh WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs* 2017;31:317–334.

Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: Current insights. *Journal of Inflammation Research* 2018;11:49-60.

Nielsen OH, Seidelin JB, L.K.Munck LK, Rogler G. Use of biological molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2011;270:15–28.

-O-

Oldena BR, Chenga Y, Yua JL, Pun SH. Cationic polymers for non-viral gene delivery to human T cells. *Journal of Controlled Release* 2018;282:140-147.

Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, Lewis JD. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;130:1047-1053.

-P-

Panis Y. Thérapie génique. *Hépatogastroentérologie* 1998 ;186-188.

Park SC, Jeon YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut Liver* 2015;9:18-27.

Pedersen J, Mehmet Coskun M, Soendergaard C, Salem M, Nielsen OH. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterology* 2014;20:64-77.

Perez-Anes A. Dendrimères phosphorés catanioniques inhibiteurs du VIH : Propriétés physico-chimiques et activité antivirale. *Chimie* 2010.

Références bibliographiques

Petitfils C. Identification et caractérisation de métabolites lipidiques bactériens impliqués dans l'homéostasie intestinale. 2021;344.

Poletti V, Mavilio F. Designing Lentiviral Vectors for Gene Therapy of Genetic Diseases. *Viruses* 2021;13:1526.

Prades J, Asanau A. Anatomie et physiologie de l'œsophage. EMC-Oto-Rhino-Laryngol 2011.

-R-

Racine O. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses : étude épidémiologique. *Hépatologie et Gastroentérologie* 2015.

Ramamoorth M, Narvekar A. NonViral Vectors inGene Therapy-An Overview. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2015;9:01-06.

Reinhard A. La thérapie photo dynamique pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la prévention des cancers colorectaux associés : évaluation sur modèles murins. *Sciences de la Vie et de la Santé* 2014:158.

Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization ofthe treatment with immunosuppressant s and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:9675-9690.

-S-

Salem GA, Selby GB. Stem cell transplant in inflammatory bowel disease: a promising modality of treatment for a complicated disease course. *Stem cell investigation* 2017;4.

Sany J. Anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : vers une révolution thérapeutique 2006;329:0–240.

Serrero M, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L. Actualités thérapeutiques dans les MICI. *Colon Rectum* 2017;11:152-158.

Références bibliographiques

Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Disease models & mechanisms* 2015;**8**:337-350.

Sharon D, Kamen A. Advancements in the design and scalable production of viral Gene transfer vectors. *Biotechnology and Bioengineering* 2018;115 :25–40.

Shaukat M, Shaukat H, Mohy-ud-Din SG, Akram R, Ali S, Rafique R, Waqar HM, Afzal Z, Manzoor AW, Ali S, Tanveer S, Abbas A, Rafique R. TRANSGENIC TECHNOLOGY IN LIVESTOCK : CURRENT STATUS AND FUTURE HORIZONS. *Pakistan Journal of Science* 2021;73:237-248.

Sibilia J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. *La lettre du Rhumatologue* 2003;23-29.

Smolen JS, Maini RN. Interleukin-6: a new therapeutic target. *Arthritis research & therapy* 2006 ;8:1-4.

Song A, In LA, Lim SE, Rahim RA. A review on *Lactococcus lactis*: from food to factory. *Microbial Cell Factories* 2017;16:55

Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. *Surgical Clinics* 2005;85:875-894.

Stadtman A, Zarbock A. CXCR2: From Bench to Bedside. *Frontiers in Immunology* 2012;3.

Sun Y, Yang Z, Wang C, Yang T, Cai C, Zhao X, Yang L, Ding P. Exploring the role of peptides in polymerbased gene delivery. *Acta Biomater.* 2017;60:23-37.

Sun YK, Kim SW. The practical application of gene vectors in cancer therapy. *Integr Cancer Sci Therap* 2018;5:1-5.

Sylvie M. Facteurs de virulence de *Escherichia coli* adhérents et invasifs associés à la maladie de Crohn : Caractérisation et régulation de leur expression. *Biochimie, Biologie Moléculaire* 2010:357.

-T-

Tamzaourte M, Errabih I, Krami H, Maha F, Maria L, Benzoubeir N, Ouazzani L, Sefiani A, Ouazzani H. Mutation du gène NOD2 chez les patients marocains atteints de

Références bibliographiques

la maladie de Crohn: Prévalence, étude génotypique et corrélation au phénotype de la maladie. *The Pan African Medical Journal* 2017;27:116.

Tavares LM, de Jesus LC. L, da Silva TF, Batista V L, Coelho-Rocha ND, Azevedo V, Drumond MM, Mancha-Agresti P. Novel Strategies for Efficient Production and Delivery of Live Biotherapeutics and Biotechnological Uses of *Lactococcus lactis*: The Lactic Acid Bacterium Model. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 2020;8:517166.

Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, Mamzer-Bruneel MF, Martinez F, Legendre C. Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique* 2011;7: 566–581.

-V-

Vaysse T, Carbonnel F. Methotrexate in IBD: the return of the prodigal son. Oxford University Press UK 2015;303-304.

Volk N, Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics* 2017; 27:1-13.

-W-

Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2014;20:6.

Wang R, Yao Q, Chen W, Gao F, Li P, Wu J, Yul J, Cao H. Stem cell therapy for crohn's disease: systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Stem cell Res Ther* 2022;12:463.

Warrick E, Bergoglio V, Bernerd F, Magnaldo T. Cellules souches épidermiques et thérapie génique cutanée ex vivo: application au xeroderma pigmentosum. *Journal de la Société de biologie* 2008;202:33-41.

Wilfried D. Le Profil épidémiologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: à propos d'une série universitaire de 982 cas colligés au sein du service de gastroentérologie de médecine "C" DU CHU Ibn-Sina 2016.

Références bibliographiques

Wilson RL, Stevenson CE. Anatomy and Physiology of the Stomach, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set. Elsevier 2019;634-646.

Wolf A, Burnat P, Garcia-Hejl C, Ceppa F. Pharmacological and pharmacogenetic study of two immunomodulators: azathioprine and 6-mercaptopurine. Strategies for preventing complications. Gastroentérologie clinique et biologique 2009;33:176-184.

-Y-

Yawata H, Yasukawa K., Natsuka S, Murakami M, Yamasaki K., Hibi M, Taga T, Kishimoto T. Structure-function analysis of human IL-6 receptor: dissociation of amino acid residues required for IL-6-binding and for IL-6 signal transduction through gp130. EMBO Journal 1993;12:1705–1712.

-Z-

Zali MR. Updates in the genetics of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench 2010;3:149-163.

Zaylaa M, Al Kassaa I, Alard J, Peucelle V, Boutillier D, Desramaut J, Dabboussi, F, Pot B, Grangette C. Probiotics in IBD: Combining in vitro and in vivo models for selecting strains with both anti-inflammatory potential as well as a capacity to restore the gut epithelial barrier. Journal of Functional Foods 2018;47:304–315.

Zengel J, Carette JE. Structural associated virus attachment and entry. Adv Virus Res 2020;106:39-315.

Zhang W, Michalowski CB, Beloqui A. Oral Delivery of Biologics in Inflammatory Bowel Disease Treatment. Front Bioeng Biotechnol 2021;9:675194.

Zhang YZ, Li Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World journal of gastroenterology: WJG 2014;20:91.

Zomalheto Z, Dossou-yovo H, Zossoungbo F, Avimadjé M. Prévalence des complications de la corticothérapie chez les sujets ouest-africains consultant en rhumatologie. The Pan African Medical Journal 2015;21:304.

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont des maladies inflammatoires chroniques du tractus gastro-intestinal avec une fonction immunitaire muqueuse dérégulée et un écosystème luminal intestinal commensal perturbé. Les MICI sont divisés en deux sous-groupes principaux : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RHC). Les médicaments utilisés visent à diminuer juste l'inflammation. Mais l'utilisation de ces médicaments peut provoquer des effets indésirables et des réactions allergiques où devenir réfractaire au patient. Des possibilités thérapeutiques comme la thérapie génique et cellulaire présente un potentiel dans le traitement des MICI. Ces approches ont montré une efficacité thérapeutique avec moins d'effets secondaires.

Mots clé : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la maladie de crohn, la rectocolite hémorragique, la thérapie génique et cellulaire, probiotiques.

Abstract

Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal (GI) tract with dysregulated mucosal immune function and a disrupted commensal intestinal luminal ecosystem. IBD is divided into two main subgroups: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UCR). The drugs used to just reduce the inflammation. But the use of these drugs can cause side effects and allergic reactions or become refractory to the patient. therapeutic possibilities such as gene and cell therapy have potential in the treatment of IBD. These approaches have shown therapeutic efficacy with fewer side effects.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, gene and cell therapy, probiotics.

تلخيص:

أمراض الأمعاء الالتهابية هي أمراض التهابية مزمنة تصيب الجهاز الهضمي مع خلل في وظيفة المناعة المخاطية وتعطل النظام البيئي للمعي المعوي. ينقسم مرض التهاب الأمعاء إلى مجموعتين فرعيتين رئيسيتين: مرض كرون (CD) والتهاب القولون التقرحي (UCR). تهدف الأدوية المستخدمة إلى تقليل الالتهاب فقط. لكن استخدام هذه الأدوية يمكن أن يسبب آثارًا جانبية وردود فعل تحسسية أو يصبح شديد المقاومة للمريض. الاحتمالات العلاجية مثل العلاج الجيني والخلايا لديها إمكانية في علاج مرض التهاب الأمعاء. أظهرت هذه الأساليب فعالية علاجية مع آثار جانبية أقل.

الكلمات المفتاحية: مرض التهاب الأمعاء، داء كرون، التهاب القولون التقرحي، العلاج الجيني والخلايا، البروبيوتيك.