

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

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de microbiologie*  
*Spécialité Microbiologie Fondamentale*



Réf : .....

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

**Etude du rôle des microARN (miRNA) comme biomarqueurs potentiels dans le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : Méta-analyse**

Présenté par :

AISSOU Imad & BENSALEM Melissa

Soutenu le : Dimanche 30 juin 2024.

Devant le jury composé de :

Mr BELHADI D

Président

Mme YAHIAOUI H

Examineur

Mlle YANAT B

Encadreur

Année universitaire : 2023/2024

## Remerciements

Avant toute chose, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Dieu, le Tout-Puissant, pour sa guidance et sa bénédiction tout au long de ce parcours académique. C'est par sa volonté et sa grâce que ce travail a pu voir le jour.

Nous souhaitons ensuite remercier chaleureusement **Mlle Yanat B**, notre encadrante, pour son soutien constant, ses précieux conseils et sa disponibilité. Son expertise et ses encouragements ont été essentiels à la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance à **Mr Bensaid K** pour son aide précieuse. Sa générosité dans le partage de ses connaissances et son soutien inestimable ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.

Enfin, nous remercions sincèrement les membres du jury qui ont accepté d'examiner ce mémoire. Leur temps, leurs remarques et leurs suggestions seront d'une grande valeur pour nous, et nous sommes honorés par leur implication dans cette évaluation.

Merci infiniment

## Dédicaces

*Je dédie ce travail à mes chers parents, je vous dédie ce travail. Vous m'avez soutenu sans relâche tout au long de ma vie. Votre amour inébranlable et vos encouragements incessants ont été ma source d'inspiration et de force. Votre soutien a été le fondement sur lequel j'ai construit mes rêves et mes aspirations.*

*À ma famille, et particulièrement à mes frères Rayan, Wassim, Wail, et Samy. Pour leur soutien constant et les moments précieux partagés ensemble. Je vous souhaite tout le bonheur, la réussite et la sérénité dans vos vies. Merci d'être toujours là pour moi.*

*À mes chers amis de la squadra, Mohamed et Rayane. Ainsi qu'à tous ceux qui font partie intégrante de ma vie. Votre présence, votre soutien et votre amitié ont été des sources constantes de joie et de réconfort. Ensemble, nous avons traversé des moments de joie exaltante ainsi que des épreuves difficiles, renforçant notre lien et approfondissant notre complicité.*

*À ma binôme, Melissa. Je dédie ce travail à notre collaboration, une aventure enrichissante marquée par des échanges constants et un soutien mutuel. Votre aide ainsi que votre professionnalisme ont grandement contribué à la réalisation de ce projet, et je vous en suis profondément reconnaissant.*

**AISSOU Imad**

## Dédicace

Je dédie ce mémoire à ma famille, dont le soutien et l'amour inconditionnels ont été ma source de motivation et de force tout au long de ce parcours académique.

À mes chers parents, **Djelloul Bensalem** et **Zahia Boucheffa**, qui m'ont toujours encouragée et soutenue dans mes études. Leur patience, leurs conseils et leur soutien ont été inestimables pour me permettre d'atteindre cette étape importante. J'espère de tout cœur pouvoir vous rendre fiers.

À ma chère grand-mère, **Djida Djebarat**, dite "**Titisse**", dont la présence réconfortante à la maison, la sagesse et les prières ont toujours été une source de bénédictions.

À mon frère bien-aimé, **Mohand**, pour son soutien constant. Je lui souhaite de brillantes études en sciences économiques.

À mes amis, **Meriem**, **Nesrine** et **Rosa**, pour leur précieuse amitié, leur soutien moral et leurs encouragements continus.

Je tiens également à dédier ce travail à mon encadrante, **Dr Yanat B.**, pour son dévouement, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de cette aventure académique. Votre guidance a été essentielle à l'aboutissement de celui-ci. Merci infiniment.

Enfin, à mon binôme, **Imad**, pour le travail d'équipe et la collaboration qui ont rendu ce projet possible et cette épreuve bien plus agréable et enrichissante. Merci pour tout.

**Melissa**

# Tables des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Partie I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	
<b>Chapitre I. Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)</b> .....	<b>4</b>
I. Généralités sur les MICI .....	4
II. Symptômes des MICI .....	4
III. Facteurs de risque associés aux MICI .....	6
IV. Pathogenèse des MICI .....	7
V. Epidémiologie des MICI .....	8
VI. Les MICI et le microbiote intestinal .....	9
VI.1. Généralités sur le microbiote intestinal .....	9
VI.2. Dysbiose du microbiote intestinal dans les MICI .....	9
VII. Diagnostic des MICI.....	11
<b>Chapitre II : MicroARN (miARN)</b> .....	<b>13</b>
I. Généralités et historique sur les microARN.....	13
II. Synthèse et fonction des MicroARN .....	13
III. Les miARN dans les maladies inflammatoires de l'intestin.....	15
III.1. Profil des miARN dans le cas des MICI.....	15
III.2. Interaction entre les microARN et le microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin .....	16
IV. Les méthodes utilisées pour mesurer les microARN .....	18
<b>Partie II : PARTIE PRATIQUE</b> .....	
<b>I. Méthodologie</b> .....	<b>20</b>
I.1. Stratégie de recherche de littérature.....	20
• Les critères d'inclusion .....	20
• Les critères d'exclusion.....	20
I.2. Extraction de Données pour la Méta-Analyse.....	20
I.3. Analyse statistique .....	21
<b>II. Résultats</b> .....	<b>23</b>
II.1. Recherche littéraire et caractéristiques des études incluses .....	23
II.2. Expression Différentielle des miARNs chez les Patients atteints de MICI .....	26
II.3. Prévalence des MICI chez les patients atteints de MC et CU .....	27
II.4. Répartition des MICI selon le type d'échantillon.....	28

II.5. Profil d'expression des miARN dans les MICI.....	30
II.6. Profil d'expression des miARN dans différents type d'échantillon dans les MICI.....	32
<b>III. Discussion .....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>38</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	
<b>RÉSUMÉ .....</b>	

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau I :** Comparaison des techniques d'analyse du microbiome.

**Tableau II.a :** Caractéristiques de base des études incluses dans la méta-analyse.

**Tableau II.b :** Caractéristiques de base des études incluses dans la méta-analyse.

**Tableau III :** Comparaisons entre les différentes méthodes utilisées pour mesurer les microARN.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Différents types de maladies inflammatoires de l'intestin.

**Figure 2 :** les facteurs influençant les MICI.

**Figure 3 :** Pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

**Figure 4 :** Perturbation du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de l'intestin par rapport aux individus sains.

**Figure 5 :** Synthèse et fonction des micro-ARN.

**Figure 6 :** Les MicroARN et le microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de l'intestin.

**Figure 7 :** Relation complexe entre le microbiote intestinal et les microARN dans les MICI.

**Figure 8 :** Organigramme résumant la sélection des études éligibles.

**Figure 9 :** Profil des miARN exprimés dans les MICI (MC/ CD, MC+CD).

**Figure 10 :** Comparaison des taux de diagnostic de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse à travers les 9 études.

**Figure 11 :** La prévalence des MICI selon le type d'échantillon utilisé pour l'analyse à travers les 9 Études.

**Figure 12 :** Profil d'expression des miARN dans les MICI.

**Figure 13.** Profil d'expression des miARN dans différents types d'échantillons dans les MICI.



## LISTE DES ABREVIATIONS

**ACCA** : Anti-Chitobioside Carbohydrate Antibodies

**AGCC** : Acides Gras à Chaîne Courte

**AGO2**: Argonaute 2

**ALCA** : Anti-Laminaribioside Carbohydrate Antibodies

**AMCA** : Anti-Mannobioside Carbohydrate Antibodies

**ANCA** : Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

**ASCA** : Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies

**ATG16L1**: Autophagy Related 16 Like 1

**CD/MC** : Crohn's Disease / Maladie de Crohn

**CDI** : Clostridioides difficile infection

**CRP** : C-reactive Protein

**CU/UC** : Colite Ulcéreuse / Ulcerative Colitis

**DNA** : Deoxyribonucleic Acid

**DNBS** : Dinitrobenzene Sulfonic Acid (Acide dinitrobenzène sulfonique)

**DSS** : Dextran Sulfate Sodium (Sulfate de dextrans sodique)

**ESR**: Erythrocyte Sedimentation Rate

**FDA**: Food and Drug Administration

**FFPE** : Tissus fixés et inclus en paraffine

**FMT** : Transplantation de Microbiote Fécal (Fecal Microbia Transplantation)

**GWAS** : Genome-Wide Association Studies

**IBD/MICI** : Inflammatory Bowel Disease / Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

**IgA** : Immunoglobulin A

**IL** : Interleukin

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**JAK** : Janus Kinase

**Let-7** : Lethal-7 (une famille de microARN)

**miARN** : microARN

**MIP-2 $\alpha$** : Macrophage Inflammatory Protein 2 alpha

**NAFLD**: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**NGS**: Next-Generation Sequencing

**NK**: Natural Killer (cells)

**NOD2**: Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing Protein 2

**qPCR** : quantitative Polymerase Chain Reaction

**RISC**: RNA-induced silencing complex

**RNA**: Ribonucleic Acid

**ROS** : Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)

**RT-qPCR** : quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

**SCFAs** : Short Chain Fatty Acids (Acides Gras à Chaîne Courte)

**SOCS1**: Suppressor of Cytokine Signaling 1

**Th** : T helper (cellules T auxiliaires)

**TNF- $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor alpha

**VCAM-1** : Vascular Cell Adhesion Molecule 1



**INTRODUCTION**

## Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU), se manifestent cliniquement par des symptômes variés, notamment des douleurs abdominales, des diarrhées, des selles sanguinolentes, une perte de poids significative et l'afflux de neutrophiles et de macrophages dans la muqueuse intestinale. Ces cellules immunitaires produisent des cytokines, des enzymes protéolytiques et des radicaux libres, contribuant ainsi à l'inflammation et à l'ulcération de la muqueuse intestinale (Guan et al., 2019).

Les MICI sont des maladies complexes où l'interaction entre la génétique de l'hôte, le microbiote intestinal et les facteurs environnementaux est considérée comme le moteur de l'inflammation chronique dans l'intestin (Loh et al., 2012 ; Dutta et al., 2016). Les facteurs génétiques jouent un rôle important, plus de 150 gènes de susceptibilité aux MICI ayant été identifiés à ce jour. Cependant, environ deux tiers des patients atteints de MICI ne présentent aucune anomalie génétique identifiable, ce qui suggère que le microbiote intestinal et les facteurs environnementaux jouent un rôle important (Ellinghaus et al., 2015 ; Dutta et al., 2016). Ainsi, le régime alimentaire occidental, caractérisé par une consommation élevée en sucres, en protéines animales, en graisses et une faible teneur en fibres et en légumes, a été identifié comme un facteur majeur de déséquilibre du microbiote intestinal susceptible d'aggraver les MICI (Lautenschlager et al., 2023).

Au cours de ces dernières années, l'incidence des MICI a connu une augmentation significative à l'échelle mondiale. Cette tendance est principalement attribuée à l'adoption globale des modes de vie et des habitudes alimentaires occidentales. Dans les pays en voie de développement, le diagnostic des MICI est souvent sous-estimé. Les défis liés au diagnostic de ces maladies dans ces régions comprennent le manque de ressources, le manque de sensibilisation, ainsi que les lacunes en capacité diagnostique et clinique (Katsidzira et al., 2020). Dès lors, la prévalence croissante des MICI à l'échelle mondiale, ainsi que l'impact significatif qu'elles ont sur les individus et les systèmes de santé, est un sujet de préoccupation majeure (Muzammil et al., 2023).

En outre, étant donné que les symptômes des MICI soient très variables et que leur diagnostic est généralement établi par une évaluation collective de la présentation clinique et des résultats coloscopiques, histopathologiques, radiographiques et de laboratoire, les

techniques de diagnostic ne sont pas spécifiques et peuvent produire des résultats incertains. Il est donc nécessaire de développer des biomarqueurs fiables pour les maladies inflammatoires de l'intestin qui permettront d'améliorer la précision du diagnostic (Sun et al., 2022).

Ainsi, la recherche de nouvelles méthodes de diagnostic des MICI font l'objet de nombreux travaux, notamment, l'analyse du microbiote intestinal qui est devenue un point central de la recherche biomédicale, dévoilant des informations sur sa composition et ses fonctions, y compris les métabolites qu'il génère. En effet, l'analyse du microbiote intestinal a permis de mettre en évidence le rôle important de l'espèce *Feacalibacterium prausnitzii* comme biomarqueur potentiel de la santé intestinale (Maier et AlAbsi, 2017).

Les microARN (miARN) se distinguent comme étant des ARN non codants monocaténares, composés de 18 à 24 nucléotides, qui interviennent dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes. Ils agissent soit en empêchant la traduction des ARN messagers (ARNm), soit en dégradant les ARNm cibles. Les miARN jouent un rôle important dans divers processus cellulaires, à la fois dans le cadre de la physiologie normale et dans les conditions pathologiques, notamment en influençant la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose (Sun et al., 2022). Plusieurs recherches suggèrent que les microARN démontrent un potentiel significatif en tant que biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi de divers troubles, incluant le cancer, les maladies neurologiques, les infections cardiovasculaires et le diabète de type II (Mishra, P. J., 2014). Dans le cadre des MICI, les miARN présentent des altérations spécifiques qui peuvent être utilisées comme biomarqueurs pour le diagnostic et la surveillance de la CU et de la MC. De plus, ces miARN pourraient devenir des cibles thérapeutiques potentielles, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement de ces maladies (Coskun et al., 2012).

De ce fait, le premier objectif de notre étude était d'effectuer une méta-analyse sur les travaux réalisés concernant les microARN (miARN) dans le cas des MICI en comparant les profils pouvant éventuellement mettre en évidence le potentiel des miARN en tant que biomarqueurs fiables pour le diagnostic des maladies de Crohn et de la colite ulcéreuse. En outre, notre deuxième objectif était de comparer le profil en miARN selon le type de prélèvements.

A cet effet, nous avons suivi la méthodologie suivante :

- Notre recherche a débuté le 8 mars 2024, ciblant spécifiquement les microARN associés aux maladies inflammatoires intestinales, à travers l'utilisation de mots-clés pertinents dans différentes bases de données en ligne.
- Une étude statistique a été réalisée en utilisant le programme R, particulièrement apprécié pour sa flexibilité et sa richesse en outils statistiques avancés. Avec le package méta, reconnu pour sa capacité à gérer efficacement les données hétérogènes issues de différentes études, en optimisant ainsi l'intégrité des résultats consolidés, avec l'aide d'un spécialiste.



**Partie I :**  
**SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

# Chapitre I. Les Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

## I. Généralités sur les MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies caractérisées par une inflammation persistante du système digestif, principalement de l'intestin, se manifestant par des poussées inflammatoires de durée variable (phase symptomatique), alternant avec des phases de rémission (phase asymptomatique) (Kökten et al., 2016). Les MICI se subdivisent principalement en deux entités distinctes : la Maladie de Crohn (MC) et la Colite ulcéreuse (CU). La MC est caractérisée par une inflammation transmurale pouvant affecter n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal, avec une prédilection pour l'iléon terminal et la région péri-anale, se manifestant de manière discontinue. Cette pathologie est souvent associée à des complications telles que des abcès, des fistules et des sténoses. En revanche, la CU se distingue par une inflammation confinée aux muqueuses coliques (Abraham & Cho, 2009).

L'étiologie des MICI reste inconnue. Ces pathologies sont incurables, et la prise en charge des patients se limite à la gestion de l'inflammation. Cette approche thérapeutique n'est pas efficace chez tous les patients, et l'inefficacité des traitements conduit parfois à l'ablation chirurgicale de la zone lésée. Cependant, la chirurgie n'a pas d'effet curatif car le risque de récurrence reste élevé. Par conséquent, les MICI représentent un problème majeur de santé publique en raison de leurs répercussions sur la qualité de vie des patients, de leurs pronostics à court et à long terme, des coûts associés à leur prise en charge, et de leur prévalence (Kökten Tunay et al., 2016).

## II. Symptômes des MICI

Les symptômes les plus couramment rencontrés sont caractérisés par des douleurs abdominales épisodiques, des saignements rectaux, des fièvres, une perte de poids, une fatigue et des diarrhées, tous ces éléments qui ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients (Braus et Elliott, 2009).

La diarrhée constitue le signe symptomatique prédominant conduisant au diagnostic initial de MICI (Nikolaus et Schreiber, 2007). Elle peut être accompagnée de sang ou de mucus, survenir nocturnement, et l'incontinence fécale n'est pas rare.

Dans certains cas, les patients souffrant de colite ulcéreuse peuvent éprouver une constipation, notamment lorsqu'elle est localisée au niveau du rectum. Les symptômes tels que

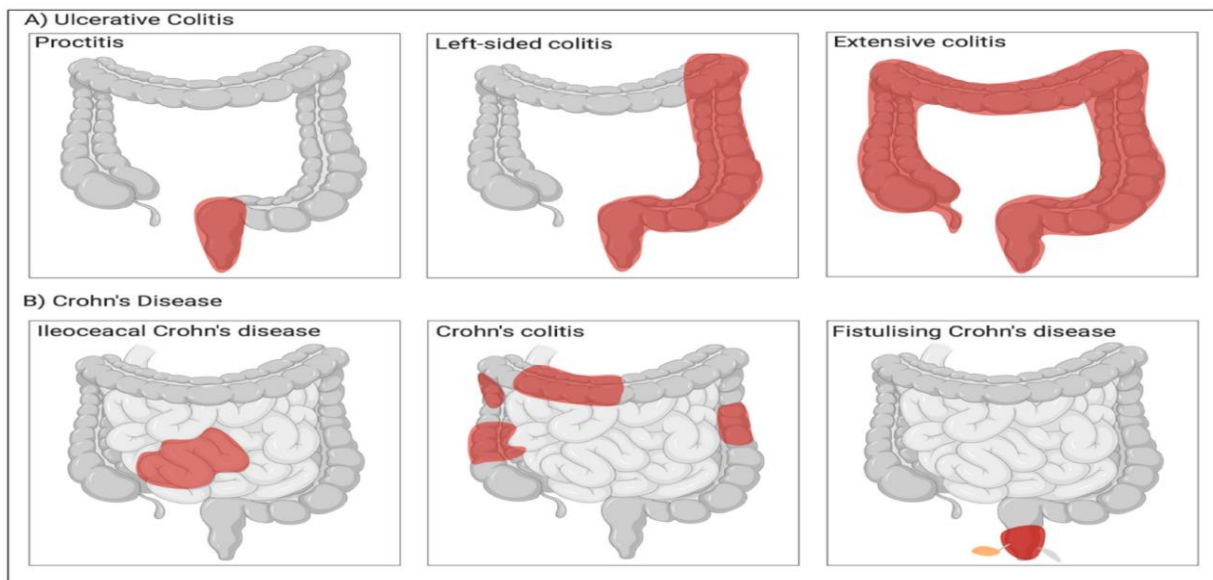


les douleurs abdominales, le ténesme (ou tension intestinale) et l'urgence sévère sont également fréquemment observés (McDowell et al., 2024).

La MC peut se caractériser par une douleur localisée dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen, tandis que la colite ulcéreuse se manifeste généralement par une douleur située dans le quadrant inférieur gauche. Il est important de noter que les nausées et les vomissements sont plus courants chez les patients atteints de MC. (McDowell et al., 2024).

En outre, les patients souffrant de MC avec inflammation de l'intestin grêle sont souvent confrontés à des problèmes de malabsorption de nutriments, ce qui les rend vulnérables à l'ostéopénie ou à l'ostéoporose. Cette situation est encore plus préoccupante chez ceux qui doivent recourir fréquemment à des corticostéroïdes. Il apparaît donc que l'activité inflammatoire associée aux MICI constitue un facteur de risque significatif pour la perte osseuse (Sun et al., 2022).

La MC et la CU présentent des caractéristiques cliniques et pathologiques hétérogènes. Elles se distinguent par leur localisation et la nature de l'inflammation (**figure 1**). Contrairement à la CU, qui attaque la muqueuse colique, la MC peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal (GI) (Yeshi et al., 2020 ; Zhang et al., 2014).



**Figure 1. Différents types de maladies inflammatoires de l'intestin. (Yeshi et al., 2020)**

(A) Colite ulcéreuse : proctite, colite gauche et colite étendue ; (B) Maladie de Crohn : Maladie de Crohn iléo-cœcale, colite de Crohn et Maladie de Crohn fistulisante. Le rouge indique la zone d'inflammation.

### III. Facteurs de risque associés aux MICI

De nombreux facteurs sont responsables du développement de la CU et de la MC (**figure 2**). Les facteurs environnementaux sont la cause principale de l'augmentation des MICI chez les personnes ayant une prédisposition génétique ou des troubles immunitaires, mais c'est la coexistence de plusieurs facteurs simultanément qui est responsable du développement de la maladie (Sosna et al., 2024).

Les différents facteurs existants selon (Lee et al., 2021) :

- **Facteurs génétiques**

Des gènes spécifiques, identifiés grâce à l'étude d'association pangénomique, comme NOD2 et ATG16L1, sont essentiels pour détecter et s'adapter aux variations du microbiome intestinal, influençant les réponses immunitaires et l'intégrité de la barrière intestinale.

- **Régulation immunitaire**

Les variations génétiques associées aux MICI peuvent interférer avec la reconnaissance des microorganismes, compromettre la fonction de neutralisation des bactéries intrusives et altérer l'équilibre immunologique intestinal, aboutissant à la manifestation des MICI.

- **Alimentation**

L'adoption de régimes alimentaires occidentalisés, marqués par une abondance de calories et de graisses saturées ainsi que par une préférence pour les aliments transformés déficients en fibres, diminue la diversité et la fonctionnalité du microbiome, contribuant indirectement aux MICI.

- **Acides biliaires**

La composition et la transformation des acides biliaires par les bactéries intestinales ont un impact significatif sur la santé et la maladie, avec des déséquilibres étroitement liés aux MICI.

- **Intégrité de la barrière**

Les anomalies de la barrière muqueuse intestinale favorisent une intrusion accrue des bactéries, modifiant ainsi les communautés bactériennes locales et aggravant l'inflammation (Lee et al., 2021). Le système immunitaire de la muqueuse intestinale fournit une barrière protectrice à l'intégrité du tractus gastro-intestinal. La perte de la fonction de barrière épithéliale intestinale conduit à une translocation bactérienne excessive, qui contribue également au développement des MICI (Sosna et al., 2024).

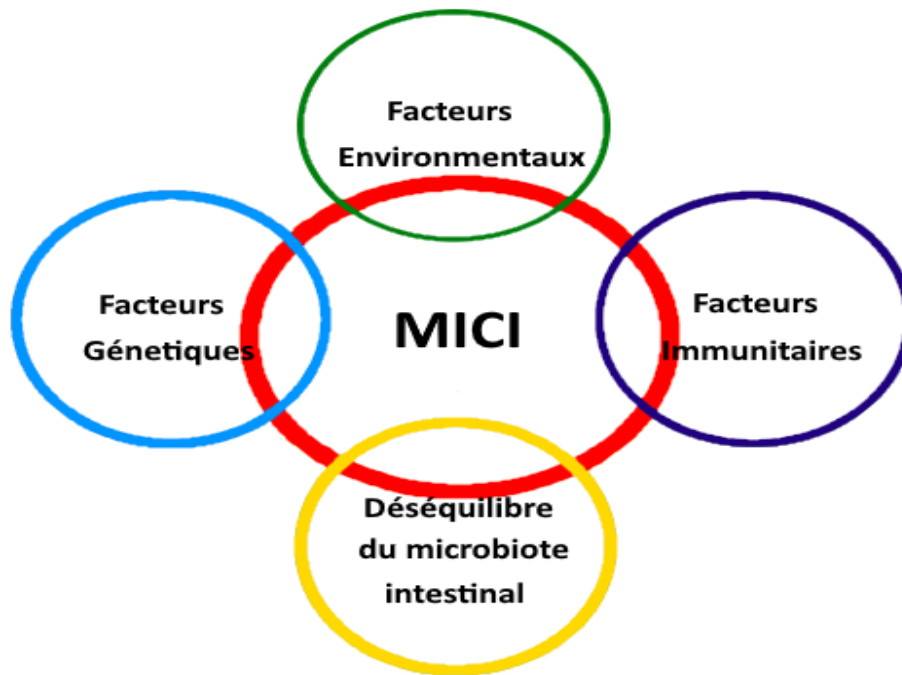
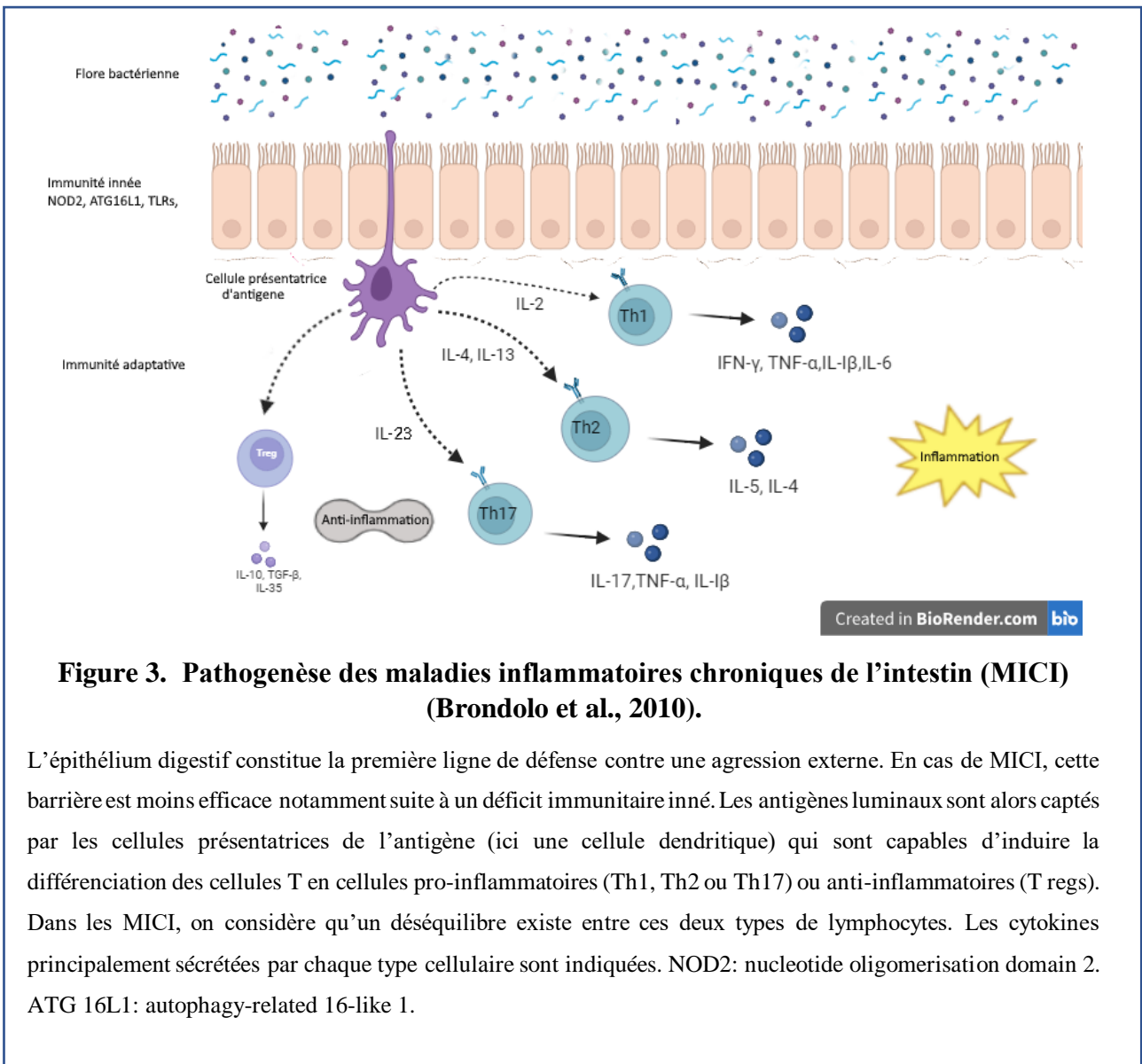


Figure 2. Les facteurs influençant les MICI. (Sosna et al., 2024).

#### IV. Pathogenèse des MICI

Des facteurs environnementaux, génétiques et immunitaires sont impliqués dans la pathogenèse (**figure 3**). Ces facteurs contribuent à la rupture de la tolérance immunitaire face aux germes et aux antigènes intraluminaux. Des déséquilibres dans la réponse immunitaire innée ont également été associés aux MICI. Des études suggèrent que l'épithélium digestif est dysfonctionnel et plus perméable aux germes de la flore. Un déficit des cellules immunitaires innées (macrophages, neutrophiles) semble être également impliqué dans les MICI (Brondolo et al., 2010). Les perturbations de la flore et des défenses ont pour conséquence une stimulation excessive du système immunitaire adaptatif, notamment des lymphocytes Th1, Th2 et Th17. La cytokine IL-17 est fortement exprimée dans la muqueuse de patients avec MC et des stratégies visant à la neutraliser sont déjà en cours de développement. Finalement, un déficit de régulation de la réponse T par les cellules T régulatrices est vraisemblablement également impliqué dans la pathogenèse des MICI (Brondolo et al., 2010).



**Figure 3. Pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (Brondolo et al., 2010).**

L'épithélium digestif constitue la première ligne de défense contre une agression externe. En cas de MICI, cette barrière est moins efficace notamment suite à un déficit immunitaire inné. Les antigènes luminaux sont alors captés par les cellules présentatrices de l'antigène (ici une cellule dendritique) qui sont capables d'induire la différenciation des cellules T en cellules pro-inflammatoires (Th1, Th2 ou Th17) ou anti-inflammatoires (T regs). Dans les MICI, on considère qu'un déséquilibre existe entre ces deux types de lymphocytes. Les cytokines principalement sécrétées par chaque type cellulaire sont indiquées. NOD2: nucleotide oligomerisation domain 2. ATG 16L1: autophagy-related 16-like 1.

## V. Épidémiologie des MICI

La maladie de Crohn (MC) est le plus souvent observée dans les pays occidentaux développés comme l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et la Nouvelle-Zélande. Son incidence présente une distribution bimodale, affectant principalement les individus âgés entre 15 et 30 ans et entre 40 et 60 ans. Elle est plus fréquente dans les zones urbaines que dans les zones rurales. L'incidence est élevée chez les Européens du Nord, tandis qu'elle est moins fréquente chez les Asiatiques, les Africains et les Sud-Américains (Ghersin et al., 2019). Cependant, des études récentes ont montré une augmentation significative de l'incidence dans les régions d'Asie, d'Afrique et d'Australasie qui s'industrialisent rapidement (Ranasinghe et al., 2024).

La colite ulcéreuse (CU) présente une incidence de 9 à 20 cas pour 100 000 personnes par an et une prévalence de 156 à 291 cas pour 100 000 personnes par an. Comparativement à la MC, la CU est plus fréquente chez les adultes. Cependant, chez les enfants et les adolescents, la CU est moins répandue que la MC (Lynch et al., 2024).

## **VI. Les MICI et le microbiote intestinal**

### **VI.1. Généralités sur le microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal, également appelé flore intestinale, désigne la communauté riche et diversifiée de micro-organismes, comprenant des bactéries, des archées et des champignons, qui peuplent le tractus gastro-intestinal de l'homme (Szopa et Szymonik, 2024). Ce système abrite seul une population estimée à  $10^{14}$  bactéries, provenant de plusieurs centaines d'espèces différentes parmi les 50 phylums bactériens connus, quatre se distinguent comme prépondérants et communs dans le microbiote intestinal distal: Firmicutes (*Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio* et *Faecalibacterium*), Bacteroidetes, Actinobactéries (Bifidobactéries) et Protéobactéries (*Escherichia coli*) dont les phyla Bacteroidetes et Firmicutes sont les plus abondants (Kaoutari et al., 2014).

Cette flore intestinale exerce un rôle fondamental dans plusieurs aspects de la santé humaine, allant de la digestion des aliments et de l'absorption des nutriments à la modulation du système immunitaire et à la protection contre les agents pathogènes.

La colonisation initiale du tube digestif par le microbiote commence dès la naissance, et elle est influencée par des facteurs tels que le mode d'accouchement et l'alimentation du nourrisson, notamment s'il est nourri au lait maternel ou non. Cette colonisation se développe et s'équilibre durant les premières années de vie, sous l'influence de facteurs comme la génétique, l'alimentation, l'âge, l'environnement et même la prise d'antibiotiques. La diversité et l'équilibre du microbiote intestinal sont essentiels pour assurer la santé globale de l'individu (Dieterich et al., 2018).

### **VI.2. Dysbiose du microbiote intestinal dans les MICI**

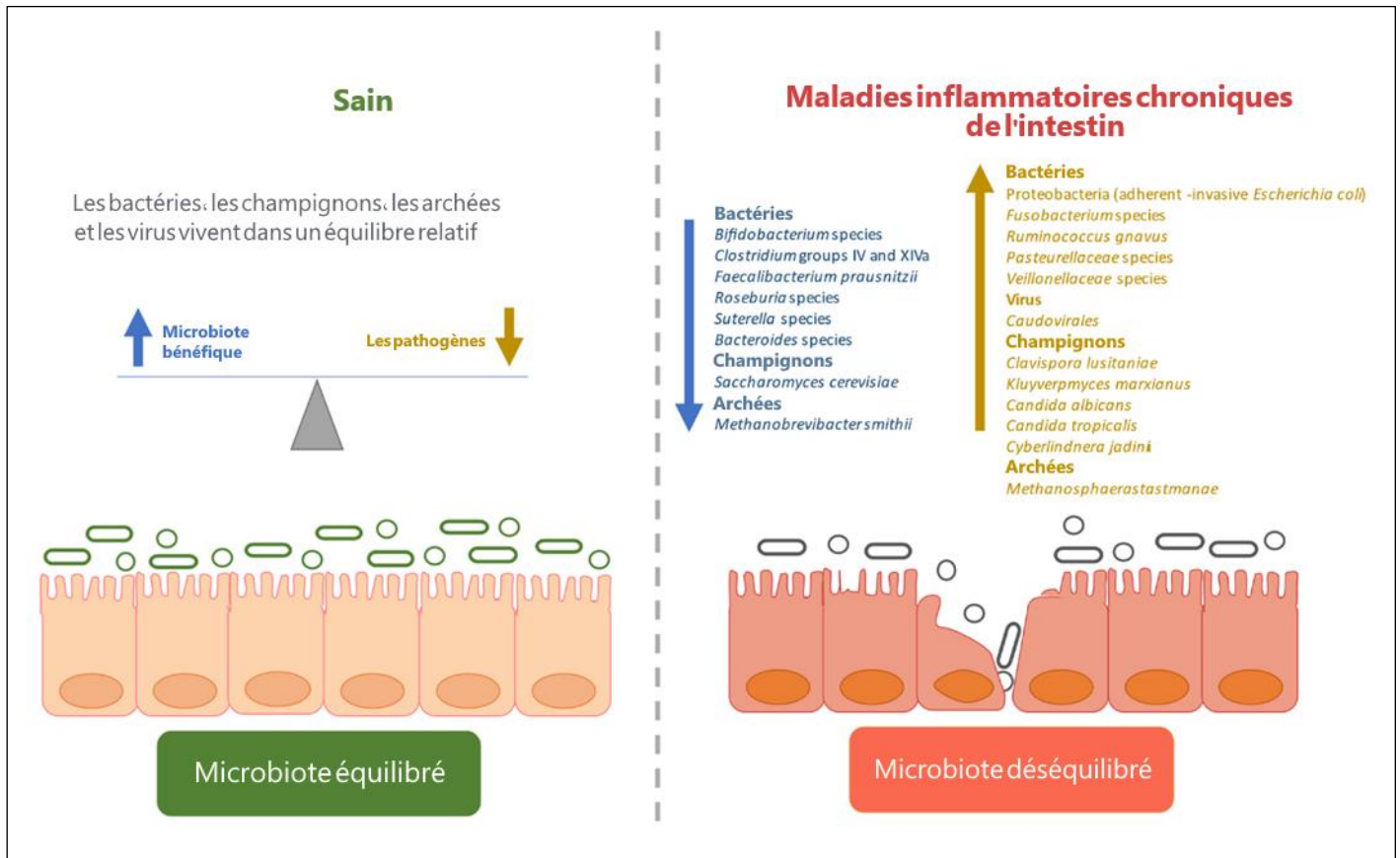
La dysbiose intestinale se manifeste par une diminution de la biodiversité, une instabilité accrue et une prolifération de certains types de bactéries. Cette perturbation du microbiome peut endommager la barrière intestinale, induire des réactions immunitaires anormales et aggraver l'inflammation. De plus, une augmentation des populations bactériennes pathogènes qui peut

fragiliser davantage la barrière muqueuse, facilitant ainsi l'entrée de germes pathogènes dans les tissus intestinaux (Lee et al., 2021).

De nombreux facteurs peuvent contribuer à une dysbiose, parmi lesquels figurent :

- **L'Alimentation** : l'adoption de l'alimentation occidentale caractérisée par une teneur élevée de graisses et une faible quantité de fibres, peut engendrer une dysbiose intestinale en altérant la composition du microbiote intestinal. Cette perturbation de l'homéostasie intestinale favorise l'inflammation de l'intestin, ce qui affecte encore davantage la composition et la fonction du microbiote intestinal (Sugihara et al., 2021).
- **Les Facteurs génétiques** : Plus de 200 gènes chez l'hôte ont été identifiés comme liés au risque des MICI, principalement associés aux mécanismes immunologiques incluant les réactions immunitaires innées et adaptatives ainsi que l'autophagie. Ces prédispositions génétiques peuvent influencer le développement des MICI et par conséquent affecter le microbiote intestinal (Sugihara et al., 2021). Les mutations dans des gènes spécifiques tels que NOD2 et ATG16L1 jouent un rôle dans le développement des MICI, en modifiant la fonction de la barrière épithéliale ainsi que la reconnaissance et l'élimination des micro-organismes, ce qui finit par influencer le microbiote intestinal (Alshehri et al., 2021).
- **Expositions environnementales** : Des facteurs environnementaux tels que le tabagisme, le stress, les routines de sommeil et l'absence d'hygiène sont considérés comme des facteurs qui augmentent le risque des MICI. Chacun de ces facteurs peut avoir un impact différent sur le microbiote intestinal, conduisant potentiellement à une dysbiose (Sugihara et al., 2021).
- **Inflammation intestinale** : L'inflammation intestinale apporte des changements significatifs dans le micro-environnement intestinal, notamment en modifiant la disponibilité des nutriments et les concentrations d'oxygène, ce qui influence la diversité microbienne de l'intestin. Ainsi, l'élévation des niveaux d'oxygène causée par l'inflammation entrave le développement des bactéries anaérobies strictes telles que les Firmicutes et les Bacteroidetes, facilitant au contraire la prolifération des bactéries anaérobies facultatives, notamment les Protéobactéries (*Escherichia coli*), ce qui initie une dysbiose intestinale associée aux MICI (Sugihara et al., 2021).

- La prise d'antibiotiques :** Les antibiotiques provoquent une diminution rapide de la diversité bactérienne et de la richesse taxonomique, des augmentations et des diminutions de l'abondance relative de certains taxons, conduisant à une dysbiose. L'administration d'antibiotiques en début de vie peut non seulement avoir un impact profond sur le microbiote, mais également prédisposer au développement de troubles inflammatoires et métaboliques plus tard dans la vie. (Elvers et al., 2020).



**Figure 4. Perturbation du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de l'intestin par rapport aux individus sains. (Aldars-García L et al., 2021).**

La flèche vers le haut indique une augmentation et la flèche vers le bas une diminution

## VII. Diagnostic des MICI

Les MICI, notamment la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, nécessitent un diagnostic précis pour un traitement efficace. Des méthodes de diagnostic invasives et non invasives ont été développées au fil du temps, chacune présentant ses propres avantages et inconvénients

Le **Tableau I** Représente les Méthodes de diagnostic des MICI.

Méthode de diagnostic		Caractéristiques	Avantages	Inconvénients	References
<b>Marqueur sérologique</b>	Anticorps anti-glycanes (par exemple ANCA, ASCA, ACCA, ALCA, AMCA)	- Réponse immunitaire dérégulée à divers microbiotes intestinaux	- Aide potentiellement à différencier la maladie de Crohn (MC) de la colite ulcéreuse (CU)  - Prédiction possible de l'évolution de la maladie et des phénotypes agressifs	- Faible sensibilité dans certains cas  - Certains marqueurs peuvent être associés à d'autres pathologies auto-immunes	(Keiichi Mitsuyama et al,2016)
<b>Marqueurs inflammatoires du sang</b>	Protéine C-réactive (CRP)	- Réactif de phase aiguë, augmente en réponse à l'inflammation.	- Bon prédicteur de l'activité des MICI.  - Accessible et rentable.  - Peut prédire l'effet thérapeutique et la récurrence.  - Évalue l'activité inflammatoire dans l'organisme.	- Faible spécificité.  - Élevée dans diverses conditions inflammatoires autres que les MICI.  - Moins précis chez les patients avec une faible activité de la maladie.	(Yi Fengming et Wu Jianbing,2014)
<b>Marqueurs fécaux</b>	Lactoferrine Fécale	- Glycoprotéine liant le fer, présente dans les neutrophiles.	- Mesure l'activité des MICI et distingue les MICI des maladies intestinales non inflammatoires.	- Manque de données sur son utilisation dans la prédiction des rechutes et de la récurrence postopératoire.	(Yan Wang et al,2015)
	Calprotectine Fécale	- Protéine cytoplasmique présente dans les neutrophiles.	- Faisabilité et fiabilité élevées dans le diagnostic et le suivi des MICI.	- Manque de spécificité, peut augmenter dans d'autres pathologies gastro-intestinales.	(D'Amico et al., 2021)
<b>Méthode d'imagerie</b>	Échographie	- Utilisation d'ultrasons pour produire des images en temps réel de la paroi intestinale et des structures environnantes.	- Non invasif, moins coûteux que l'IRM et la tomodensitométrie.  - Évalue l'épaississement de la paroi intestinale et les	- Dépendance à l'opérateur pour l'interprétation des résultats.  - Limitations dans la visualisation de l'intestin grêle profond.	(Kelly Haas, Erika Rubesova, et Dorsey Bass,2016)



			complications extraluminales.		
<b>Méthode invasif</b>	Coloscopie	- Utilisation d'une coloscopie flexible avec caméra pour examiner directement le côlon, incluant biopsies et extraction de polypes. - Employée pour diagnostiquer les symptômes gastro-intestinaux et dépister le cancer colorectal, nécessitant une préparation préalable.	- Inspection complète du côlon et du rectum, incluant biopsie et traitement lors d'une seule procédure. - Utilisée pour évaluer les symptômes gastro-intestinaux et dépister le cancer colorectal.	-Nécessite une préparation intestinale (MiraLAX, diurétiques, etc.) et une sédation. - Procédure invasive et inconfortable. - Variabilité qui affecte la fiabilité.	Brenner J (2022)

## Chapitre II : MicroARN (miARN)

### I. Généralités et historique sur les microARN

Les microARN (miARN) sont de petites molécules d'ARN non codantes, constituées de 18 à 24 nucléotides, qui jouent un rôle crucial dans la régulation négative de l'expression génique en ciblant les ARN messagers (ARNm) (Archanioti et al., 2011). Ils interviennent dans de nombreux processus biologiques, notamment la survie cellulaire, la différenciation, la prolifération, l'apoptose et l'homéostasie (Coskun et al., 2012).

Les miARN ont été découverts en 1993 chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, avec lin-4 comme premier miARN identifié par Lee et ses collègues. Plus tard, en 2000, Reinhart et ses collègues ont découvert let-7, montrant que les miARN régulent le développement chez diverses espèces, y compris les mammifères. En 2002, Calin et ses collègues. Ont lié la dérégulation des miARN aux maladies humaines, notamment en découvrant leur rôle dans la leucémie lymphoïde chronique. Ces découvertes ont révélé que les miARN, avec des structures conservées à travers les espèces, régulent de nombreux processus physiologiques et sont impliqués dans diverses pathologies (Zendjabil et al., 2017).

### II. Synthèse et fonction des MicroARN

Les gènes de microARN, souvent situés dans les introns des gènes codant des protéines, sont d'abord transcrits par l'ARN polymérase II pour produire des pri-microARN longs, coiffés et polyadénylés. Ces pri-microARN sont ensuite transformés en pré-microARN par

l'endonucléase Drosha. (**Figure 5**). Les pré-microARN, en forme d'épingles à cheveux, sont exportés du noyau par l'exportine-5/Ran-GTP et deviennent des microARN matures à double brin grâce à l'endonucléase Dicer. Une fois dans le complexe RISC (RNA-induced silencing complex), le brin complémentaire non utilisé est dégradé. Le microARN guide le complexe RISC vers les séquences des gènes cibles pour les réguler. Bien que l'argonaute 2 (AGO2) puisse cliver directement l'ARN messager en cas de complémentarité parfaite, les protéines argonautes inhibent généralement la traduction en modifiant la stabilité de l'ARN messager par des mécanismes comme la dés-encapsulation et la dé-adénylation (Hayes, et al., 2016).

Les miARN régulent l'expression génique de divers processus cellulaires en se liant à la région non traduite 3' de l'ARNm cible (3'-UTR). Ils exercent cette régulation en inhibant la traduction ou en induisant la dégradation d'une protéine spécifique via leur liaison à l'ARNm (Lao et al., 2020). Certains miARN sont partiellement complémentaires à un ou plusieurs ARNm, leur spécificité dépend de la séquence de complémentarité entre les sites d'interaction des ARNm et la séquence nucléotidique en position 2-8 à l'extrémité 5', appelée "La séquence graine".

Les miARN jouent un rôle important dans la régulation post-transcriptionnelle et sont considérés comme des cibles thérapeutiques potentielles pour la médecine personnalisée. Des études sur les puces d'ADN ont permis l'identification de nombreux miARN en tant que biomarqueurs. Ils ont été impliqués dans le développement et la progression de diverses pathologies, notamment la NAFLD, et sont donc considérés comme des cibles diagnostiques et thérapeutiques potentielles pour la médecine personnalisée (López-Sánchez et al., 2021). Les miARN peuvent cibler un gène unique (monogénique), plusieurs gènes (polygénique ou multifonctionnel) ou plusieurs miARN peuvent cibler un même gène (redondance), ce qui souligne leur capacité de régulation importante et leur impact profond sur la santé et la maladie.

Ces miARN ont été identifiés dans le sérum, le plasma, la salive, l'urine et des tissus spécifiques, et ils sont associés à des protéines, des lipides et des lipoprotéines, ce qui contribue à leur stabilité dans la circulation (Lao et al., 2020). Généralement, les miARN sont liés à des protéines, principalement AGO 2, ou sont encapsulés dans des exosomes pour éviter leur dégradation par les ARN circulants. Leur libération dans la circulation peut se produire passivement lors de la mort cellulaire ou par une libération active via des microvésicules cellulaires. Par exemple, dans les lésions hépatiques alcooliques et non alcooliques, le mir-122 spécifique au foie est principalement retrouvé dans les exosomes, tandis que dans les lésions

hépatiques toxiques induites par le paracétamol, la plupart du mir-122 est liée à des protéines (López-Sánchez et al., 2021).

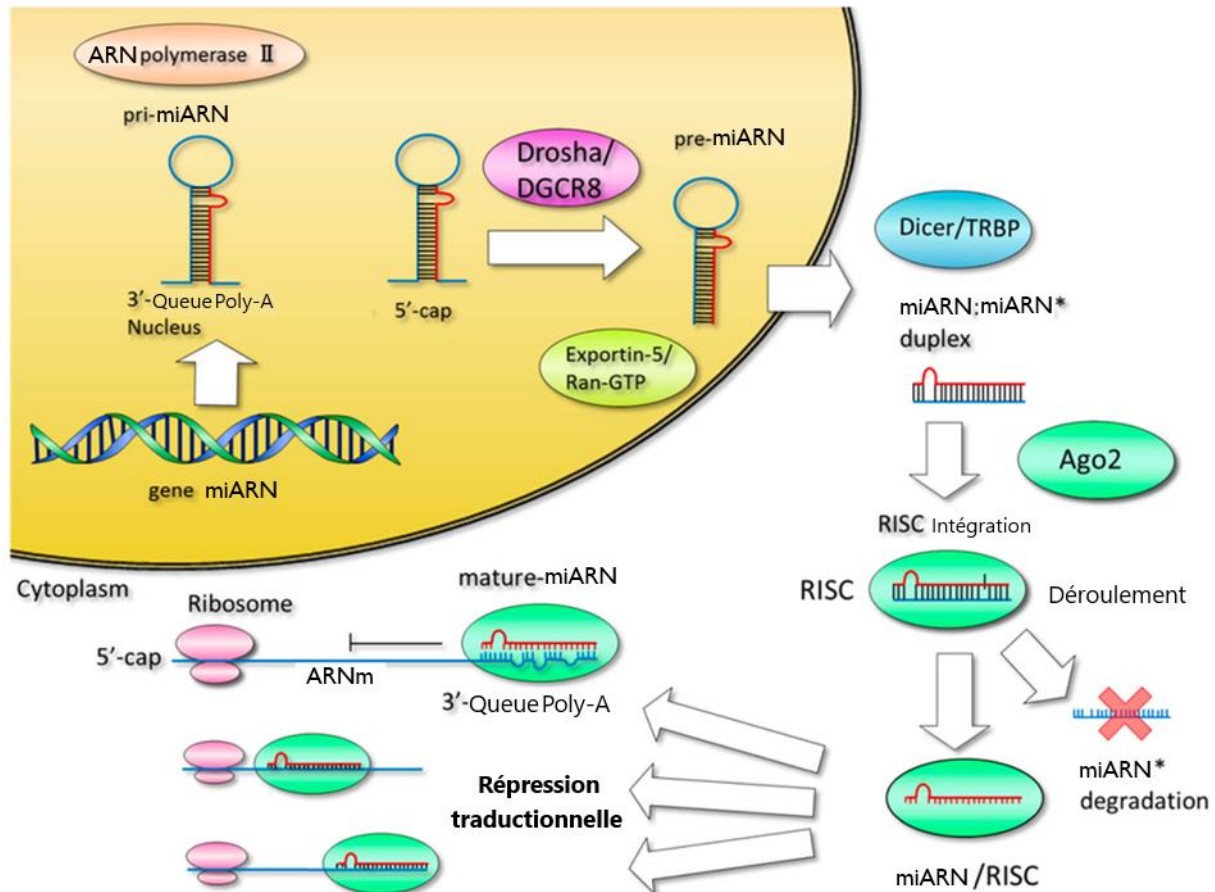


Figure 5. Synthèse et fonction des micro-ARN (Hayes et al., 2016).

### III. Les miARN dans les maladies inflammatoires de l'intestin

Les miARN régulent négativement l'expression plus de 30 % des gènes codant pour des protéines (Dalal et Kwon., 2010) et jouent un rôle dans des processus biologiques comme la survie cellulaire et l'homéostasie (Coskun et al., 2012). Bien que largement étudiés dans les cancers, leur rôle dans les MICI est moins exploré.

#### III.1. Profil des miARN dans le cas des MICI

Les miARN de type miR-223 et miR-320a ont été identifiés comme biomarqueurs potentiels pour les MICI. MiR-223 présente des taux sériques élevés chez les patients atteints de MICI, corrélant avec l'activité de la maladie, particulièrement chez les patients atteints de

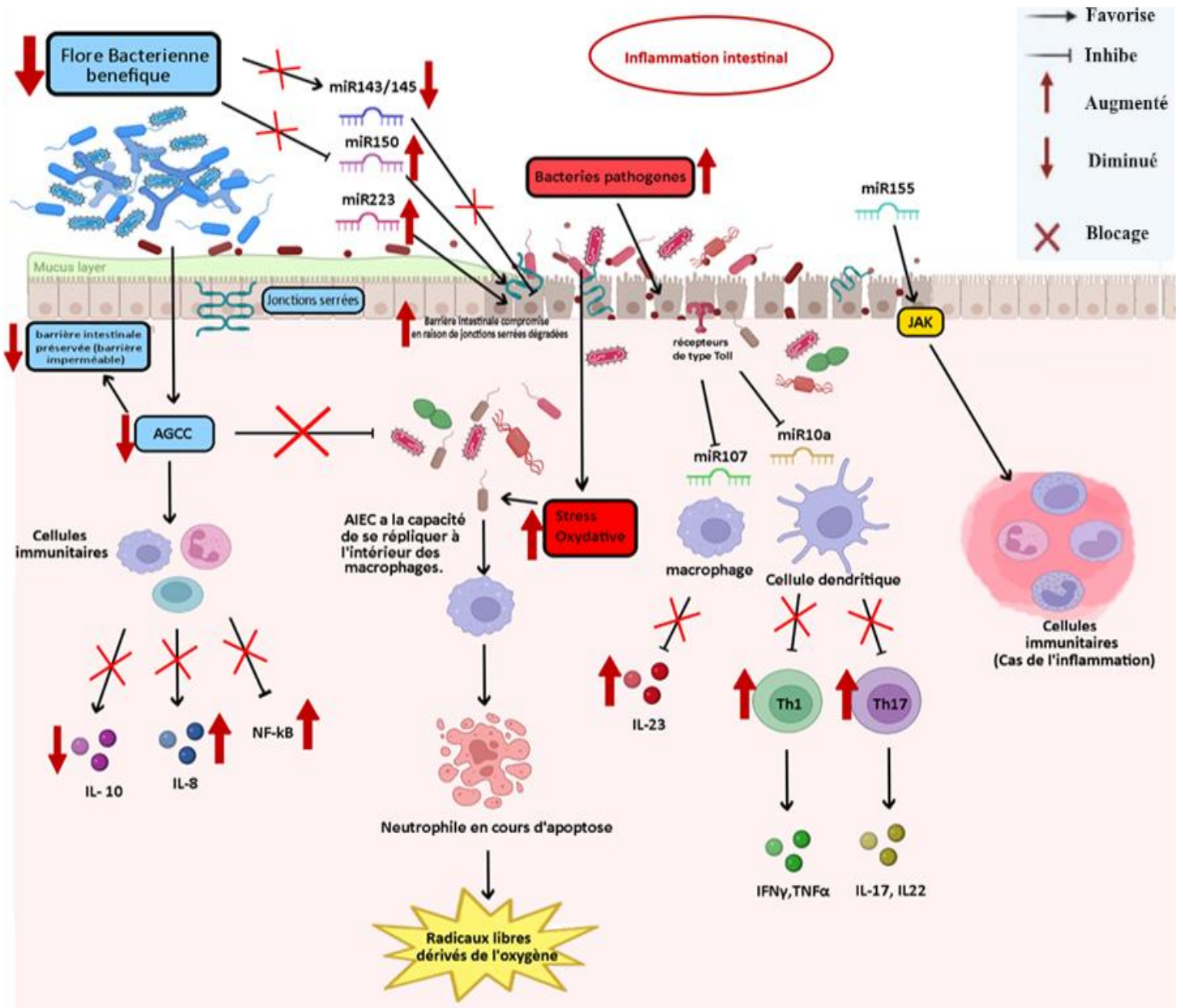
MC (Wang et al., 2016). MiR-320a montre une forte corrélation avec l'activité endoscopique de la MC et de la CU, indiquant son potentiel en tant que biomarqueur non invasif pour surveiller l'inflammation (Cordes et al., 2020).

En somme, les profils de miARN offrent des perspectives pour la différenciation entre CU et MC, le pronostic, la réponse aux thérapies, et le développement de nouveaux traitements modulant l'inflammation via la régulation des miARN. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre et utiliser les miARN en pratique clinique pour les MICI.

### **III.2. Interaction entre les microARN et le microbiote dans les maladies inflammatoires de l'intestin**

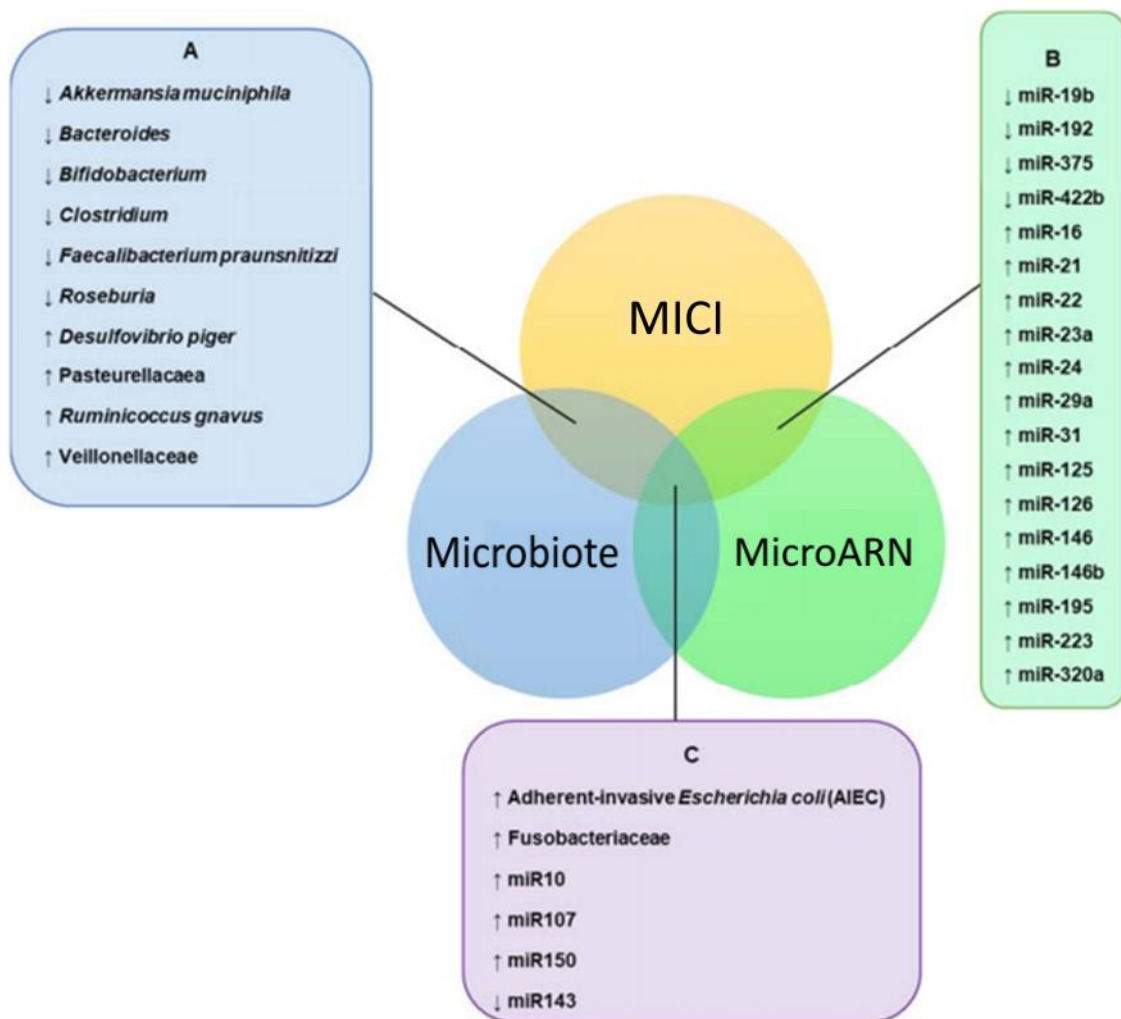
Récemment, le rôle des miARN et leurs interactions avec l'hôte et son microbiote ont pris de l'importance et sont devenus la cible de plusieurs études qui démontrent la participation des miARN à la modulation du microbiote intestinal et à l'induction de dysbiose, alors que le microbiote intestinal, à son tour, peut réguler l'expression des miARN et par conséquent modifier l'homéostasie intestinale. Les miARN endogènes ou exogènes pourraient interagir activement avec le microbiote et impacter l'expression des gènes bactériens. Bien que le mécanisme de cette interaction reste inconnu, il a été noté que les petits ARN présents dans les bactéries ont un fonctionnement similaire aux miARN, ce qui peut donner un aperçu de la façon dont cette interaction est établie (**figure 6, 7**) (Oliveira et al., 2023).

Plusieurs études ont montré que le microbiote intestinal peut influencer les miARN de l'hôte. Les métabolites bactériens, comme le butyrate, pourraient être impliqués dans cette régulation (Gasaly et al., 2021). De plus, une régulation négative des miARN, telle que miR-10a et miR107, en réponse à une stimulation bactérienne, pourrait impliquer des récepteurs spécifiques et des voies de signalisation particulières (Wu et al., 2015). Cependant, le mécanisme exact de cette influence reste encore à élucider.



**Figure 6. Les MicroARN et le microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires de l'intestin. (Peck et al., 2017).**

IFN- $\gamma$  : Une substance produite par le corps qui aide à lutter contre les infections mais peut également provoquer une inflammation. ILs (Interleukines) : Messagers chimiques du corps qui aident à coordonner le système immunitaire. NF- $\kappa$ B : Une protéine qui active les gènes liés à l'inflammation. ROS (Espèces Réactives de l'Oxygène) : Molécules qui peuvent endommager les cellules si elles s'accumulent en excès. SCFAs (Acides Gras à Chaîne Courte) : Produits par les bonnes bactéries de notre tube digestif, qui aident à maintenir la santé intestinale. TNF- $\alpha$  : Une substance qui provoque une inflammation et peut endommager les tissus, JAK : Janus Kinase, une famille de protéines kinases impliquées dans la signalisation cellulaire, jouant un rôle important dans divers processus biologiques, y compris l'inflammation et l'immunité.



**Figure 7. Relation complexe entre le microbiote intestinal et les microARN dans les MICI. (Peck et al., 2017).**

L'intersection entre les MICI, le microbiote et le miARN représente les points d'influence entre la maladie et les profils des bactéries intestinales et des miARN. A = les principales bactéries impliquées en dysbiose dans les MII ; B = les principaux miARN impliqués dans les MICI ; C = interaction complexe entre les profils de bactéries intestinales et de miARN et la maladie, ce qui peut offrir de nouvelles perspectives concernant l'évolution et le contrôle des MICI, encore sous-explorés. MICI = maladie inflammatoire de l'intestin ; ↓ = réduit bactéries et miARN réduits dans les MICI ; ↑ = augmentation des bactéries et augmentation des miARN dans les MICI.

#### IV. Les méthodes utilisées pour mesurer les microARN

Les méthodes utilisées pour mesurer les microARN sont principalement représentées par :

- Les microarrays

Les microarrays, également appelés puces à ADN, sont des dispositifs qui permettent l'analyse parallèle de milliers de séquences d'ADN ou d'ARN. Dans le cas des microARN, elles sont utilisées pour détecter et mesurer l'expression de nombreux miRNA dans un échantillon. Cette méthode repose sur le principe de l'hybridation inverse en phase solide, où des sondes spécifiques sont fixées de manière covalente sur un support solide (comme une lame de verre), tandis que les miRNA présents dans un échantillon sont marqués et en phase liquide (Pritchard et al., 2012).

- **La qRT-PCR**

La qRT-PCR (quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) est une méthode de référence pour quantifier les microARN circulants. Elle est reconnue pour sa sensibilité, sa spécificité et son large domaine de mesure. La qRT-PCR peut être réalisée soit individuellement pour un microARN spécifique, soit sous forme de panels comprenant plusieurs centaines de microARN, nécessitant des microplaques avec des puits contenant chacun des amorces spécifiques pour différents microARN (Li et al., 2012).

- **Le deep sequencing pour les microARN**

Le deep sequencing, également connu sous le nom de séquençage de nouvelle génération (NGS), est une méthode avancée utilisée pour déterminer le profil d'expression des microARN (miRNA) en séquençant simultanément des millions de séquences. Cette technique robuste et rapide, souvent appelée « miR-séquençage », permet une analyse approfondie et détaillée des microARN présents dans un échantillon (tableau III) (Campomenosi et al., 2016).

**Le Tableau III : Comparaisons entre les différentes méthodes utilisées pour mesurer les microARN (Pritchard et al., 2012 ; Li et al., 2012 ; Campomenosi et al., 2016).**

Méthode	Microarrays	qRT-PCR	deep sequencing
<b>Sensibilité</b>	Moyenne	Excellente	Bonne
<b>Domaine de mesure</b>	Moyen	Très large	Large
<b>Dosage de nouveaux</b>	Non	Non	Oui
<b>Praticabilité</b>	Utilisation facile	Utilisation facile	Utilisation difficile
<b>Coût</b>	Relativement bas	Élevé	Très élevé

<b>Exemples plateformes</b>	<b>de</b>	Microarray	miRCury <sup>®</sup> (Exiqon)	TruSeq <sup>®</sup> (Illumina)
		(Affymetrix)	miScript <sup>®</sup> (Qiagen)	Ion Torrent <sup>®</sup> (Life
		Microarray	TaqMan <sup>®</sup> Cards	Technologies)
		(Agilent)	(Life technologies)	

---



A decorative frame resembling a scroll, with a thick black border and a white interior. The top and bottom edges are rounded, and the right side features a small circular detail at the top and bottom, suggesting a rolled-up document.

**Partie II :**  
**PARTIE PRATIQUE**

## I. Méthodologie

La méta-analyse est une méthode de recherche qui combine les données de plusieurs études pour fournir une estimation précise de l'effet d'un traitement ou d'un facteur de risque pour une maladie. Elle évalue systématiquement les recherches antérieures, utilise des essais cliniques contrôlés et randomisés pour minimiser le biais, et vise à améliorer la précision des estimations d'effet, à répondre à des questions non posées par les études individuelles, et à générer de nouvelles hypothèses (Haidich A. B.,2010).

### I.1. Stratégie de recherche de littérature

À la date du 8 mars 2024, nous avons initié notre recherche documentaire sur les microARN associés aux maladies inflammatoires. Pour cela, nous avons utilisé les mots-clés suivants : « MicroRNA », « Crohn's disease », « diagnostic », « colitis », « IBD ». Notre exploration a couvert diverses bases de données en ligne notamment PubMed, ScienceDirect, Bielfeld Academic Search Engine (BASE), Scopus, et Taylor & Francis.

Au total, nous avons identifié 865 articles. Nous avons initialement exclu ceux publiés en dehors de la période 2010-2024 (n = 257) ainsi que ceux hors sujet (n = 428), et ceux non rédigés en anglais (n = 8). Après cette étape préliminaire, l'utilisation d'EndNote et un tri manuel ont permis de supprimer les doublons (n = 29), réduisant le nombre d'articles à examiner à 143.

Chaque article restant a été soumis à des critères d'inclusion et d'exclusion spécifiques pour garantir la pertinence et la précision de notre recherche.

#### • Les critères d'inclusion

Ont inclus les articles de recherche sous forme de texte intégral en langue anglaise abordant les microARN en lien avec la maladie de Crohn (CD) et la colite ulcéreuse (UC), sans restriction de sexe ou d'âge.

#### • Les critères d'exclusion

Ont concerné les articles de revues ou faisant partie d'un livre, les résumés, les thèses, ainsi que les études axées sur les animaux, les maladies liées aux MICI ou sans rapport avec la CD, la CU ou les microARN.

### I.2. Extraction de Données pour la Méta-Analyse

Nous avons extrait indépendamment les données sur une feuille Microsoft Excel pré-testée. La phase suivante a consisté à extraire attentivement les données pertinentes des 9

articles finaux sélectionnés pour la méta-analyse. Lesquelles ont été consignées minutieusement dans une feuille Excel Microsoft.

Les paramètres de données prédéfinis pour l'extraction incluait :

1. Détails de publication, comprenant le nom du premier auteur et l'année de publication.
2. Données démographiques des participants, telles que le nombre, l'âge et le sexe.
3. Données Expérimentales : Nous avons également recueilli des informations détaillées sur les méthodes expérimentales utilisées dans chaque étude, notamment :
  - La source de l'échantillon
  - La méthode de quantification de l'expression des microARN
  - Le type de microARN étudié

### I.3. Analyse statistique

Pour réaliser la méta-analyse, nous avons choisi d'utiliser le programme R (version 4.4.1). Le premier pas consistait à installer les packages R nécessaires pour la méta-analyse, ce que nous avons accompli en exécutant le code suivant : **install.packages("meta")**.

Après avoir installé les packages nécessaires, nous avons chargé les bibliothèques requises dans R à l'aide du code : **library(meta)**.

Une fois les bibliothèques chargées, nous avons procédé au chargement de nos données préparées à partir d'un fichier CSV. Pour cela, nous avons utilisé le code suivant : **df\_ARN3 <- read.csv2(file.choose(), header = TRUE)**. Il est important de noter que nous avons nommé notre fichier CSV avec la variable **ARN3**.

Pour assurer la qualité de nos données, nous les avons affichées dans R afin de vérifier l'absence d'erreurs. Cela a été fait en exécutant simplement : **df\_ARN3**.

Suite à cette vérification, nous avons pu procéder à l'exécution de la méta-analyse avec le code suivant : **meta\_Mean\_ARN3 <- metamean(nbre\_malades, mean\_ARN, sd\_ARN, data = df\_ARN3, sm = "MRAW", studlab = studys, byvar = type\_maladie)**. Dans ce code, nous avons nommé la méta-analyse **mean\_ARN3** et pris en compte plusieurs paramètres clés tels que le nombre de malades, la moyenne des miARN ainsi que leur écart-type, tous présents dans le fichier CSV.

Pour faciliter l'interprétation des résultats de la méta-analyse, nous avons résumé le modèle en utilisant le code : **summary(meta\_Mean\_ARN3)**. Ce résumé nous a permis d'appréhender l'effet global et de mieux comprendre l'impact des études incluses dans celle-ci.

La visualisation des résultats de la méta-analyse a été réalisée grâce à un graphique de type "**forest plot**". Pour cela, nous avons utilisé le code : **forest(meta\_analysis)**. Cette visualisation a facilité l'interprétation des résultats de l'étude individuelle ainsi que l'ampleur globale de l'effet.

Après avoir réalisé le forest plot, nous avons interprété l'estimation des études individuelles et l'ampleur de l'effet global en analysant les résultats obtenus, en nous concentrant sur la différence moyenne (DM), le poids de chaque étude ainsi que leurs intervalles de confiance (IC).

L'évaluation de l'hétérogénéité entre les études a été effectuée à travers les valeurs de  $I^2$  et  $p$ . La statistique  $I^2$  indique le pourcentage de variabilité totale due à l'hétérogénéité entre les études tandis que la valeur  $p$  indique la significativité statistique. Selon ces critères, On applique soit le modèle d'effets fixes de Mantel-Haenszel (lorsque l'hétérogénéité était faible,  $p > 0,10$  ou  $I^2 < 50\%$ ), soit le modèle d'effets aléatoires de DerSimonian et Laird (lorsque l'hétérogénéité était forte,  $p < 0,10$  ou  $I^2 > 50\%$ ).



**RESULTATS**

## II. Résultats

### II.1. Recherche littéraire et caractéristiques des études incluses

Au total, (865) enregistrements ont été identifiés initialement dans PubMed, ScienceDirect, BASE, Scopus, et Taylor & Francis. Après avoir exclu (257) publications hors de la période 2010-2024, (428) hors sujet, et (8) non anglophones, ainsi que supprimé (29) doublons, (143) études ont été présélectionnées pour une analyse détaillée (**Figure 8**).

Nous avons extrait indépendamment les données des 9 articles retenus pour la méta-analyse, incluant les détails de publication, les données démographiques, la source de l'échantillon, les méthodes de quantification des microARN, et les types spécifiques de microARN étudiés, consignés dans une feuille Excel validée. Tout désaccord a été résolu par consensus avec un troisième enquêteur (promoteur), assurant la fiabilité des données pour l'analyse ultérieure (**Tableau II.a, Tableau II.b**)

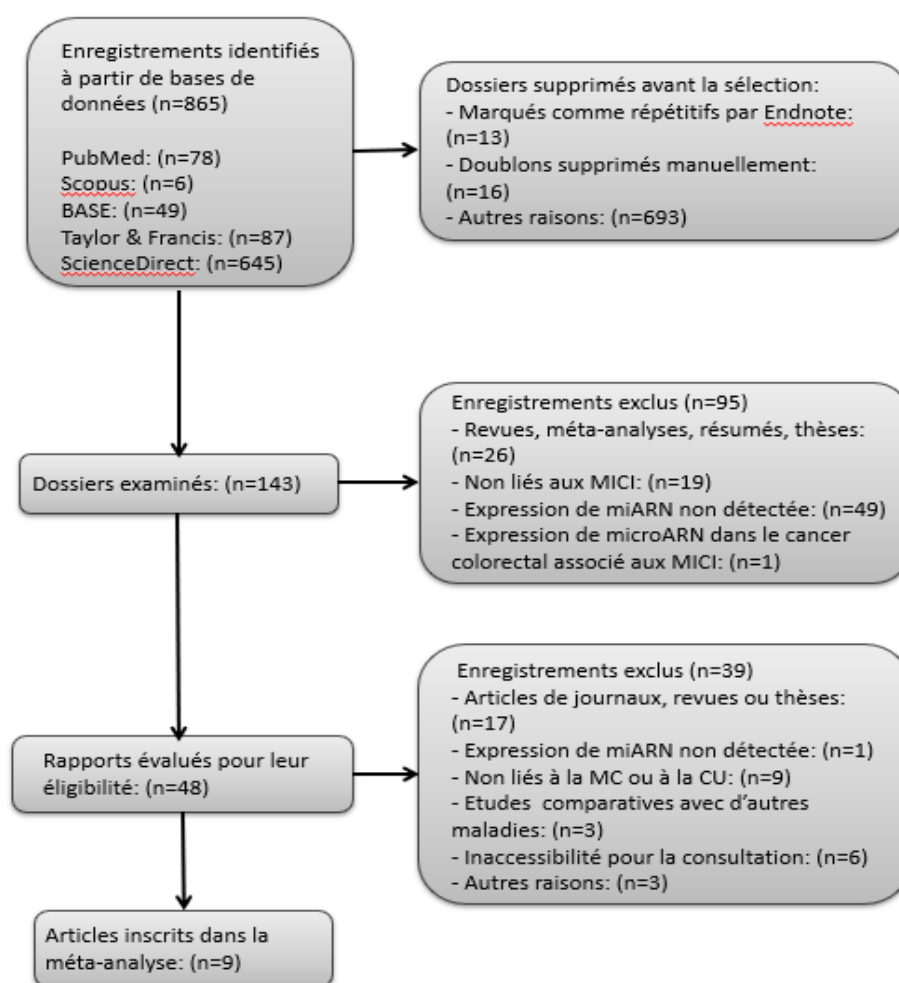


Figure 8. Organigramme résumant la sélection des études éligibles.

Tableau.II.a Caractéristiques de base des études incluses dans la méta-analyse.

ID desEtude	Type de maladie	Patients avec MICI				Controls			
		Nombre total de patient (avant diagnostic)	Nombres de malades (apres diagnostic)	Age (année)	Males (%)	Controls	Nombres	Age (année)	Males (%)
Atanassova, A et al., 2022	CU active et active MC	Total = 70	MC: 35 CU: 35	MC 41.1±12.9, (18-71) CU 37.9±13.8 (19-73)	MC: 51,42 CU: 42,85	Personne saine	30	N/D	N/D
Zahn, A et al 2014	MC active et active MC	CU = 18 MCL2 =12 Total= 30	CU = 12 MCL2 =7	Rectum: CU = 15,8±3,6 MCL2 = 15,4±3,9 Sérum: CU = 16,1±3,4 MCL2 = 15,2±4,1	Rectum: CU: 38,9 MCL2: 33,3 Sérum: CU: 27,3 MCL2: 38,9	Personne saine	Rectum : 20 Sérum :18	Rectum: 14,8±2,5 Sérum: 15,1±2,2	Rectum :45,0 Sérum: 38,9
Omidiakhsh, A et al., 2018	MC active et active MC	Total = 98	active MC:22 active CU: 20 MC non active :10 CU non active: 12	MC :32,45±11,3 CU: 31,53±12,28	MC: 53,1 CU: 53,1	Personne saine	32	33,47±10,92	53,12
Quaglio, A. E. V et al., 2021	CU active et active MC	Total = 24	MC: 10 CU: 10	CU :36,1 ± 18,31 MC :31,6 ± 14,6	MC: 30 CU: 40	N/D	N/D	N/D	N/D
Mohammadi, A et al., 2018	MC active et active MC	Total = 102	MC= 35 CU=46	MC = 24±13 CU = 26±10	MC: 44 CU: 54	Personne saine	39	56	59
Buonpane, C et al., 2019	CU active et active MC	Total = 28	MC: 8 CU: 5	age<5 ans: MC: 0% CU: 0% 5-10ans : MC 12,5% CU : 20% >10ans : MC: 87,5% CU: 80%	MC: 75 CU: 60	Personne saine	15	<5 ans : control: 33,33% control: 33,33% >10ans : control: 33,33%	73
Cordos, F et al., 2020	MC active et active MC	MC=40 CU=37 Total =77	MC=28 CU=30	N/D	N/D	Personne saine	19	N/D	N/D
Schaefer, J. S et al; 2015	MC active et active MC	Total = 195	MC=42 CU=41	MC= (18-71) CU=(18-88)	MC: 47,6 CU: 68,3	Personne saine	35	(26-82)	37,1
Hübenthal, M et al.,2015	MC active et active MC	Total = 206	MC=40 CU=36	MC = 27,3 CU = 28,1	MC: 54,1 CU: 53,1	Personne saine	38 + 70	N/D	53,1

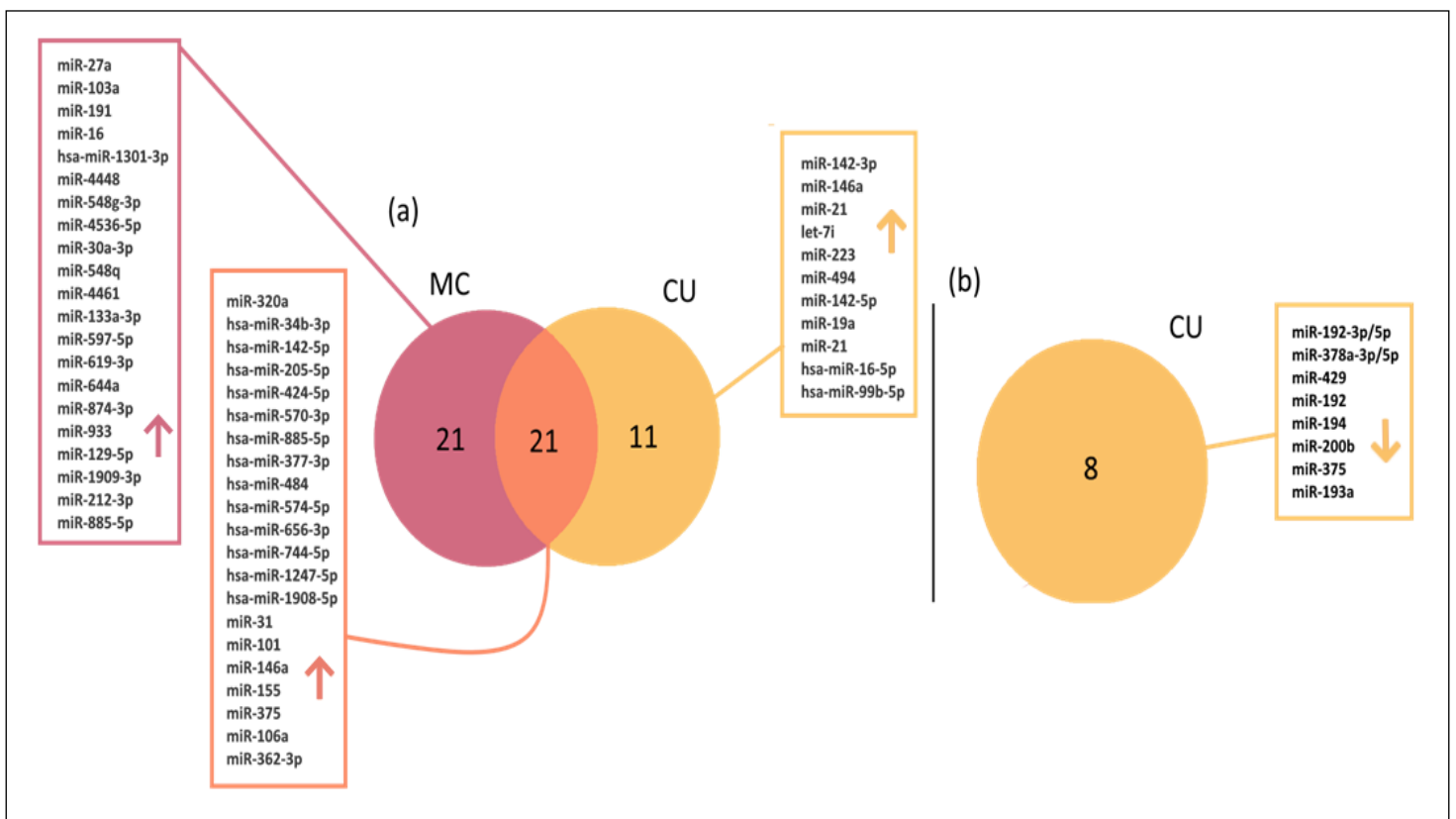
Tableau.II.b Caractéristiques de base des études incluses dans la méta-analyse.

ID desEtude	Régions	Type d'echantillon	plateforme utilisée dans le dépistage et diagnostic	miARN étudiés
Atanassova, A et al., 2022	Canada(Montreal)	Sang	miScript SYBR Green PCR Kit, miScript Primer Assay, QuantStudio Dx Instrument qRT-PCR	miR-16
Zahn, A et al 2014	USA (Philadelphie)	Muqueuse rectale et sang	qRT- PCR	miR-192, miR-194, miR-200b, miR-200a, miR-429, miR-141, miR-375, let-7b, miR-29c, miR-29a, miR-342-3p, miR-126, miR-16, miR-24, let-7f, miR-21, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-150, miR-146a, miR223
Omidbakhsh, A et al., 2018	Iran	Sang	Pars Genome Commercial Kit et ABI Prism 7300 Apparatus pour RT-PCR, SPSS-22 Software: analyse donnée qpcr	MIR106a, MiR362-3p
Quaglio, A. E. V et al., 2021	Brésil (São Paulo)	Tissu du côlon	qRT-PCR	miR-192-3p, miR-192-5p, miR-378a-3p, miR-378a-5p, miR-429
Mohammadi, A et al., 2018	Canada (Toronto)	Sang	N/D	miR-129-5p, miR-324-3p, miR-5196-3p? miR-6732-3p, miR-549a, miR-4536-5p, miR-548q, miR-770-5p, miR-1260b, miR-744-5p, miR-562, miR-296-5p, miR-423-3p, miR-766-3p, miR-4448, miR-483-3p, miR-302b-3p, miR-2117, miR-644a, miR-597-5p, miR-570-3p, miR-767-3p, miR-4707-3p, miR-320e, nuk-195-5p, miR-3020-3p, miR-548g 3p, miR-502-5p, miR-544a, miR-875-3p, miR-4461, miR-210-3p, miR-4516, miR-4755-5p, miR-3065-3p, miR-361-3p, miR-498, miR-1305, miR-2116-5p, miR-212-3p, miR-567, miR-758-3p?, miR-411-3p, miR-944, let-7c-5p, miR-133a-3p, miR-30a-3p, miR-627-3p, miR-92b-3p, miR-423-5p, miR-3615, miR-548za? miR-548l-3p, miR-200a-3p, miR-216b-5p
Buonpane, C et al., 2019	USA (Chicago)	Tissu du côlon et iléon	qpcr et qRT-PCR	miR-193a, miR-103a, miR-191, miR-16, miR-27a, miR-192-3p/5p, miR-378a-3p/5p, miR-429
Cordes, F et al., 2020	Allemagne	Sang	RT- qPCR	miR-320a
Schaefer et al., 2015	Suisse	Biopsies du côlon, sang et salive	qRT- PCR	miR-19a, miR-21, miR-26a, miR-31, miR-101, miR-142-3p, miR-142-5p, miR-146a, miR-155, miR-223, miR-375, miR-494
Hübenthal, M et al., 2015	Allemagne	Sang	miRTarBase	hsa-miR-1247, hsa-miR-1301, hsa-miR-570, hsa-miR-656, hsa-miR-99b, hsa-miR-744, hsa-miR-574-5p, hsa-miR-885-5p, hsa-miR-1908, hsa-miR-377, hsa-miR-484, hsa-miR-16, hsa-miR-34b, hsa-miR-424, hsa-miR-205, hsa-miR-142-5p



## II.2. Expression Différentielle des miARNs chez les Patients atteints de MICI

Nous avons identifié à partir des 9 études 121 microARN (miARN) avec une expression différenciée entre les patients atteints de MICI et les témoins. Parmi lesquels, 61 miARN (50.4%) ont montré des différences significatives d'expression dont 21 (34.43%) sont surexprimés chez les patients atteints de la maladie de Crohn (MC), 11 (18.03%) chez ceux atteints de colite ulcéreuse (CU), et 21 (34.43%) dans les deux pathologies (MC et CU). En revanche, seulement 8 (13.11%) miARN étaient sous-exprimés chez les patients CU. (Figure 9).



**Figure 9. Profil des miARN exprimés dans les MICI (MC/ CD, MC+CD) a) miARN Surexprimés, b) miARN sous-exprimés (Fleche vers le haut : surexprimés, flèche vers le bas : sous exprimés).**

### II.3. Prévalence des MICI chez les patients atteints de MC et CU

L'interprétation du forest plot (**figure 10**) a révélé une grande hétérogénéité à travers les 9 études ( $I^2 = 86\%$ ,  $\tau^2 = 0.3341$ ,  $p < 0.01$ ), ce qui justifie l'utilisation du modèle d'effets aléatoires (Random effects model) pour l'analyse globale plus précise des études.

La prévalence globale (DM) des MICI était de 35% (0.35), avec un intervalle de confiance à 95% de [29% (0.29) ; 42% (0.42)], ce qui signifie que 35% des patients atteints de MICI souffrent de la maladie de Crohn (MC) ou de la colite ulcéreuse (CU). La prévalence de la MC était de 34% (0.34), avec un intervalle de confiance à 95% de [26% (0.26) ; 44% (0.44)], tandis que celle de la CU était de 36% (0.36), avec un intervalle de confiance à 95% de [26% (0.26) ; 47% (0.47)].

En comparant selon la position géographique, il a été observé que 77.78% des études proviennent des villes situées dans l'hémisphère Nord, comprenant : USA (Chicago et Philadelphie), Canada (Montréal et Toronto), Allemagne et Suisse, et que 22.22% des études proviennent des villes situées dans l'hémisphère Sud, comprenant : Iran et Brésil (São Paulo). Cette répartition montre une prédominance des études réalisées dans les villes du Nord par rapport à celles du Sud dans la prévalence des MICI.

Ces résultats suggèrent des prévalences presque similaires entre ces deux maladies au sein des patients. Cependant l'hétérogénéité reste élevée particulièrement pour la CU ( $I^2 = 88\%$ ,  $\tau^2 = 0.4372$ ,  $p < 0.01$ ) par rapport à la MC ( $I^2 = 84\%$ ,  $\tau^2 = 0.2933$ ,  $p < 0.01$ ), ce qui signifie qu'il y a une variabilité considérable entre les études incluses dans ce sous-groupe.

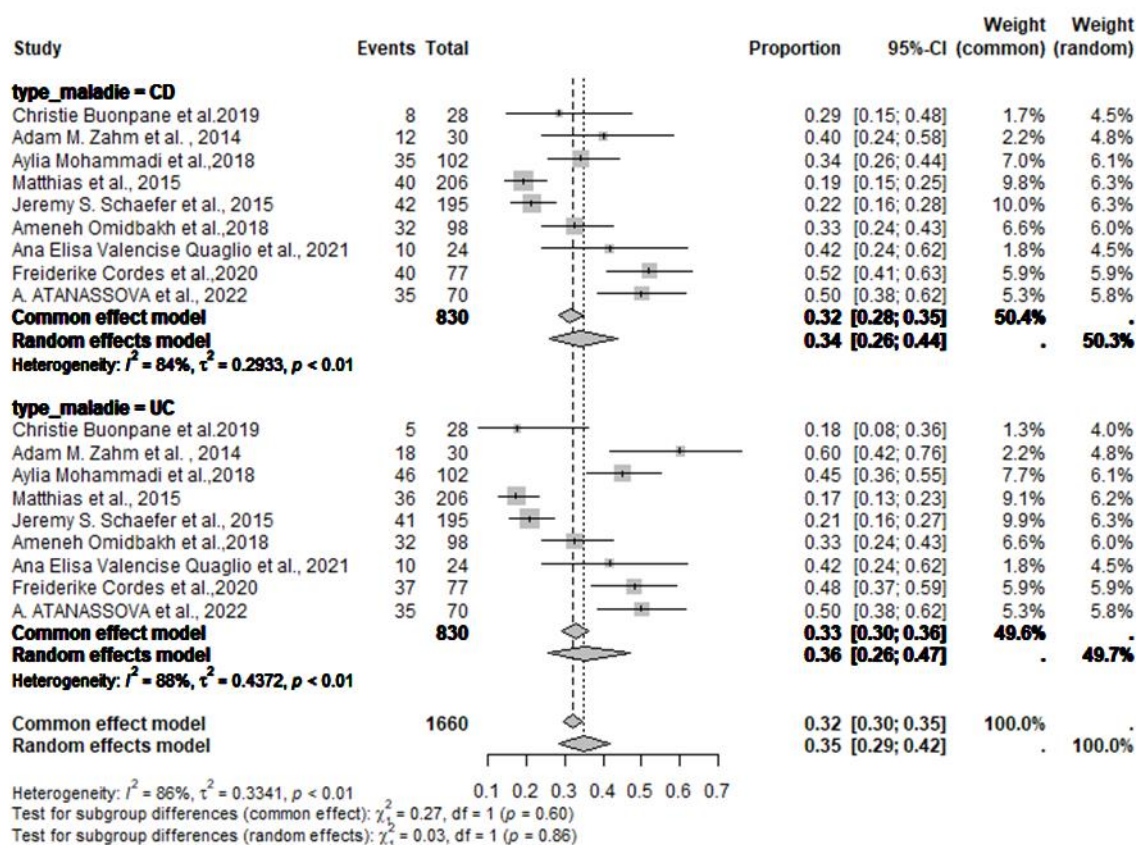


Figure 10. Comparaison des taux de diagnostic de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse à travers les 9 études.

#### II.4. Répartition des MICI selon le type d'échantillon

Le forest plot (figure 11) qui a démontré aussi une grande hétérogénéité globale entre les études ( $I^2 = 83%$ ,  $\tau^2 = 0.2934$ ,  $p < 0.01$ ), justifie l'utilisation d'un modèle d'effets aléatoires pour une analyse globale plus précise des études, La prévalence globale des MICI à travers les différents échantillons diagnostiqués dans les études était de 34% (0.34), avec un intervalle de confiance à 95% de [29% (0.29) ; 39% (0.39)], ce qui signifie que la prévalence des MICI était estimée à 34% dans les différents échantillons diagnostiqués.

La prévalence des MICI dans les échantillons du colon était de 29% (0.29), avec un intervalle de confiance à 95% de [23% (0.23) ; 37% (0.37)], chez les échantillons des muqueuses rectales sont de 40% (0.40) et 60% (0.60), avec des intervalles de confiance à 95% de [24% (0.24) ; 48% (0.48)] et [42% (0.42) ; 76% (0.76)], chez les échantillons de sang la prévalence des MICI est de 35% (0.35) et 33% (0.33), avec des intervalles de confiance à 95% de [27% (0.27) ; 45% (0.45)] et [20% (0.20) ; 48% (0.48)], et dans les échantillons de salive, la prévalence est de 34% (0.34), avec un intervalle de confiance à 95% de [13% (0.13) ; 65%

(0.65)], et enfin dans les échantillons des tissus du petit intestin elle est de 29% (0.29) avec un intervalle de confiance à 95% de [15% (0.15) ; 48% (0.48)]. De ces résultats, on constate que l'échantillon utilisé de manière dominante pour le diagnostic des MICI est le sang. Par contre l'hétérogénéité reste toujours élevée particulièrement pour les échantillons de sang ( $I^2 = 88\%$ ,  $\tau^2 = 0.3353$ ,  $p < 0.01$ ) comparé aux autres échantillons. Ce qui signifie qu'il y a une différence considérable entre les études incluses dans ce sous-groupe.

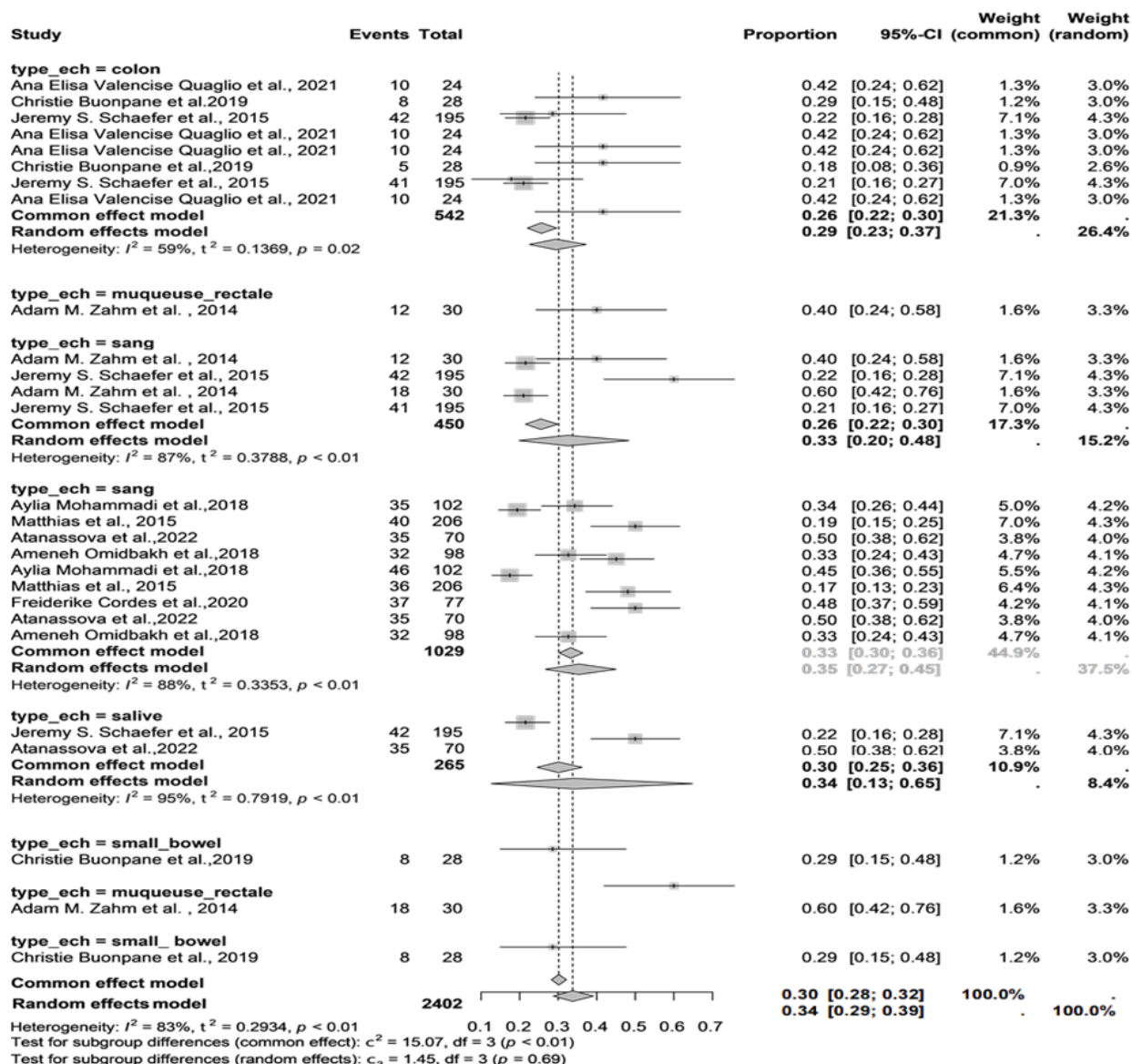


Figure 11. La prévalence des MICI selon le type d'échantillon utilisé pour l'analyse à travers les 9 Études.

## II.5. Profil d'expression des miARN dans les MICI

Les résultats des profils de miARN exprimés chez les patients atteints de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU) par rapport aux témoins sains mettent en lumière plusieurs points importants. L'hétérogénéité globale étant élevée dans les études ( $I^2 = 80\%$ ,  $\tau^2 = 0.1928$ ,  $p < 0.0001$ ), justifie l'utilisation d'un modèle d'effets aléatoires pour une analyse globale plus précise des études.

De ce fait, la proportion globale de l'expression des microARN chez les patients MC et CU par rapport aux témoins sains est estimée à 32% (0.32) avec un intervalle de confiance (IC à 95 % : 29.44% à 35.49%). Cette estimation indique que, comparés aux témoins sains, les patients atteints de MC et de CU ont, en moyenne, une expression des microARN qui représente environ 32% du total mesuré.

Les analyses par sous-groupes montrent que l'expression des microARN chez les patients atteints de la MC est de 32%, avec un IC à 95 % de 29% (0.29) à 35% (0.35) et les patients atteints de la CU elle est de 34% (0.34) avec un IC à 95 % : 28 (0.28) à 40 % (0.40).

L'expression des miARN sont plus élevées chez les patients atteints de la CU comparé à ceux atteints de la MC, suggérant que les profils de microARN diffèrent significativement entre les individus atteints de MC ou CU et les témoins sains, avec des variations notables entre les échantillons de sang et de tissu.

Parmi tous les miARN étudiés, les miR-16, miR-21, miR-320a, miR-146a, et miR-375 sont fréquemment répétés, suggérant qu'ils peuvent avoir un potentiel en tant que biomarqueurs pour ces maladies. Néanmoins, l'hétérogénéité considérable entre les études souligne la complexité de l'implication des microARN dans ces maladies inflammatoires de l'intestin (**Figure 12**).

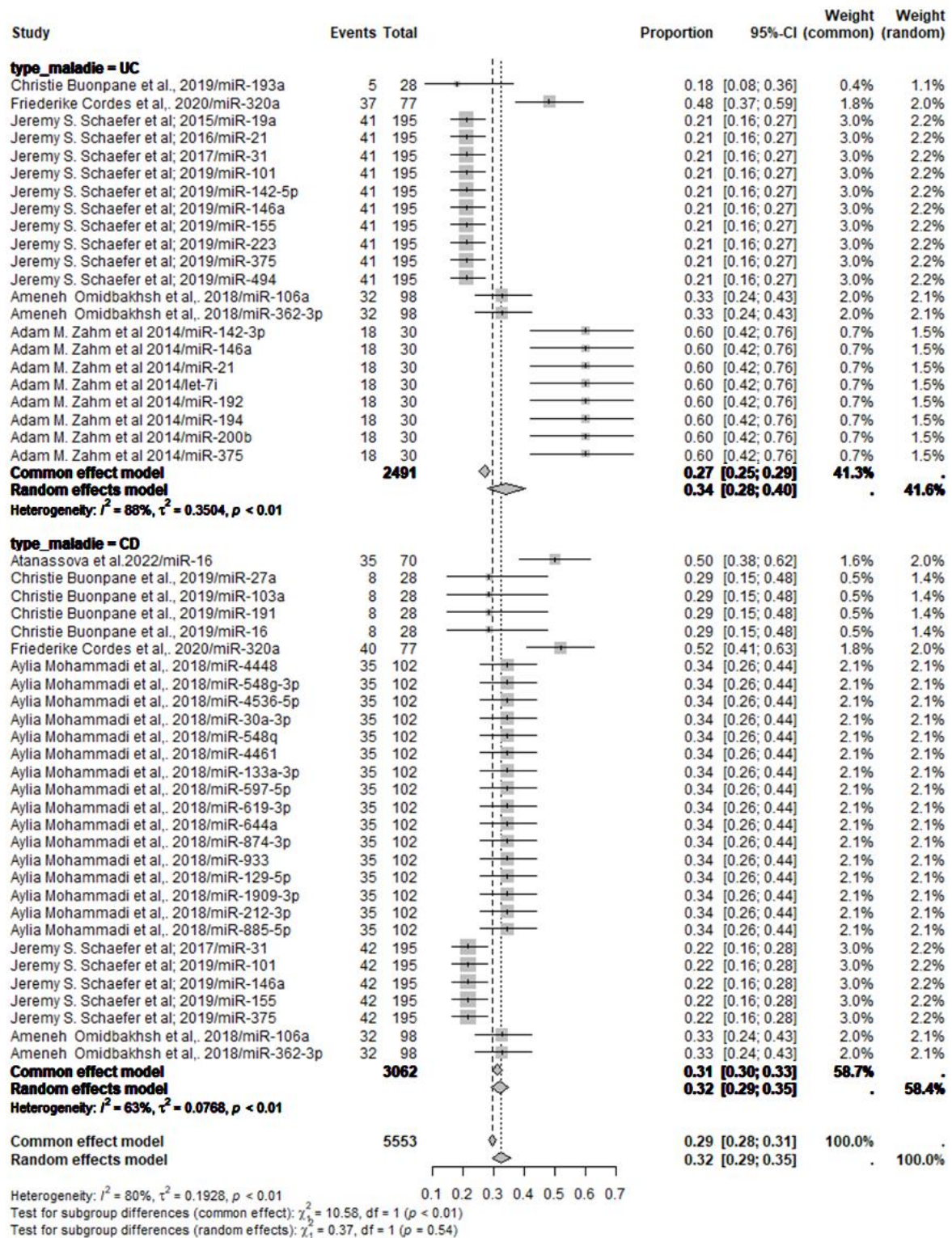


Figure 12. Profil d'expression des miARN dans les MICI

## II.6. Profil d'expression des miARN dans différents type d'échantillon dans les MICI

Ces résultats examinent les profils de miARN chez les individus atteints de la maladie de Crohn (MC) et de la colite ulcéreuse (CU) par rapport aux témoins sains à travers différents types d'échantillons (sang et tissu). L'hétérogénéité globale étant élevée dans les études ( $I^2 = 80\%$ ,  $\tau^2 = 0.1928$ ,  $p < 0.01$ ), justifie l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires pour une analyse globale plus précise des études.

De ce fait la proportion globale de l'expression des microARN chez les patients MC et CU par rapport aux témoins sains est estimée à 32% (0,32) (IC à 95 % : 29% (0,29) à 35% (0,35)), Cette estimation indique que, comparés aux témoins sains, les patients atteints de MC et de CU ont, en moyenne, une expression des microARN qui représente environ 32% du total mesuré.

Les analyses par sous-groupes montrent que l'expression des microARN dans les échantillons de sang est plus élevée à la fois chez les patients MC 32% (0,32), IC à 95 % : 29% (0,29) à 35% (0,35)) et CU 35% (0,35), IC à 95 % : 29% (0,29) à 41% (0,41) par rapport aux échantillons de tissu (MC : 29% (0,29), IC à 95 % : (21%) 0,21 à 38% (0,38) ; CU : 18% (0,18), IC à 95 % : 8% (0,08) à 36% (0,36),

Les proportions de miARN sont plus élevées dans le sang des patients atteints de MC comparé à ceux atteints de CU suggérant que les profils de microARN diffèrent significativement entre les individus atteints de MC ou CU et les témoins sains, avec des variations notables entre les échantillons de sang et de tissu. Néanmoins, l'hétérogénéité considérable entre les études, soulignant la complexité de l'implication des microARN dans ces maladies inflammatoires de l'intestin (**Figure 13**).

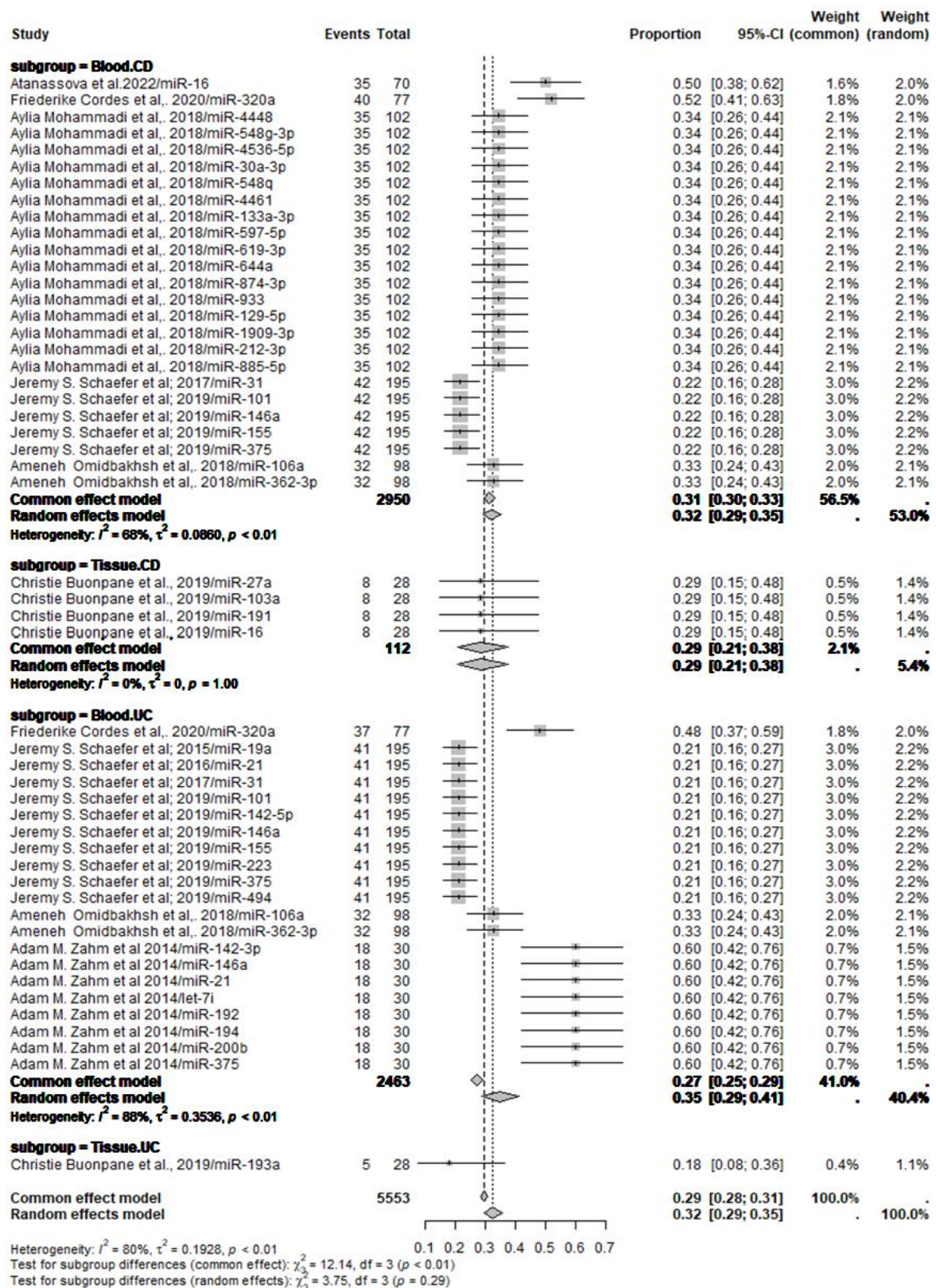


Figure 13. Profil d'expression des miARN dans différents types d'échantillons dans les

MICI





**DISCUSSION**

### III. Discussion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comprenant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, présentent des défis diagnostiques en raison de leurs manifestations similaires, ainsi que la non spécificité des outils de diagnostic classiques. Les microARN (miARN), petites molécules d'ARN non codantes jouant un rôle essentiel dans la régulation négative de l'expression génique en ciblant les ARN messagers (ARNm), émergent comme de potentiels biomarqueurs pouvant distinguer ces pathologies par leurs profils d'expression spécifiques.

Dans notre étude, les résultats sur la prévalence des MICI ont révélé des taux similaires pour la MC et la CU en remarquant que la majorité des travaux ont été menés dans l'hémisphère Nord (77.78%), notamment aux États-Unis, au Canada et en Allemagne, tandis que seulement 22.22% provenaient de l'hémisphère Sud. À l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, les MICI sont devenues de plus en plus fréquentes dans les pays nouvellement industrialisés dont les sociétés ont adopté davantage un régime alimentaire occidental. Ces données soulignent l'importance de la recherche sur la prévention des MICI et de l'innovation dans les systèmes de santé pour gérer ces maladies complexes et coûteuses (Ng et al., 2017).

Cette méta-analyse a permis de récolter 9 études provenant de différentes bases de données afin de fournir une estimation approximative de l'efficacité des miARN comme biomarqueurs dans le diagnostic des MICI. Les données recueillies comprenaient des détails sur les publications, les informations démographiques, la source des échantillons, les différents miARN étudiés ainsi que leurs méthodes de quantification.

Les résultats de notre analyse statistique sur le profil d'expression des miARN dans les MICI montrent que miR-16, miR-21, miR-146a, et miR-375 sont les plus fréquemment répétés. Toutefois, leur expression peut différer entre la MC et la CU.

En effet, selon notre étude, l'expression de miR-16 est significativement élevée chez les patients atteints de la MC alors que miR-21 est significativement surexprimé chez les patients atteints de CU. En revanche, une autre méta-analyse rapportée par Sun et al., 2022, a révélé que, chez les patients atteints de CU pendant la phase active de la maladie, une augmentation significative de l'expression de miR-16 et de miR-21 a été rapportée. Cela suggère que la régulation positive de l'expression de miR-21 pourrait être un indicateur potentiel de l'activité

de la CU. En outre, la méta-analyse rapportée par Sun et al., 2022, a également signalé la surexpression de miR-192 dans les échantillons sanguins de patients atteints de MICI. L'étude de Heier et al., 2016 a rapporté que miR-146a est significativement élevé chez les patients atteints de la MC ainsi que de CU par rapport aux témoins sains ce qui est en accord avec nos résultats.

Selon notre étude, une divergence sur l'expression de miR-375 a été observée chez les patients atteints de la MC et de CU par rapport aux témoins sains. Ainsi, parfois elle est augmentée et dans d'autres cas elle est diminuée significativement uniquement chez les patients atteints de CU. Ceci a été approuvé dans l'étude de Wu et ses collègues (2008).

Les résultats de notre étude ont été limités aux échantillons de sang ainsi qu'aux tissus de l'iléon en raison du manque de proportions suffisantes des échantillons et des données sur l'expression des microARN dans d'autres types d'échantillons. Toutefois, nous avons étudié les mêmes microARN, à savoir miR-16, miR-21, miR-320a, miR-146a et miR-375. L'expression du miR-16 a été plus exprimée dans les échantillons de sang et les tissus de l'iléon, par rapport à l'étude de Wu et al., 2008, qui montrait une expression plus élevée dans les échantillons de tissus coliques, de sang et de selles. La majorité des études utilisent des prélèvements sanguins car ils sont rapides et faciles à collecter, et l'expression des microARN y est généralement constante.

Ainsi, l'analyse du profil des miARN offre une méthode prometteuse pour surveiller l'activité des MICI et prédire la réponse aux traitements. Morilla et ses collègues (2019) ont identifié des miARN associés aux réponses aux corticostéroïdes, à l'infliximab et à la cyclosporine chez les patients atteints de colite ulcéreuse sévère. L'étude de Heier et ses collègues (2016) a montré que miR-146a, miR-320a, miR-146b et miR-486 réagissaient à la prednisone et à l'infliximab, avec miR-486 répondant spécifiquement à la prednisone.

En outre, les miARN pourraient constituer des cibles thérapeutiques potentielles pour les MICI. Certains miARN, tels que miR-29 et miR-126, ciblent les mêmes voies que les traitements actuels comme l'ustekinumab et le vedolizumab (Fedyk et al., 2012 ; Chapman et al., 2015). MiR-155 affecte la voie JAK, similaire aux inhibiteurs de JAK utilisés pour la colite ulcéreuse (Pathak et al., 2015). D'autres recherches ont montré que les miARN régulent les réponses inflammatoires et la fonction barrière muqueuse (Moein et al., 2019). Cette compréhension ouvre des perspectives pour l'utilisation d'agents comme les imitations d'ARN ou les antagonistes pour moduler la réponse inflammatoire.

**Tableau IV** : représente les principaux microARN impliqués chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin. (Oliveira et al., 2023).

<b>miARN</b>	<b>Dans les MICI</b>	<b>Cible</b>	<b>Les références</b>
miR-16	Augmentation dans la CU	Sous-types de lymphocytes T	(Wu et al., 2008)
miR-19b	Diminution dans la MC		(Wu et al., 2010)
miR-21	Augmentation dans la CU	Sous-types de lymphocytes T	(Wu et al., 2008)
miR-22	Augmentation dans la MC	Cellule Th17	(Wu et al., 2010)
miR-29a	Augmentation dans la CU	NOD2	(Chapman et Pekow, 2015)
miR-31	Augmentation dans la MC		(Wu et al., 2010)
miR-126	Augmentation dans la MC et CU	Régule VCAM-1	(Wu et al., 2008), (Harris et al., 2008), (Fedyk et al., 2012)]
miR-146a/ miR-146b	Augmentation dans la MC et CU	TNF- $\alpha$	(Heier et al., 2016)
miR-155	Augmentation dans la CU	SOCS1	(Pathak et al., 2015)
miR-192	Diminution dans la CU	MIP-2 $\alpha$	(Wu et al., 2008)

miARN	Dans les MICI	Cible	Les références
miR-215	Augmentation dans la MC	MIP-2 $\alpha$	(Wu et al., 2010)
miR-223	Augmentation dans la MC et CU	Claudin-8 (une protéine intégrale TJ)	(Wang et al., 2016)
miR-375	Diminution dans la CU	Inhiber KLF5 (antagoniste du facteur de différenciation des cellules caliciformes KLF4)	(Algieri et al., 2021), (Wu et al., 2008)
let-7f	Augmentation dans la CU	Sous-types de lymphocytes T	(Wu et al., 2008)

MC : maladie de Crohn ; KLF5/4 : facteurs 5 et 4 de type Kruppel ; MIP-2 $\alpha$  : peptide inhibiteur des macrophages ; NOD2 : domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides 2 ; ; Th17 : T assistant 17 ; TJ : jonction serrée ; TNF- $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale alpha ; CU : colite ulcéreuse ; VCAM-1 : Molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1.



**CONCLUSION**

## **Conclusion**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comprenant principalement la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, représentent des maladies complexes et hétérogènes caractérisées par une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal. Le diagnostic précis et précoce de ces maladies est crucial pour une prise en charge efficace, mais il reste un défi en raison de l'absence de biomarqueurs spécifiques et fiables.

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont exploré le potentiel des miARN comme biomarqueurs pour les MICI. Ces études ont montré que certains miARN sont différemment exprimés chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse par rapport aux individus sains, suggérant leur rôle potentiel dans le diagnostic et la différenciation de ces maladies.

Ainsi, la méta analyse a permis de mettre en évidence que certains miARN sont surexprimés dans les deux maladies inflammatoires de l'intestin, il s'agit de : miR-16, miR-146a et miR-375 dans la maladie de Crohn (MC) et de : miR-21, miR-146a et miR-375 dans la colite ulcéreuse (CU). Ces résultats suggèrent que ces miARN pourraient être utilisés éventuellement pour distinguer la MC de la CU, améliorant ainsi le diagnostic précis de ces deux maladies.

Toutefois, bien que les miRNA émergent comme des biomarqueurs prometteurs pour les MICI, des recherches supplémentaires sont indispensables pour valider leur rôle et leur intégration dans les diagnostics cliniques notamment en étudiant d'autres type de prélèvements mis à part les (tissus du colon et Iléon, échantillon fécal et de salive).

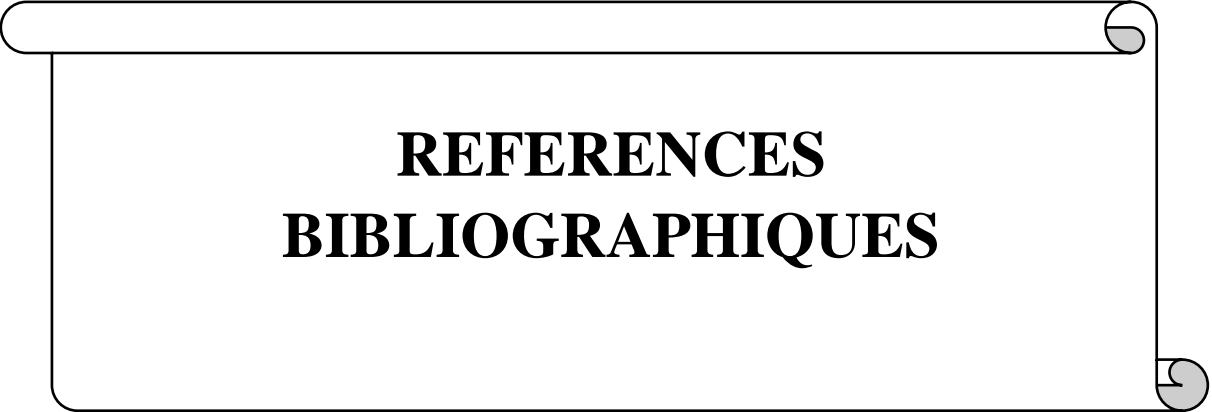
La méta-analyse permet de synthétiser les résultats de multiples études, offrant une estimation globale plus précise des données étudiées. Elle augmente la puissance statistique en combinant les échantillons, facilite la généralisation des résultats à diverses populations, et identifie des variables modératrices influençant les résultats. De plus, elle évalue la qualité des études, corrige les biais de publication, et constitue une méthode économique et rapide pour obtenir des conclusions solides sans recourir à de nouvelles études coûteuses.

En revanche, plusieurs contraintes ont été rencontrées durant notre étude :

- La recherche sur les microARN spécifiques aux MICI a été entravée par le faible nombre d'études disponibles, le manque de données proportionnelles et de groupes de contrôle adéquats, ainsi que par l'absence de données complètes, ce qui pourrait influencer la comparaison avec les études antérieures.
- Une grande hétérogénéité dans les données a également été observée, compliquant l'interprétation des résultats.
- La diversité des méthodes de quantification des miARN et le manque d'estimations précises concernant la précision diagnostique dans les études examinées limitent la fiabilité des conclusions tirées.

Malgré ces limitations, ce travail renforce le rôle prometteur des miARN dans la caractérisation et la gestion des MICI, tout en soulignant le besoin de recherches futures plus approfondies et bien contrôlées. Des études prospectives à grande échelle, multicentriques, intégrant à la fois des analyses individuelles et combinées des miARN, sont nécessaires pour confirmer leur utilité clinique dans le diagnostic des MICI.





**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### A

Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*, 361(21), 2066–2078.

Aldars-García, L., Chaparro, M., et Gisbert, J. P. (2021). Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*, 9(5), 977.

Algieri, F., Garrido-Mesa, J., Vezza, T., Rodríguez-Sojo, M. J., Rodríguez-Cabezas, M. E., Olivares, M., García, F., Gálvez, J., Morón, R., & Rodríguez-Nogales, A. (2021). Intestinal anti-inflammatory effects of probiotics in DNBS-colitis via modulation of gut microbiota and microRNAs. *European journal of nutrition*, 60(5), 2537–2551.

Alshehri, D., Saadah, O., Mosli, M., Edris, S., Alhindi, R., et Bahieldin, A. (2021). Dysbiosis of gut microbiota in inflammatory bowel disease: Current therapies and potential for microbiota-modulating therapeutic approaches. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(3), 270-283.

Archanioti, P., Gazouli, M., Theodoropoulos, G., Vaiopoulou, A., et Nikiteas, N. (2011). Micro-RNAs as regulators and possible diagnostic bio-markers in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 5(6), 520-524.

Atanassova, A., & Georgieva, A. (2022). Circulating miRNA-16 in inflammatory bowel disease and some clinical correlations - a cohort study in Bulgarian patients. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(17), 6310–6315.

### B

Baban, Y. N., Edicheria, C. M., Joseph, J., Kaur, P., & Mostafa, J. A. (2021). Osteoporosis Complications in Crohn's Disease Patients: Factors, Pathogenesis, and Treatment Outlines. *Cureus*, 13(12), e20564.

Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G (2019), How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial, *Evidence-Based Mental Health*; 22: 153-160.

Braus, N. A., et Elliott, D. E. (2009). Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. *Clinical Immunology*, 132(1), 1-9.

Brenner J (2022) Colonoscopy and its Advantages and Disadvantages. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 6:11.

Brondolo, V. K., Maillard, M., Delarive, J., Michetti, P., et Mottet, C. (2010). Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : « survival kit » pour internistes et généralistes. *Rev Med Suisse*, 233(3), 180-185.

Buonpane, C., Ares, G., Benyamen, B., Yuan, C., & Hunter, C. J. (2019). Identification of suitable reference microRNA for qPCR analysis in pediatric inflammatory bowel disease. *Physiological genomics*, 51(5), 169–175.

### C

Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., Aldler, H., Rattan, S., Keating, M., Rai, K., Rassenti, L., Kipps, T., Negrini, M., Bullrich, F., & Croce, C. M. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(24), 15524–15529.

Campomenosi, P., Gini, E., Noonan, D.M., Poli, A., D'Antona, P., Dominioni, L., et al. (2016). A Comparison between Quantitative PCR and Droplet Digital PCR Technologies for Circulating microRNA Quantification in Human Lung Cancer. *BMC Biotechnology*, 16(1), 60.

Chapman, C. G., et Pekow, J. (2015). The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: A review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 8(1), 4-22.

Cordes, F., Demmig, C., Bokemeyer, A., Brückner, M., Lenze, F., Lenz, P., ... Bettenworth, D. (2020). MicroRNA-320a Monitors Intestinal Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(3), e00134.

Coskun, M., Bjerrum, J. T., Seidelin, J. B., & Nielsen, O. H. (2012). MicroRNAs in inflammatory bowel disease--pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *World journal of gastroenterology*, 18(34), 4629–4634.

Coward, S., Clement, F., Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Avina-Zubieta, J. A., Bitton, A., Carroll, M. W., Hazlewood, G., Jacobson, K., Jelinski, S., Deardon, R., Jones, J. L., Kuenzig, M. E., Leddin, D., McBrien, K. A., Murthy, S. K., Nguyen, G. C., Otley, A. R., Panaccione, R., Rezaie, A., ... Kaplan, G. G. (2019). Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*, 156(5), 1345–1353.e4.

### D

Dahiya, D., et Nigam, P. S. (2023). Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3074.

Dalal, S. R., & Kwon, J. H. (2010). The Role of MicroRNA in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & hepatology*, 6(11), 714–722.

D'Amico, F., Nancey, S., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L. (2021). Guide pratique pour la mesure de la calprotectine fécale : mythes et réalités. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(1), 152-161.

Dieterich, W., Schink, M., et Zopf, Y. (2018). Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Medical Sciences*, 6(4), 116.

Dutta, A. K., et Chacko, A. (2016). Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 22(3), 1088-1100.

### E

Ellinghaus, D., Bethune, J., Petersen, B. S., & Franke, A. (2015). The genetics of Crohn's disease and ulcerative colitis--status quo and beyond. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(1), 13–23.

Elvers, K.T., Wilson, V.J., Hammond, A., Duncan, L., Huntlay, A.L., et al. (2020). Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open*, 10(9), e035677.

### F

Fedyk, E. R., Wyant, T., Yang, L.-L., Csizmadia, V., Burke, K., Yang, H., et Kadambi, V. J. (2012). Exclusive Antagonism of the  $\alpha 4\beta 7$  Integrin by Vedolizumab Confirms the Gut-selectivity of This Pathway in Primates. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(11), 2107-2119.

Fengming, Y., & Jianbing, W. (2014). Biomarkers of inflammatory bowel disease. *Disease markers*, 2014, 710915.

### G

Gasaly, N., Hermoso, M. A., et Gotteland, M. (2021). Butyrate and the Fine-Tuning of Colonic Homeostasis: Implication for Inflammatory Bowel Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 3061.

Ghersin, I., Khteeb, N., Katz, L. H., Daher, S., Shamir, R., & Assa, A. (2019). Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease among Jewish Israeli adolescents: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(5), 556–563.

Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*, 2019(1), 7247238.

### H

Haas, K., Rubesova, E., & Bass, D. (2016). Role of imaging in the evaluation of inflammatory bowel disease: How much is too much? *World journal of radiology*, 8(2), 124–131.

Haidich A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29–37.

Harris, T. A., Yamakuchi, M., Ferlito, M., Mendell, J. T., & Lowenstein, C. J. (2008). MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(5), 1516–1521.

Hayes, C. N., et Chayama, K. (2016). MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 280.

Heier, C. R., Fiorillo, A. A., Chaisson, E., Gordish-Dressman, H., Hathout, Y., Damsker, J. M., ... Conklin, L. S. (2016). Identification of Pathway-Specific Serum Biomarkers of Response to Glucocorticoid and Infliximab Treatment in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7(9), e192. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.49>

Hübenthal, M., Hemmrich-Stanisak, G., Degenhardt, F., Szymczak, S., Du, Z., Elsharawy, A., Keller, A., Schreiber, S., & Franke, A. (2015). Sparse Modeling Reveals miRNA Signatures for Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *PloS one*, 10(10), e0140155.

### K

Kaoutari, A. E., Armougom, F., Raoult, D., et Henrissat, B. (2014). Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Médecine/sciences*, 30(3), 259-265.

Katsidzira, L., Mudombi, W. F., Makunike-Mutasa, R., Yilmaz, B., Blank, A., Rogler, G., ... Misselwitz, B. (2020). Inflammatory bowel disease in sub-Saharan Africa: A protocol of a prospective registry with a nested case–control study. *BMJ Open*, 10(12), e039456.

Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H. & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*, 2, 119-129.

### L

Lao, T.D., & Le, T.A.H. (2020). MicroRNAs: Biogenesis, Functions and Potential Biomarkers for Early Screening, Prognosis and Therapeutic Molecular Monitoring of Nasopharyngeal Carcinoma. *Processes*, 8(8), 966. doi:10.3390/pr8080966

Lautenschlager, S. A., Barry, M. P., Rogler, G., Biedermann, L., Schreiner, P., Siebenhüner, A. R., ... Swiss IBD Cohort Study Group. (2023). Lifestyle factors associated with inflammatory bowel disease: Data from the Swiss IBD cohort study. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 71.

Lee, M., et Chang, E. B. (2021). Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*, 160(2), 524-537.

Lee, R. C., Feinbaum, R. L., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *cell*, 75(5), 843-854.

Li, Y., Zhang, Z., Liu, F., Vongsangnak, W., Jing, Q., & Shen, B. (2012). Performance Comparison and Evaluation of Software Tools for MicroRNA Deep-Sequencing Data Analysis. *Nucleic Acids Research*, 40(10), 4298-4305.

Loh, G., & Blaut, M. (2012). Role of commensal gut bacteria in inflammatory bowel diseases. *Gut microbes*, 3(6), 544–555.

López-Sánchez, G.N., Dóminguez-Pérez, M., Uribe, M., et al. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and microRNAs expression, how it affects the development and progression of the disease. *Annals of Hepatology*, 21, 100212. doi: 10.1016/j.aohep.2020.04.012

Lynch, W. D., et Hsu, R. (2024). Ulcerative Colitis. In StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

### M

Maier KJ, Al'Absi M. (2017). Toward a biopsychosocial ecology of the human microbiome, brain-gut axis, and health. *Psychosom Med*,79:947–57.

McDowell, Christopher, Umer Farooq, et Muhammad Haseeb. « Inflammatory Bowel Disease ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

Mishra, P. J. (2014). MicroRNAs as promising biomarkers in cancer diagnostics. *Biomarker Research*, 2(1), 19.

Mitsuyama, K., Niwa, M., Takedatsu, H., Yamasaki, H., Kuwaki, K., Yoshioka, S., Yamauchi, R., Fukunaga, S., & Torimura, T. (2016). Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 1304–1310.

Moein, S., Vaghari-Tabari, M., Qujeq, D., Majidinia, M., Nabavi, S. M., et Yousefi, B. (2019). MiRNAs and inflammatory bowel disease: An interesting new story. *Journal of Cellular Physiology*, 234(4), 3277-3293.

Mohammadi, A., Kelly, O. B., Filice, M., Kabakchiev, B., Smith, M. I., & Silverberg, M. S. (2018). Differential Expression of microRNAs in Peripheral Blood Mononuclear Cells Identifies Autophagy and TGF-Beta-Related Signatures Aberrantly Expressed in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 12(5), 568–581.

Morilla, I., Uzzan, M., Laharie, D., Cazals-Hatem, D., Denost, Q., Daniel, F., Belleannee, G., Bouhnik, Y., Wainrib, G., Panis, Y., Ogier-Denis, E., & Treton, X. (2019). Colonic MicroRNA Profiles, identified by a Deep Learning Algorithm, That Predict Responses to Therapy of Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5), 905–913.

Muzammil, M. A., Fariha, F., Patel, T., Sohail, R., Kumar, M., Khan, E., Khanam, B., Kumar, S., Khatri, M., Varrassi, G., & Vanga, P. (2023). Advancements in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Review of Diagnostics, Management, Epidemiology, Prevalence, Patient Outcomes, Quality of Life, and Clinical Presentation. *Cureus*, 15(6), e41120.

### N

Ng, Siew & Shi, Hai Yun & Hamidi, Nima & Underwood, Fox & Tang, Whitney & Benchimol, Eric & Panaccione, Remo & Ghosh, Subrata & Wu, Justin & Chan, Francis K.L. & Sung, Joseph & Kaplan, Gilaad. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 390. 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

Nikolaus, S., et Schreiber, S. (2007). Diagnostics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 133(5), 1670-1689.

### O

Oliveira, E. C. S. de, Quaglio, A. E. V., Magro, D. O., Di Stasi, L. C., et Sasaki, L. Y. (2023). Intestinal Microbiota and miRNA in IBD: A Narrative Review about Discoveries and Perspectives for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7176.

Omidbakhsh, A., Saeedi, M., Khoshnia, M., Marjani, A., & Hakimi, S. (2018). Micro-RNAs - 106a and -362-3p in Peripheral Blood of Inflammatory Bowel Disease Patients. *The open biochemistry journal*, 12, 78–86.

### P

Palmela, C., Chevarin, C., Xu, Z., Torres, J., Sevrin, G., Hirten, R., Barnich, N., Ng, S. C., & Colombel, J. F. (2018). Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*, 67(3), 574–587.

Pathak, S., Grillo, A. R., Scarpa, M., Brun, P., D'Inca, R., Nai, L., ... Castagliuolo, I. (2015). MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*, 47(5), e164-e164.

Peck, B. C. E., Shanahan, M. T., Singh, A. P., & Sethupathy, P. (2017). Gut Microbial Influences on the Mammalian Intestinal Stem Cell Niche. *Stem cells international*, 2017, 5604727.

Pritchard, C.C., Cheng, H.H., & Tewari, M. (2012). MicroRNA Profiling: Approaches and Considerations. *Nature Reviews. Genetics*, 13(5), 358-369.

### Q

Quaglio, A. E. V., Santaella, F. J., Rodrigues, M. A. M., Sasaki, L. Y., & Di Stasi, L. C. (2021). MicroRNAs expression influence in ulcerative colitis and Crohn's disease: A pilot study for the identification of diagnostic biomarkers. *World journal of gastroenterology*, 27(45), 7801–7812.

### R

R Core Team (2023). *\_R: A Language and Environment for Statistical Computing\_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Ranasinghe, I. R., Tian, C., et Hsu, R. (2024). Crohn Disease. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Consulté à l'adresse

Reinhart, B. J., Slack, F. J., Basson, M., Pasquinelli, A. E., Bettinger, J. C., Rougvie, A. E., ... & Ruvkun, G. (2000). The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *nature*, 403(6772), 901-906.

### S

Sayed, D., & Abdellatif, M. (2011). MicroRNAs in development and disease. *Physiological reviews*, 91(3), 827–887.

Schaefer, J. S., Attumi, T., Opekun, A. R., Abraham, B., Hou, J., Shelby, H., Graham, D. Y., Streckfus, C., & Klein, J. R. (2015). MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC immunology*, 16, 5.

Sosna, B., Aebisher, D., Myśliwiec, A., Dynarowicz, K., Bartusik-Aebisher, D., Oleś, P., Cieślak, G., & Kawczyk-Krupka, A. (2023). Selected Cytokines and Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease. *International journal of molecular sciences*, 25(1), 202.

Sugihara, K., et Kamada, N. (2021). Diet–Microbiota Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 13(5), 1533.

Sun, L., Han, Y., Wang, H., Liu, H., Liu, S., Yang, H., ... Fang, Y. (2022). MicroRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 50(4), 03000605221089503.

Szopa, S., & Szymonik, J. (2024). Gut microbiota in professional and amateur athletes: the impact of physical activity on microbiota - what do we know? A literature reviews. *Quality in Sport*, 15, 50532.

Szopa, S., & Szymonik, J. (2024). Gut microbiota in professional and amateur athletes: the impact of physical activity on microbiota - what do we know? A literature reviews. *Quality in Sport*, 15, 50532.

### W

Wang, H., Zhang, S., Yu, Q., Yang, G., Guo, J., Li, M., ... Chen, M. (2016). Circulating MicroRNA223 is a New Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Medicine*, 95(5), e2703.

Wang, Y., Pei, F., Wang, X., Sun, Z., Hu, C., & Dou, H. (2015). Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(10), 12319–12332.

Winter, S. E., & Bäumlér, A. J. (2014). Dysbiosis in the inflamed intestine: chance favors the prepared microbe. *Gut microbes*, 5(1), 71–73.

Wu, F., Zhang, S., Dassopoulos, T., Harris, M. L., Bayless, T. M., Meltzer, S. J., Brant, S. R., & Kwon, J. H. (2010). Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(10), 1729–1738.

Wu, F., Zikusoka, M., Trindade, A., Dassopoulos, T., Harris, M. L., Bayless, T. M., ... Kwon, J. H. (2008). MicroRNAs Are Differentially Expressed in Ulcerative Colitis and Alter Expression of Macrophage Inflammatory Peptide-2 $\alpha$ . *Gastroenterology*, 135(5), 1624-1635.e24.

Wu, W., He, C., Liu, C., Cao, A. T., Xue, X., Evans-Marin, H. L., ... Cong, Y. (2015). miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD. *Gut*, 64(11), 1755-1764.



### Y

Yan, H., Zhang, X., & Xu, Y. (2020). Aberrant expression of miR-21 in patients with inflammatory bowel disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(17), e19693.

Yeshi, K., Ruscher, R., Hunter, L., Daly, N. L., Loukas, A., et Wangchuk, P. (2020). Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1273.

### Z

Zahm, A. M., Hand, N. J., Tsoucas, D. M., Le Guen, C. L., Baldassano, R. N., & Friedman, J. R. (2014). Rectal microRNAs are perturbed in pediatric inflammatory bowel disease of the colon. *Journal of Crohn's & colitis*, 8(9), 1108–1117.

Zendjabil, M., Favard, S., Tse, C., Abbou, O., et Hainque, B. (2017). Les microRNA comme biomarqueurs : Quelles perspectives ? *Comptes Rendus. Biologies*, 340(2), 114-131.

Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*, 20(1), 91–99.

Zheng, L., & Wen, X. L. (2021). Gut microbiota and inflammatory bowel disease: The current status and perspectives. *World journal of clinical cases*, 9(2),



**RÉSUMÉ**

## Résumé

L'objectif de notre étude était d'identifier les microARN en tant que potentiels biomarqueurs pour le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Une méta-analyse a été réalisée en collectant tous les travaux concernant l'expression des miARN dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin entre 2010 et 2024 et en réalisant une étude statistique avec le programme R.

Les résultats ont montré des différences dans l'expression des miARN notamment la surexpression de miR-16, miR-146a et miR-375 dans la maladie de Crohn et de : miR-21, miR-146a et miR-375 dans la colite ulcéreuse (CU).

En conclusion, les miARN pourraient être utilisés comme biomarqueurs potentiels pour distinguer la colite ulcéreuse de la maladie de Crohn, améliorant ainsi le diagnostic précis de ces deux maladies. Toutefois, des recherches plus étendues et plus standardisées pour mieux comprendre le rôle des miARN dans le diagnostic et le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin soit nécessaires.

**Mots-clés :** MicroARN, Maladie de Crohn, diagnostic, colite Ulcéreuse, MICI

## Summary

The objective of our study was to identify microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of inflammatory bowel diseases.

A meta-analysis was conducted by collecting all studies on the expression of miRNAs in inflammatory bowel diseases from 2010 to 2024 and performing a statistical analysis using the R program.

The results showed differences in miRNA expression, notably the overexpression of miR-16, miR-146a, and miR-375 in Crohn's disease and miR-21, miR-146a, and miR-375 in ulcerative colitis.

In conclusion, miRNAs could be used as potential biomarkers to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease, thereby improving the accurate diagnosis of these two diseases. However, more extensive and standardized research is needed to better understand the role of miRNAs in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases.

**Key words:** MicroRNA, Crohn's disease, diagnostic, ulcerative colitis, IBD

## ملخص

كان هدف دراستنا هو تحديد الميكرو RNA كعلامات بيولوجية محتملة لتشخيص أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة. تم إجراء تحليل تلوي عن طريق جمع جميع الدراسات المتعلقة بتعبير الميكرو RNA في أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة بين عامي 2010 و2024 وإجراء دراسة إحصائية باستخدام برنامج R.

أظهرت النتائج وجود اختلافات في تعبير الميكرو RNA، خاصة فرط التعبير لـ miR-16 و miR-146a و miR-375 في مرض كرون، و miR-21 و miR-146a و miR-375 في التهاب القولون التقرحي.

في الختام، يمكن استخدام الميكرو RNA كعلامات بيولوجية محتملة لتمييز التهاب القولون التقرحي عن مرض كرون، مما يحسن التشخيص الدقيق لهذين المرضين. ومع ذلك، هناك حاجة لإجراء بحوث أكثر توسعاً وتوحيداً لفهم دور الميكرو RNA بشكل أفضل في تشخيص وعلاج أمراض الأمعاء الالتهابية.

**كلمات مفتاحية:** ميكرو آر أن، مرض كرون، تشخيص، التهاب القولون التقرحي، أمراض الأمعاء الالتهابية