Diarrhée chronique

I. Cas clinique

Mlle F 30 ans présente des troubles du transit depuis plusieurs mois. Elle décrit une diarrhée constituée de 5 selles par jours dont une nocturne, avec des faux besoins.
Elle se plaint d'une proctalgie violente lors de la selle et de douleurs abdominales en fosse iliaque droite, majorées après les repas et cédant avec des gargouillements et l'émission de selles glairosanglantes. Depuis 15 jours, elle présente deux nodosités sous cutanées sur la face antérieure des tibias. Ces lésions cutanées sont érythémateuses, chaudes et douloureuses à la palpation. Elle pèse 50 kilos pour 1m73 et estime avoir maigri de 5 kilos depuis le début des symptômes. Elle fume 5 cigarettes par jour.

➜ Probable maladie de Crohn

1. Arguments cliniques pour évoquer une maladie inflammatoire du TD

- Terrain : Sexe féminin, âge jeune, tabagisme
- Anamnèse :
  - **Diarrhée chronique dysentérique**
  - Syndrome de **Köning** (douleur dues à un obstacle partiel dans TD qui cède avec gargouillements et diarrhée)
  - Syndrome **fissuraire anal**
  - **Amaigrissement**
  - **Erythème noueux** (car maladie systémique)

2. Diagnostic le plus probable et comment le confirmer ?

- Maladie de **Crohn iléo-colique avec fissure anale**
- Réalisation d'une **iléo-coloscopie** sous AG (consentement préparation), biopsies étagées.
- **Examen proctotlogique** dans un même temps
- **Examen microscopique** (anatomo-pathologie) :
  - **Perte de substance** muqueuse
  - **Infiltration lymphocytaire** du chorion
  - **Granulomes** épithélioides et giangto ¢aire
  - **Abcès** cryptiques
  - Aspect sclérolipomateux

3. Points clés

- Une diarrhée est dite **chronique** quand elle persiste **au delà d'un mois**
- L'interrogatoire, la clinique et les premiers examens biologiques conditionnent le choix des examens endoscopiques et d'imagerie
- La diarrhée chronique fonctionnelle motrice est fréquente et facilement améliorée par les freinateurs du transit
- La maladie de **Crohn**, la **maladie coeliaque** et les **colites microscopiques** sont les **causes le plus fréquentes de diarrhée chronique organique**
- Une diarrhée modérée sans anomalies biologiques chez un adulte sans antécédent personnel de troubles fonctionnels intestinaux doit faire envisager un cancer du pancréas ou une carcinose péritonéale.

II. MICI : inflammation chronique de l'intestin

Étiologie inconnue, touche 150 000 à 200 000 personnes en France
Deux principales formes de MICI :

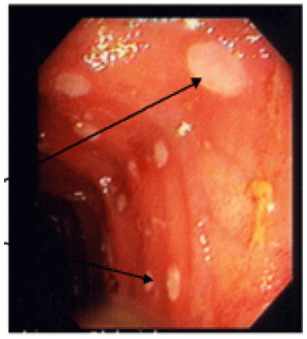
- **Maladie de Crohn (MC)**
- **Recto-colites hémorragiques (RH)**

Incidence en constante augmentation et commence à se stabiliser. 1er cas dans les Pays Scandinaves

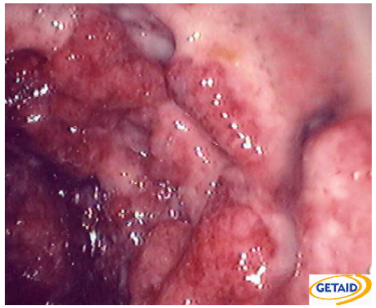
	Crohn	RH
	Peu tout toucher, de la bouche à l'anus	Ne touche que le Colon
	Douleurs abdo, diarrhées	**Rectorragies**
	Atteinte région anale (abcès fissures fistules)	Douleurs rectales et abdo
	AEG (fatigue amaigrissement)	
	Évolution par poussées avec phase de rémission	

	Crohn	RH
Aspects anatomo patho	Intervalle de paroi saine : **discontinue**	Atteinte diffuse et **continue** ø intervalle de paroi saine
	Transmurale atteinte des couches musculeuses et séreuses	Distribution limitée muqueuses et sous muqueuses
Étiologie	Inconnue multifactorielle	
	Environnement : tabac, eau robinet (protège), appendicectomie (délétère) Facteur géographiques Facteurs microbiens : flore intestinale indispensable à la pathologie	
	Facteurs génétiques importants Gène Nod 2	Facteurs génétiques moins importants

Quelques photos =)



⬅ Crohn avec ulcérations aphtoïdes de l'iléon



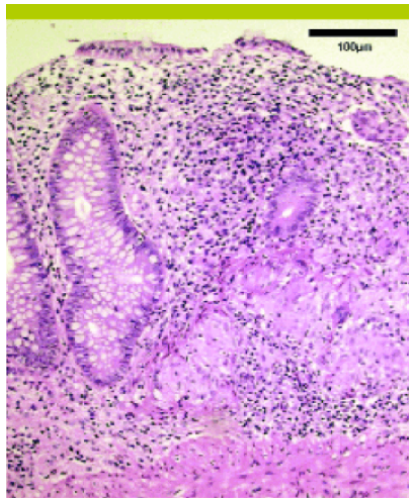
Recto-colite hémorragique ➜



⬅ Aspect maladie inflammatoire



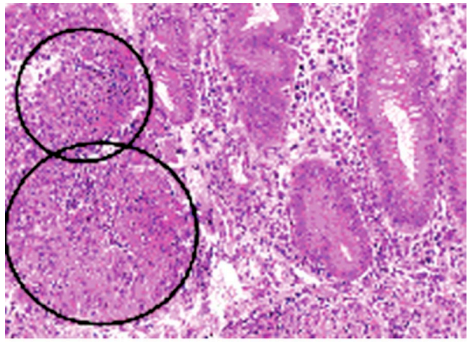
Aspect en pile d'assiette pour Crohn ➜



⬅ Infiltrat inflammatoire de la muqueuse digestive : anormal car trop de noyaux (point foncés)

Légende : biopsie du colon avec ulcérations mucosale, remaniement de l'architecture, et signe de chronicité de la réaction inflammatoire

Granulomes épithélioïdes ➜



Et une petite vidéo =)
http://www.youtube.com/watch?v=-oa65IEb8-0

- ***Résumé***

	Crohn	RH
Lésions inflammatoires de l'œsophage à l'iléon terminal	Lésions **nettes** (ulcérations et/ou granulomes)	Iléite sur qq cm, par reflux
Lésions ano-périnéales	Ulcérations canalaires anales, pseudomarisque ulcérée, fissures multiples, abcès fistules complexes	Fissure postérieure et abcès/fistules simples

	Crohn	RH
Topographie lésionnelle	**Segmentaire** **Multifocales** **discontinues**	**Homogènes, continues** **Possible foyer périappendiculaire en cas de RCH gauche**
Type des lésions macroscopiques	Lésions aphtoïdes, rails longitudinaux	Aspect inflammatoire continu
Type des lésions microscopique	Granulomes épithélioïdes, fissures en zigzag	Forte déplétion en mucus Diminution de la densité des cryptes

III. Traitement

Suspensif, **Anti-inflammatoires** (Remicab, fluximab) & **immunosuppresseurs**.

Lésions et manifestations cliniques différentes. Sensibilité variable à différents facteurs (environnement, génétique…)

Hypothèse physio-pathologique commune:

Les MICI se caractérisent par une **anomalie de régulation de la réponse immunitaire** muqueuse **dirigée contre des éléments de la flore intestinale** chez des **individus génétiquement prédisposés**

On doit **traiter au long cours,** si on **arrête** le traitement la **maladie revient**

IV. Réponse immunitaire muqueuse intestinale normale

1. Muqueuses

Reçoivent les Ag ➜ induisent la Réponse immunitaire (RI). Microvillosités de l'intestin grêle augmentent les surfaces d'échange (400m²). Le Colon a moins de villosités. Système Immunitaire (SI) digestif ne repose pas uniquement sur LT et LB.

RI intestinale génère contre certains AG une **tolérance locale et systémique** = **tolérance orale**.

- ***¢ épithéliales***

= immunocyte. **Reconnait les Ag** de la flore intestinales grâce à des **récepteurs TLR**. Certains sont spécifiques des Ag commensaux.

- ¢ épithéliales **sécrètent des cytokines** (IFN Interleukine, TGF .. Médiateurs solubles de l'inflammation) en réponse à ce qui se passe dans son environnement.
- Sécrètent en particulier de **IL8**, en fonction de la quantité sécrétée, elle va attirer des PNN qui vont informer d'autres ¢.

- ***2e niveau de défense***

La muqueuse présente :

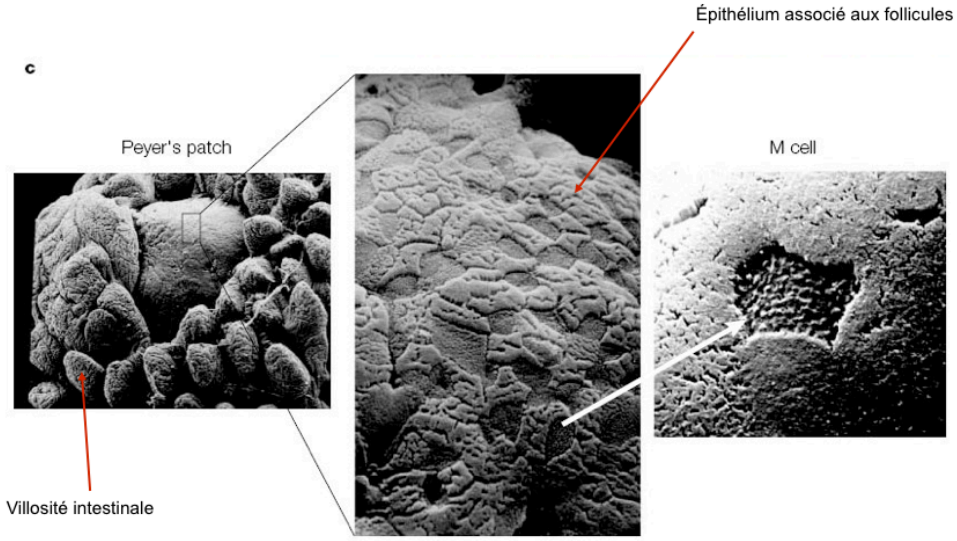
- Des **Lymphocytes diffus** qui vont reconnaitre des Ag. Donnent un signal ➜ ggl et réponse systémique.
- **Plaques de Peyer** : entre les **¢ épithéliales**, présence de **¢ M** = **filtre pour les AG**. En dessous **follicule** relié aux **ggl mésentériques**.

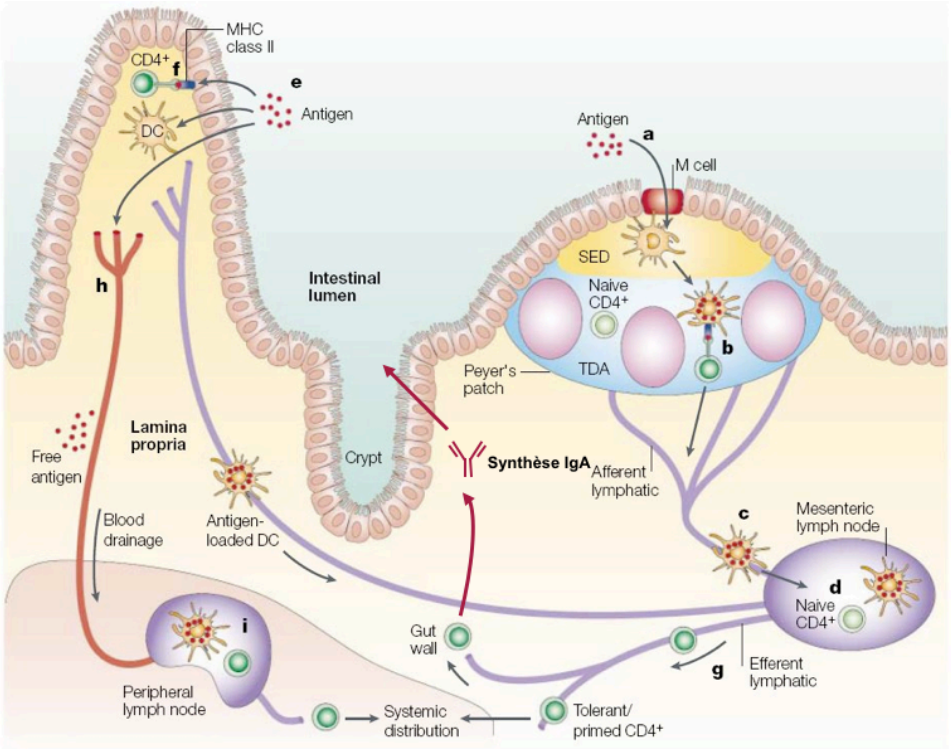
➜ Mission : **générer réponse adaptative au milieu extérieur**.

Plaques de Peyer:

- ¢ épithéliales en dessous dôme sous épithélial riche en **¢ dendritiques** encore en dessous follicule recevant information des ¢ dendritiques

Les plaques de Peyer





AG arrivent dans TD, s'adressent plaque ou lymphocytes diffus mais quelque soit la voie aboutit aux ggl lymphatiques mésentériques. Possibilité pour les Ag libres d'aller dans le sang et entrainer une réponse systémique. On ne sait pas pourquoi l'AG est présenté par l'un ou l'autre mécanisme.

2. Homéostasie intestinale

- En **situation normale**, les **AG commensaux n'induisent pas de réponse immune forte**.
- Les **cytokine** (IL8) vont induire d'autres cytokines ➜ **cascade de cytokines**.
- **LT** (état basal = Th 0) en fonction de l'influence de l'environnement le LT se différencie en **Th 1, Th2, Th17 ou T reg**.
- **Homéostasie** se fait par ≠ type de ¢ : **¢ epithéliales, LT et LB**.
- ¢ **Dendritique** sécrète : **TGF ß** et **IL 10**
- Le SI intestinal se caractérise par un profil distinct de **¢**, de **cytokines** et **chimiokines**.
- Les **¢ épithéliales**, **dendritiques** et **LT** jouent un **rôle très important dans le SI** intestinal

V. La situation pathologique au cours des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

Réponse inappropriée contre la AG luminaux du TD provoquée par un système immunitaire muqueux intestinal dérégulé

Nécessite absolue : **présence de la flore commensale**.

1. Diminution de la barrière épithéliale

La perméabilité épithéliale est augmentée. **2 types de perméabilité**:

- Trans¢aire
- Para¢aire

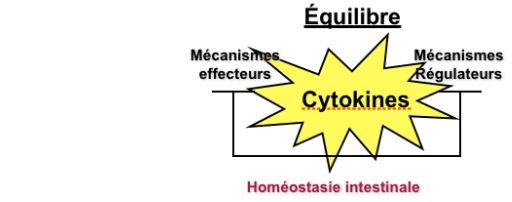
2. Perturbation des fonctions immunes des ¢ épithéliales

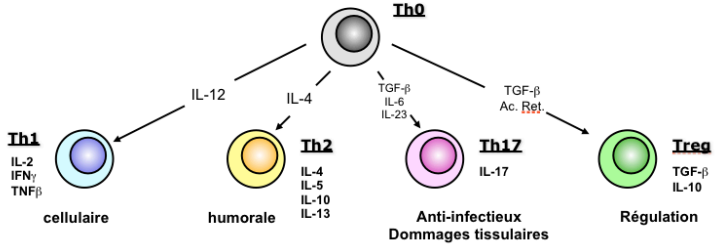
Grande partie régulée par le gène NOD 2 (CARD 15).
Mutation hétérozygote : risque x2 à x4 de développer un Crohn
Mutation homozygote : risque x40

3. Déséquilibre de la balance effecteur / régulateur

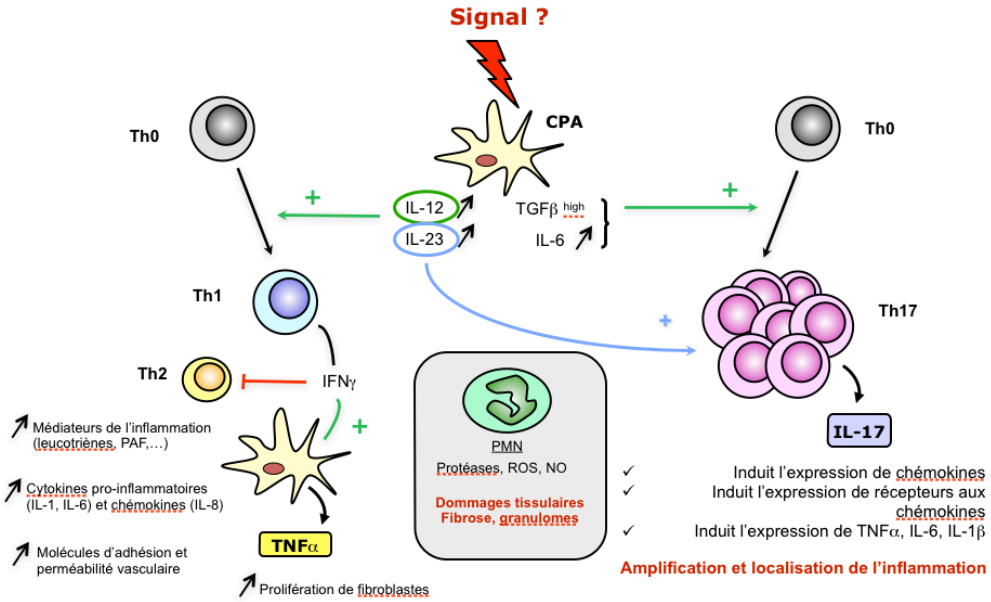
Cytokines jouent un rôle important dans les MICI :

Crohn	RH
Th1++	Th2 > Th1
IFN γ IL 2 6 12 23 18 **TNF**	IL 4 5 13 peu de TNF IFN
Plutot réponse ¢aire	Plutôt réponse humorale



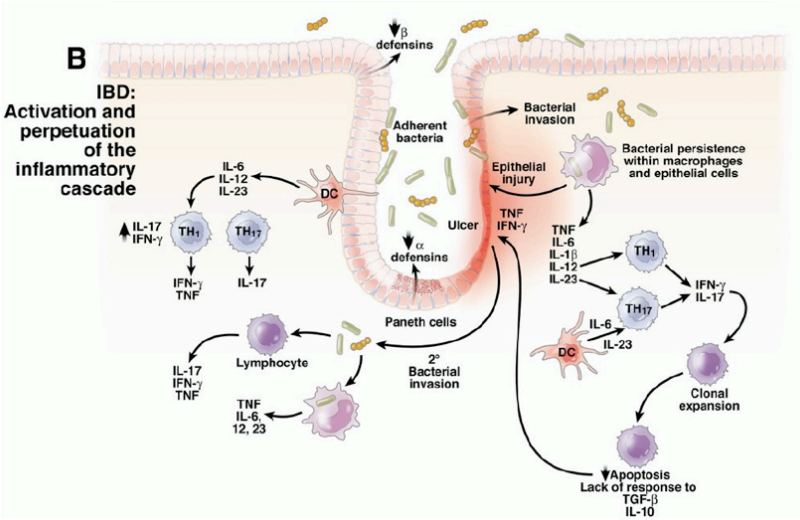


- ***Hypothèse physiopathologique de la MC***



- ***Vidéo Que le prof adooooore =) et schéma allant avec***

http://www.nature.com/ni/multimedia/mucosal/animation/index.html



- ***Comment en est-on arrivé au développement récent des MICI ?***

Théorie de l'hygiènne :

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

Hypothèse des vieux amis :

Le système immunitaire s'éduque à l'aide des « vieux amis » (Lactobaccilus, helminthes, mycobactéries saprophytes…). La reconnaissance de ces microorganismes permet une maturation des cellules dendritiques conduisant à leurs propriétés immunorégulatrices.

« Trop » d'hygiène et l'absence des « vieux amis » n'éduqueraient pas correctement le système immunitaire

VI. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

Cible la réaction inflammatoire intestinale en diminuant l'action du système immunitaire

1. Les dérivés aminosalicylés (5-ASA)

En **1er intention**. Traitement anti inflammatoire locaux. Effet sur la barrière épithéliale modeste. Effet presque comme placébo dans Crohn. Bien tolérés, peu d'effets IIaire. *Ex : Salazopyrine®*

2. Corticothérapie

Prescrit en **2e intention**. Traitement court, traite les poussées car risque des effets secondaires ++ *Ex : Cortancyl®, Solupred®*

3. Immunosuppresseurs

Demande aux **LT**, **¢ dendritiques** et **épithéliales de se calmer**. On ne traite pas la cause, si on arrête le traitement, les symptômes reviennent. Données dans greffes, maladies auto-immunes. *Ex : Imurel®*

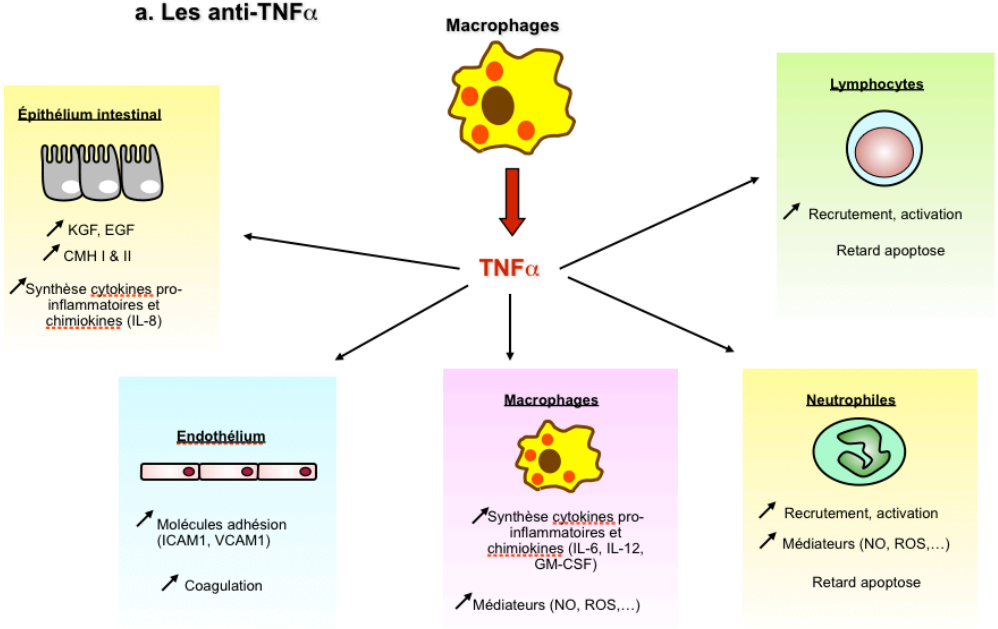
4. Biothérapie

Basée sur l'utilisation de **molécules biologiques**, le plus souvent des protéines recombinantes (anticorps), généralement modifiées génétiquement pour pouvoir remplir leur rôle thérapeutique.

Anti TNF les plus anciens donnés dans les PR ou MICI :
- Modulation de l'activité des cytokines
- Inhibition des LT
- Blocage du recrutement ¢aire

Pour le moment c'est les molécules **anti-TNF α** qui sont les plus utilisées car c'est une **cytokine clé dans la réaction inflammatoire**. Si on l'enlève ➜ - de symptômes.

a. Les anti-TNFα



Exemples :

Remicade® (AMM 1999) :

Problème : Ac anti-TNF **chimérique 25%** vient de la **souris** ➜ **risque d'allergie** (synthèse d'Ac anti-infliximab dirigés contre la partie souris de la molécule). En cas d'arrêt et reprise ➜ allergie car le patient a été sensibilisé.

Humira® (AMM 2007) : IgG **humaine** (100%). Injection sous cutanée.

Indications: MC active, sévère chez des patients non-répondeurs aux traitements classiques. Longue ½ vie plasmatique.