Item 303
Diarrhée chronique

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.

Quels sont les arguments cliniques pour évoquer une maladie inflammatoire du tube digestif ?

Quels sont les arguments cliniques pour évoquer une maladie inflammatoire du tube digestif ?

Terrain

Sexe féminin, âge jeune, tabagisme

Anamnèse

Diarrhée chronique dysentérique

Syndrome de Köning

Syndrome fissuraire anal

Amaigrissement

Erythème noueux

Quel est le diagnostic le plus probable et comment le confirmer ?

Quel est le diagnostic le plus probable et comment le confirmer ?

- Maladie de Crohn iléocolique avec fissure anale
- Iléocoloscopie sous anesthésie générale (consentement, préparation) biopsies étagées
- Examen proctologique dans un même temps sous AG
- Examen microscopique
    - Perte de substance muqueuse
    - Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion
    - Granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires
    - Abcès cryptiques
    - Aspect sclérolipomateux

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 TFI doit faire envisager un cancer du pancréas ou une carcinose péritonéale.

Item 303
Diarrhée chronique
« Ce qu'il faut savoir »

MICI : inflammation chronique de L'intestin
Epidémiologie

- **Étiologie inconnue**
- **Les MICI touchent environ 150 000 à 200 000 personnes en France**
- **Deux principales formes de MICI**

  La maladie de Crohn (MC) (90 000 à 120 000 personnes en France)

  La recto-colite hémorragique (RCH) (60 000 à 80 000 personnes en France)

- **Prévalence**

  MC : 27 à 106 pour 100 000
  RCH : 37 à 157 pour 100 000

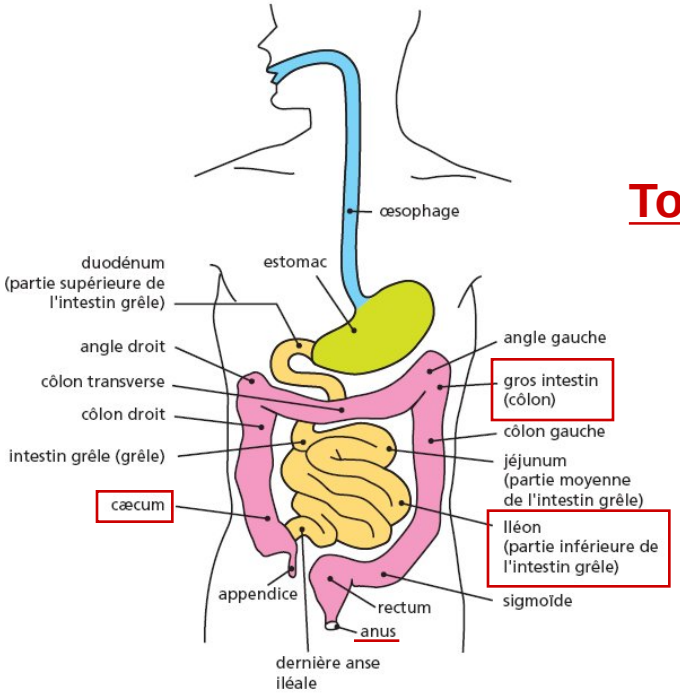
  Plus forte prévalence en Europe et en Amérique du Nord

- **Incidence (données du registre EPIMAD)**

  MC : 5,7 pour 100 000 par an
  RCH : 3,5 pour 100 000 par an

Aspects Anatomo-pathophysiologiques des MICI

MC



Douleurs abdominales, **diarrhées** avec ou sans émission de glaires et de sang

Atteinte de la région anale (fissures, fistules, abcès)

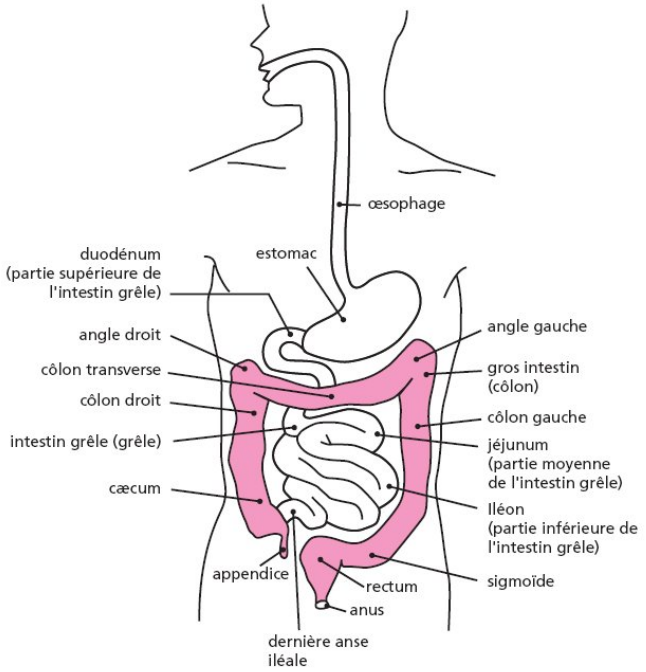
Altération de l'état général (fatigue, amaigrissement)

Évolution par **poussées** avec phase de rémission

Topographie

Manifestations cliniques

RCH



Rectorragie

Douleurs rectales et abdominales

Diarrhées, émissions de **glaires**

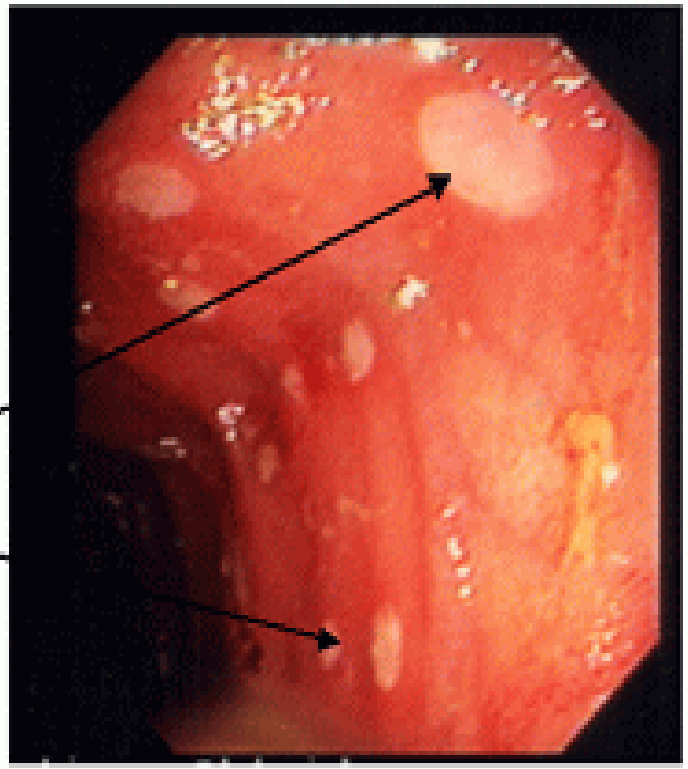
Altération de l'état général (fatigue, amaigrissement)

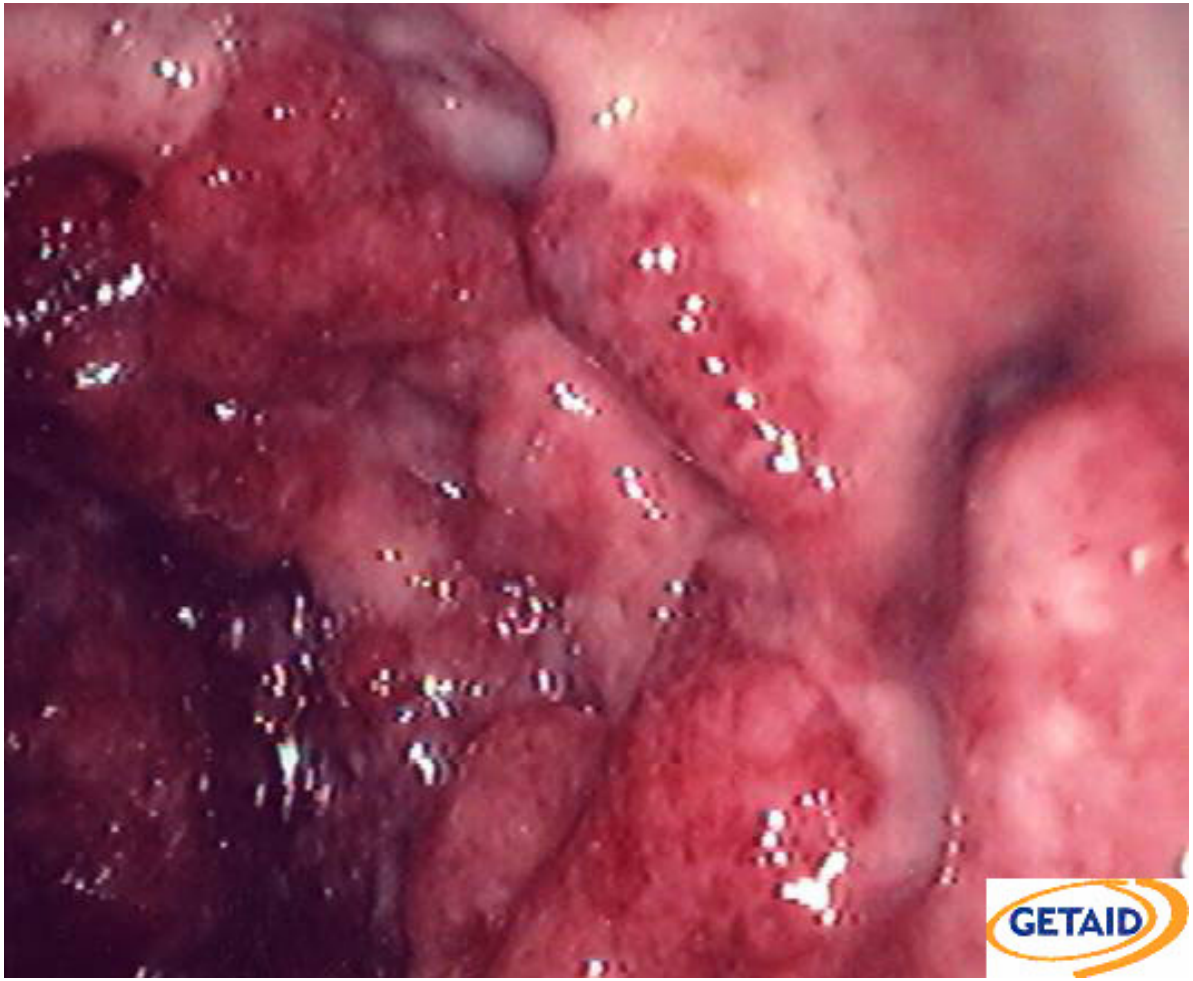
Évolution par **poussées**

Aspects Anatomo-pathophysiologiques des MICI

MC		RCH
Discontinue Intervalles de paroi saine **Transmurale** (atteinte des couches de la **musculeuse** et de la **séreuse**)	**Distribution lésionnelle**	Atteinte **diffuse** et **continue** sans intervalle de paroi saine Distribution limitée aux **muqueuses** et **sous-muqueuses**
Inconnue - multifactorielle	**Étiologie**	**Inconnue - multifactorielle**
Environnement : Tabac = facteur délétère Eau du robinet = protégerait Appendicectomie = facteur délétère		**Environnement** : Tabac = facteur bénéfique Eau du robinet = protégerait Appendicectomie = facteur bénéfique
Facteurs géographiques (gradient nord-sud)		**Facteurs géographiques** (gradient nord-sud)
Facteurs microbiens Flore intestinale indispensable à la pathologie		**Facteurs microbiens** Flore intestinale indispensable à la pathologie
Facteurs génétiques Importants Fréquence des formes familiales : de 8 à 40% Taux de concordance chez les jumeaux monozygote 50%		**Facteurs génétiques** « Moins importants » Taux de concordance chez les jumeaux monozygote : 10%
Identification de 32 loci de susceptibilité		Loci de susceptibilité moins nombreux

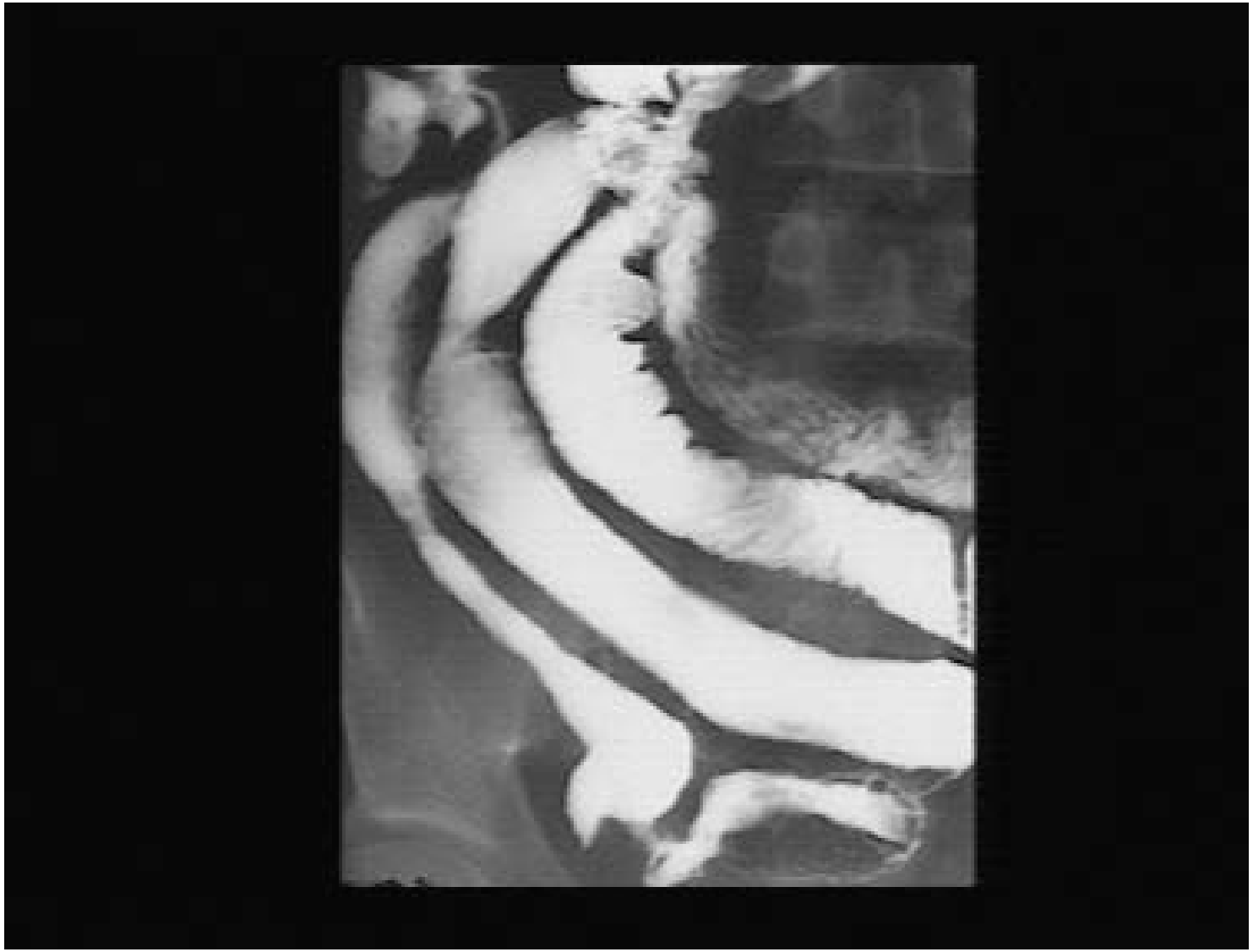
Maladie de Crohn avec ulcérations aphtoïdes de l ’iléon





http://www.youtube.com/watch?v=-oa65IEb8-0





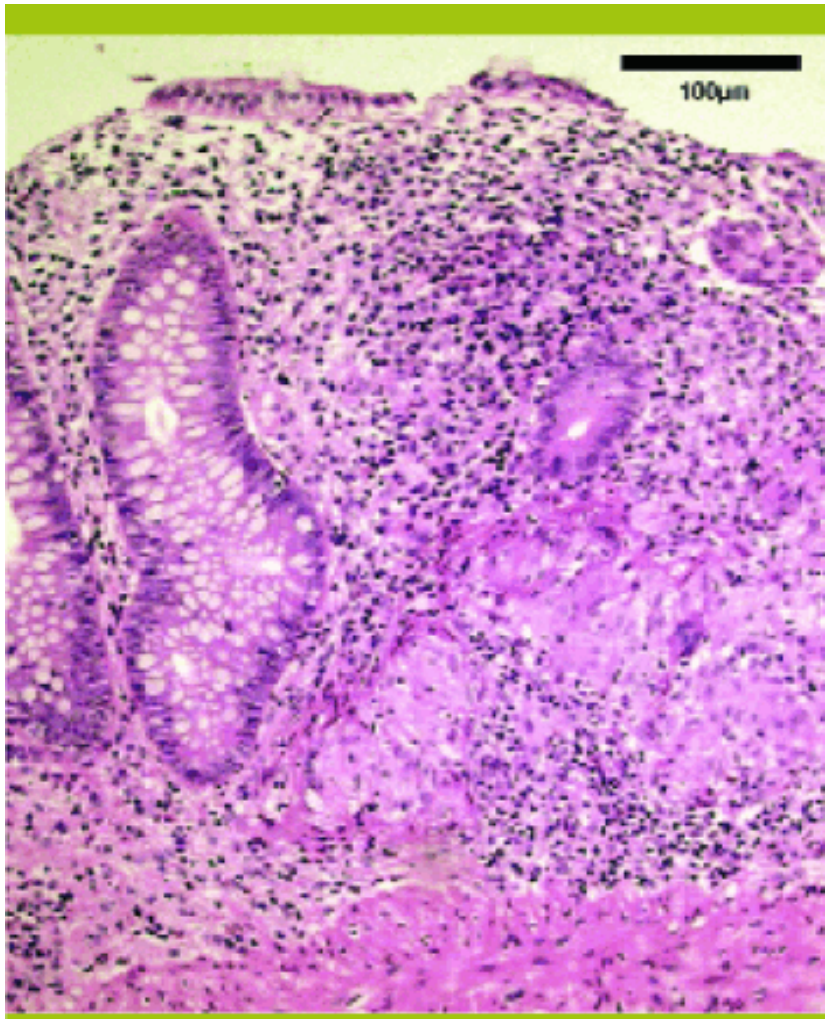
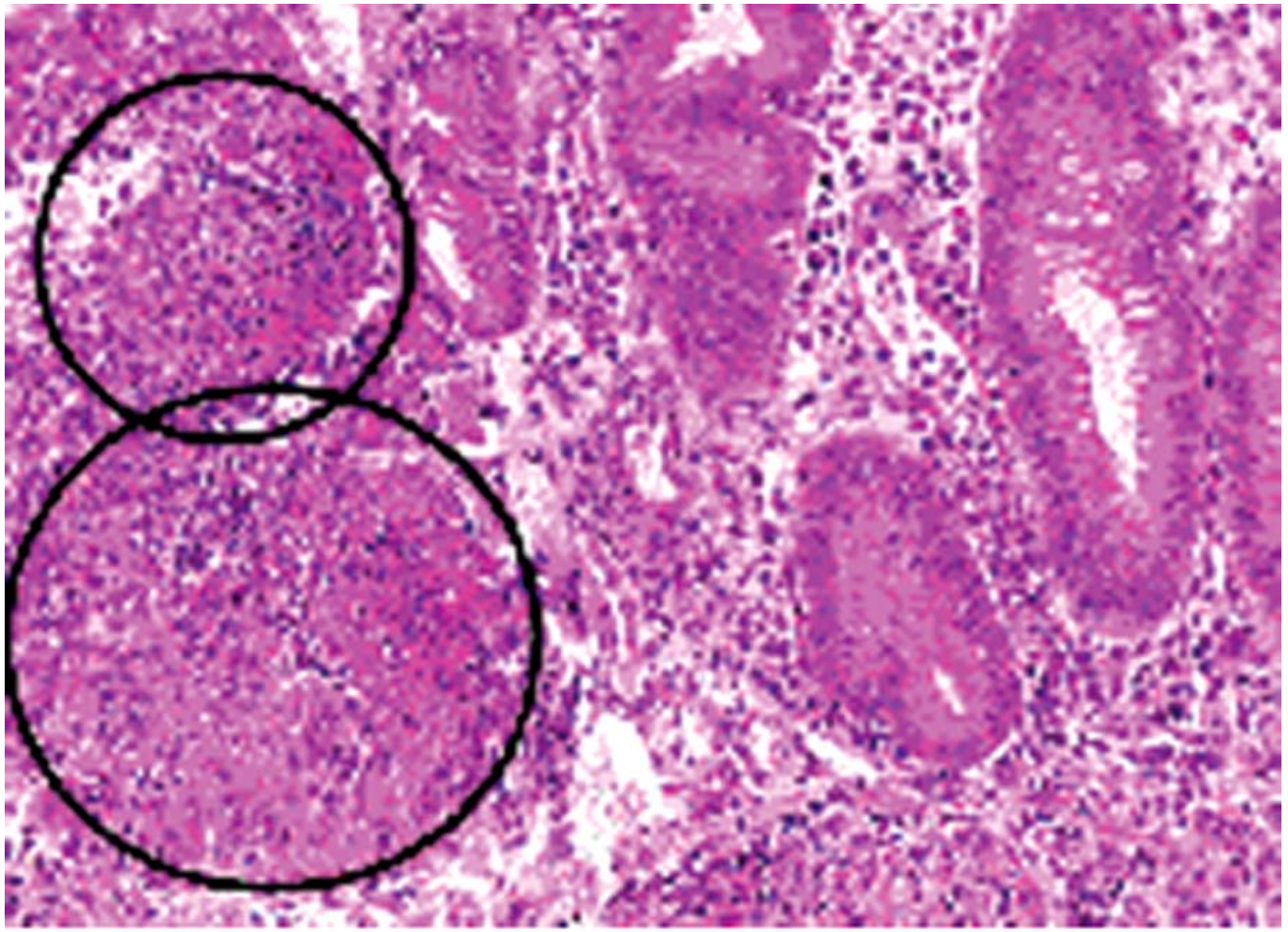


Figure 3. Biopsie du côlon avec ulcération mucosale, remaniement de l'architecture, et signe de chronicité de la réaction inflammatoire

Assez superficiellement dans cette muqueuse, on découvre à plusieurs endroits des granulomes. Diagnostic : inflammation chronique transmurale et segmentaire, accompagnée de granulomes, compatible avec une maladie de Crohn.



Aspects Anatomo-pathophysiologiques des MICI
Résumé

	Maladie de Crohn	**Rectocolite hémorragique**
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
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

Aspects anatomo-pathophysiologiques des MICI

MC

Suspensif
Anti-inflammatoires & immunosuppresseurs

Traitement

RCH

Suspensif
Anti-inflammatoires & immunosuppresseurs

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

Mais une 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

1. La réponse immunitaire muqueuse intestinale normale

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

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Les muqueuses

Surfaces (400m^2) en contact avec l'environnement

Principales portes d'entrée des pathogènes

} Nécessitent une réponse immune rapide et efficace

➡ **Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)**

CALT : Tissu conjonctif de l'œil

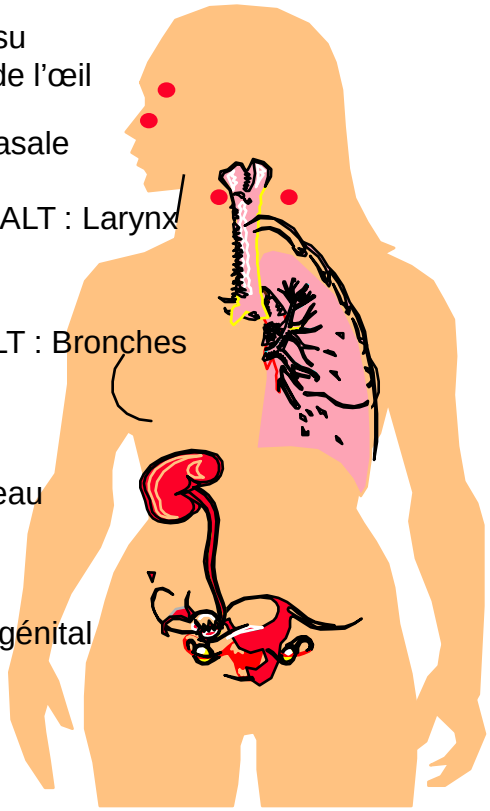
NALT : Cavité nasale

LALT : Larynx

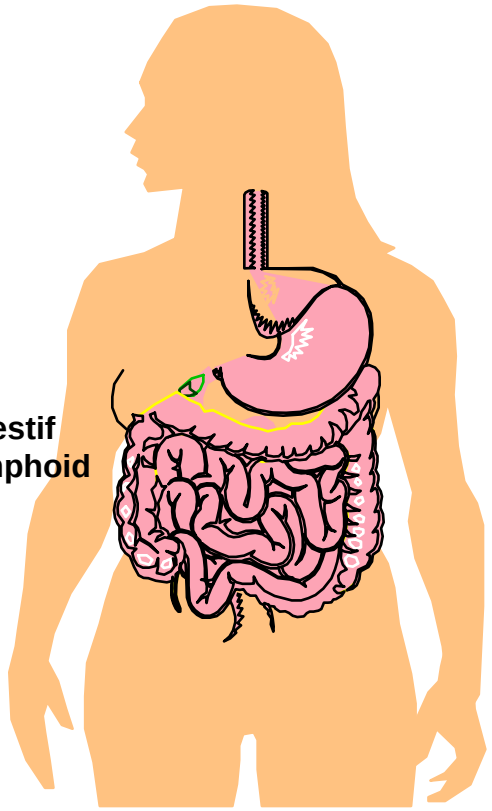
BALT : Bronches

SALT : Peau

VALT : Tractus génital

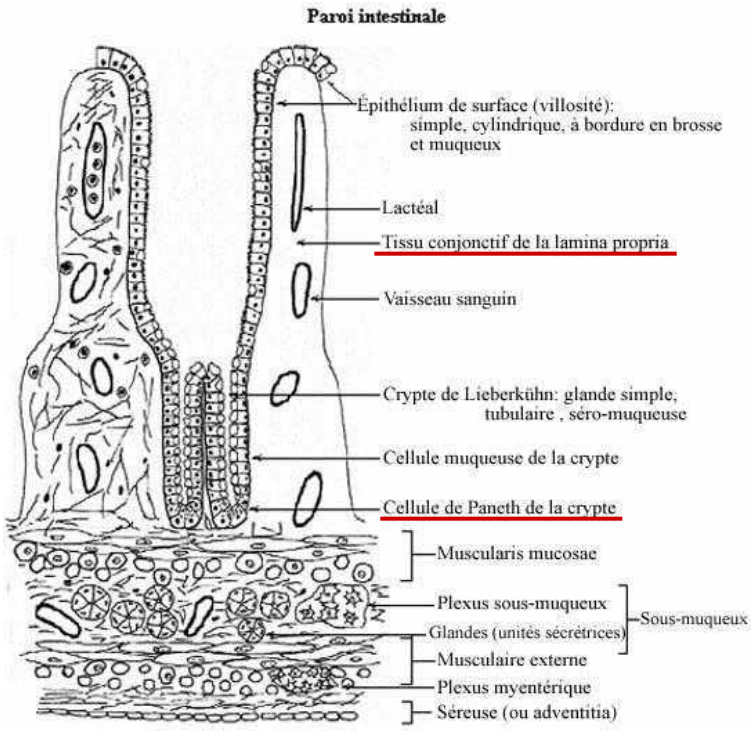


GALT : Tube digestif
Gut-associated lymphoid tissue



La réponse immunitaire muqueuse intestinale

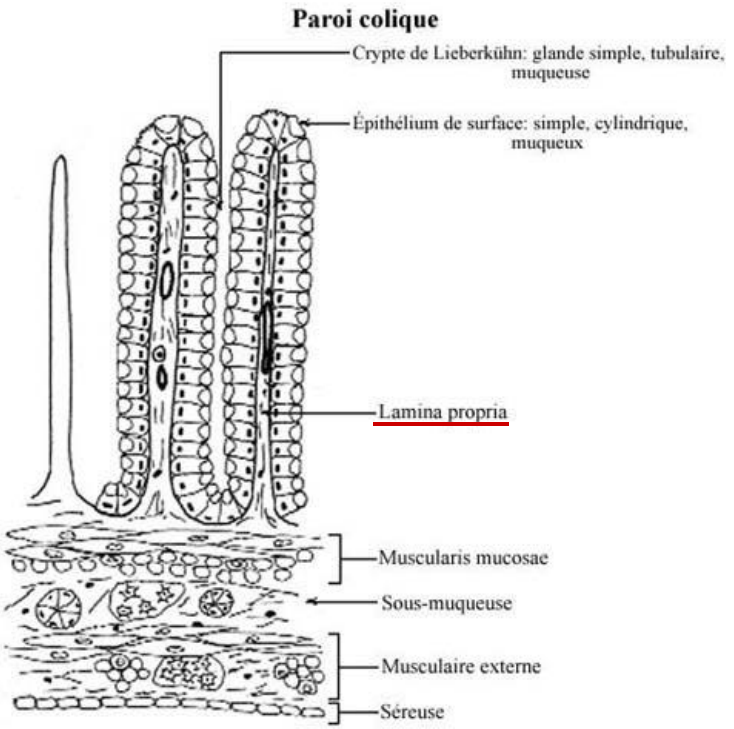
Les parois intestinales et coliques contiennent les éléments du SI



Lymphocytes diffus

Follicules lymphoïdes isolés

Plaque de Peyer (iléon)



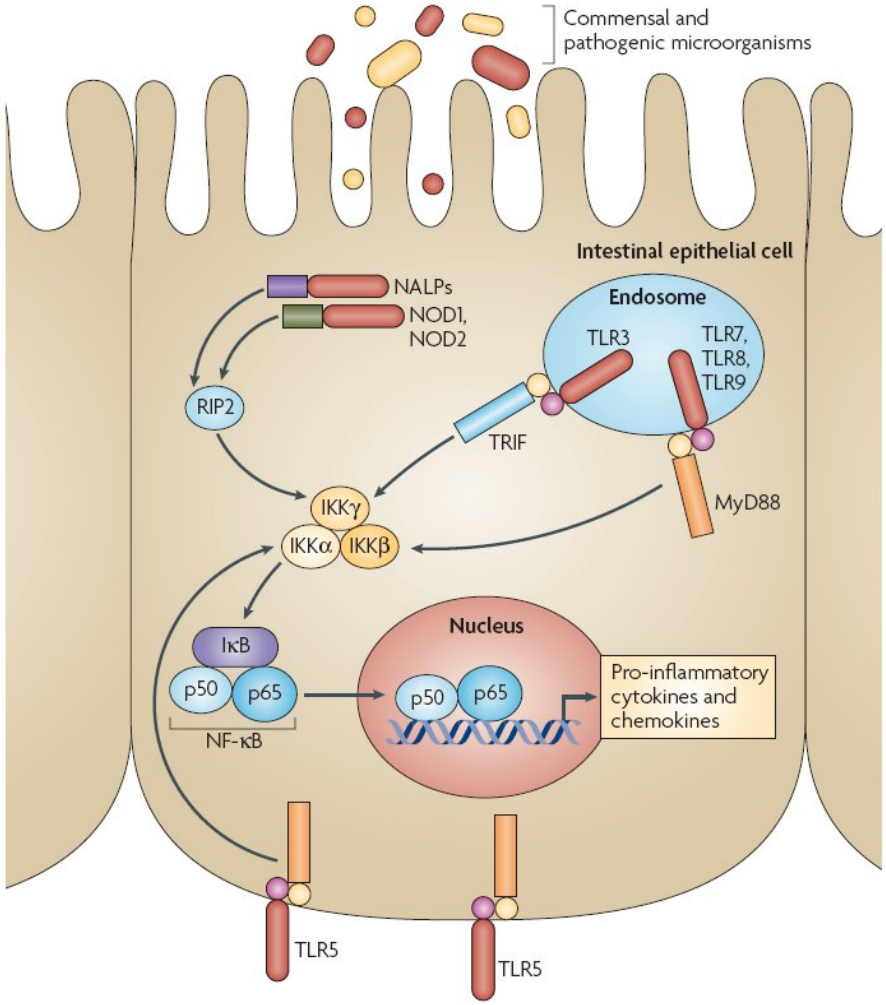
Lymphocytes diffus

Follicules lymphoïdes isolés

Le SI intestinal est un système complexe car il doit discriminer entre des **antigènes commensaux** (flore bactérienne naturelle, antigènes alimentaires) et des **antigènes pathogènes**

La réponse immune intestinale génère, contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique appelée tolérance orale

La réponse immunitaire muqueuse intestinale



5. Les cellules épithéliales participent directement à l'immunité innée.
Expression de récepteurs de l'immunité innée: les PRR (*Pattern Recognition Receptor*) dont les **TLR** (*Toll-like receptor*), **NOD1** et **NOD2**.

Les cellules épithéliales sont donc **capables** de reconnaître certains microorganismes (commensaux ou pathogènes) et **d'induire une réponse inflammatoire.**
Cette réponse inflammatoire se traduit notamment par la synthèse **d'IL8** qui attire les **neutrophiles** sur le site d'entrée des microorganismes.

Certaines bactéries commensales (genre *Bacteroides*) sont capables de rendre muettes les cellules épithéliales en inhibant les voies de signalisation pro-inflammatoire (voie NF-κB)

La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Deuxième niveau de défense: la réponse adaptative

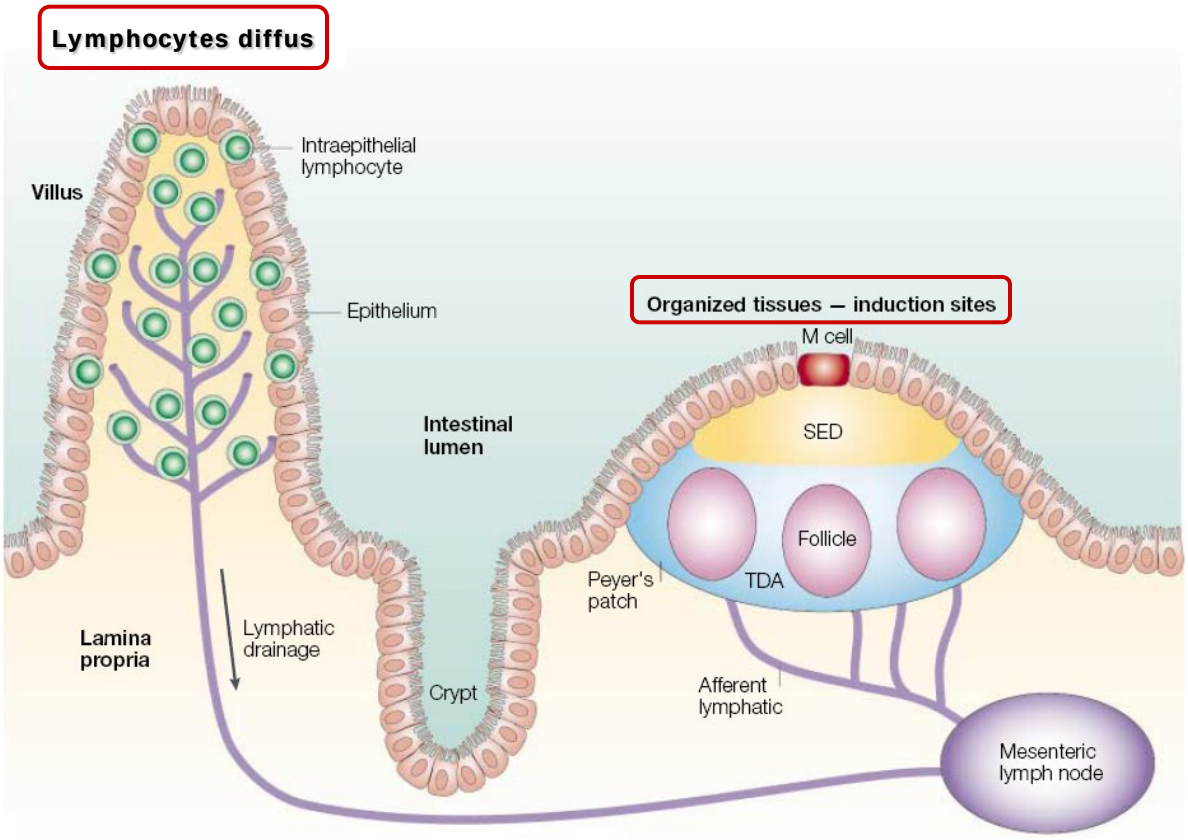
Au niveau du grêle, le GALT peut être divisé en:

Lymphocytes diffus éparpillés à travers l'épithélium et la *lamina propria*

Sites organisés tels que **les plaques de Peyer**, les ganglions lymphatiques drainants (**les ganglions mésentériques**) et des **follicules lymphoïdes individuels**

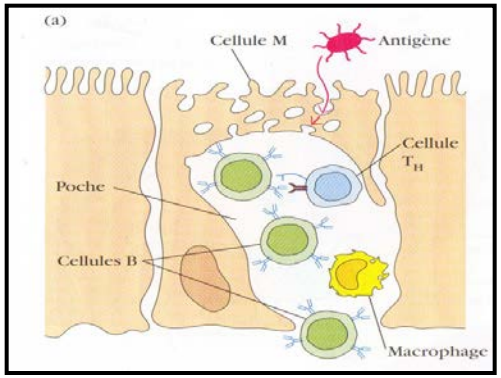
Au niveau **colique**, présence de **lymphocytes diffus** et de nombreux **follicules lymphoïdes individuels**

Générer une réponse adaptative contre des antigènes pathogènes



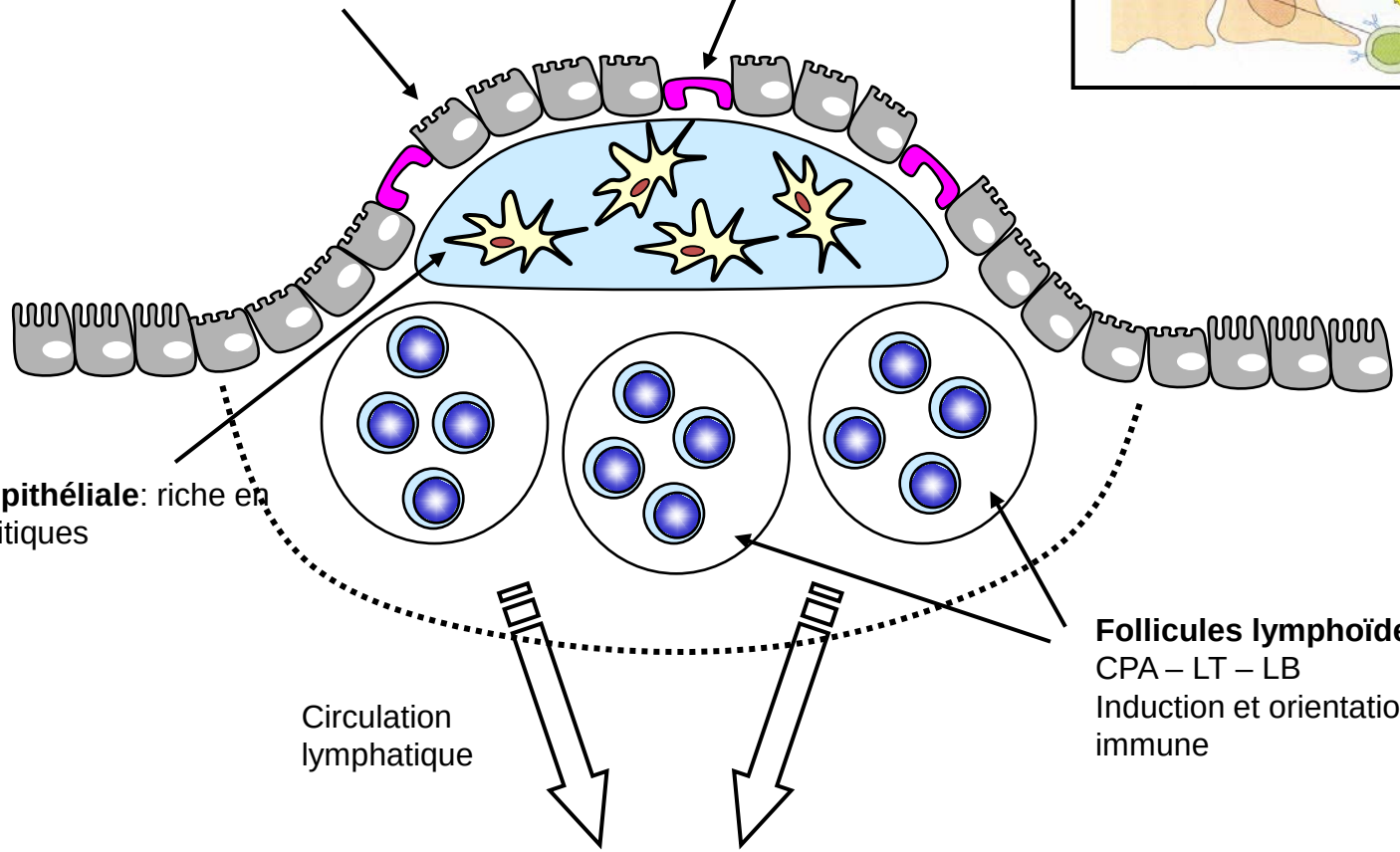
La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Les plaques de Peyer



Epithélium associé aux follicules: bordure en brosse moins marquée; synthétise moins d'enzyme digestive

Cellule M: Filtre à antigène



Dôme sous-épithéliale: riche en cellules dendritiques

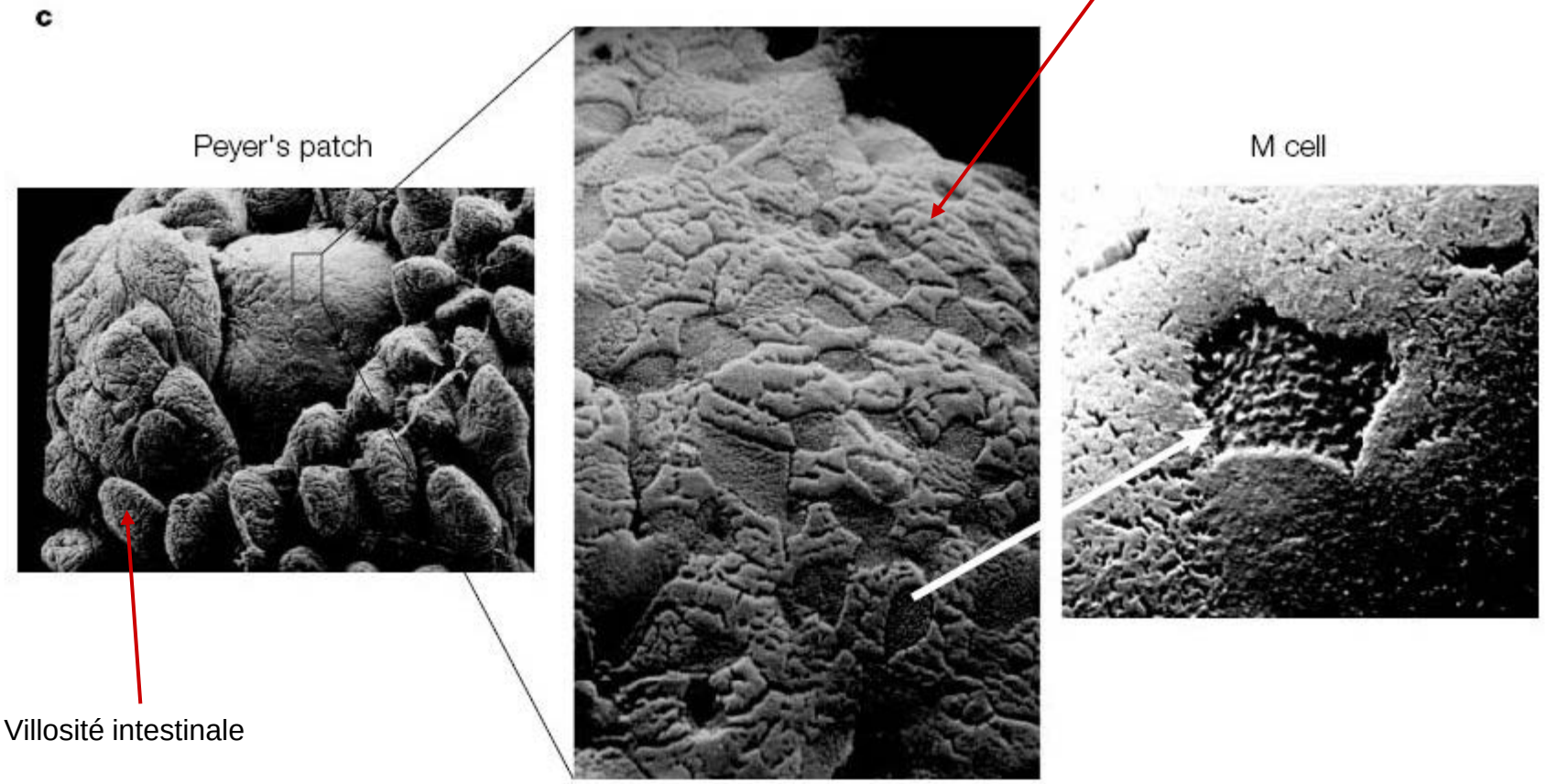
Follicules lymphoïdes: coopération CPA – LT – LB
Induction et orientation de la réponse immune

Circulation lymphatique

Ganglion mésentérique

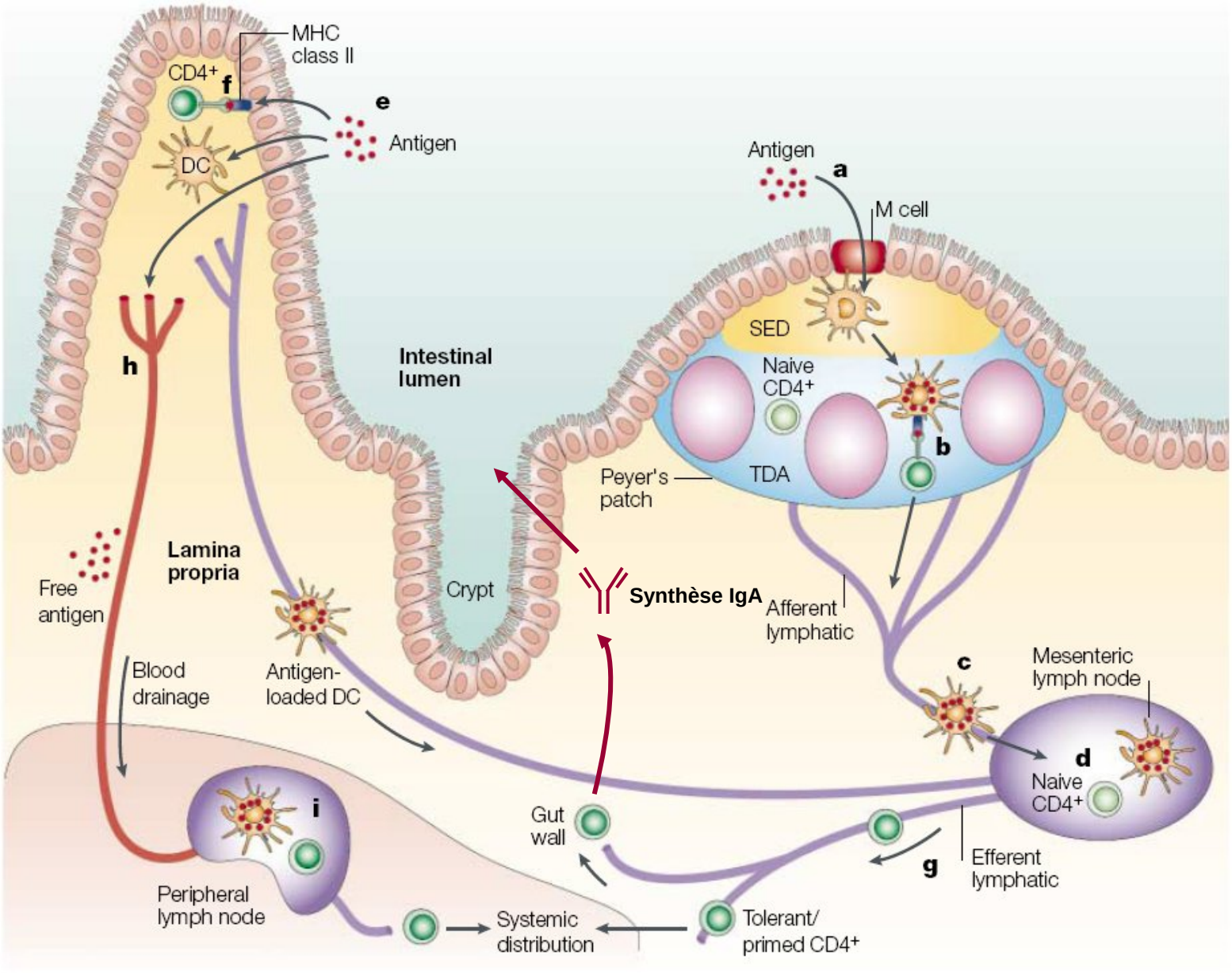
La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Les plaques de Peyer



D'après Mowat, A McI et al., Immunol. Rev. **156**, 145-166 (1997)

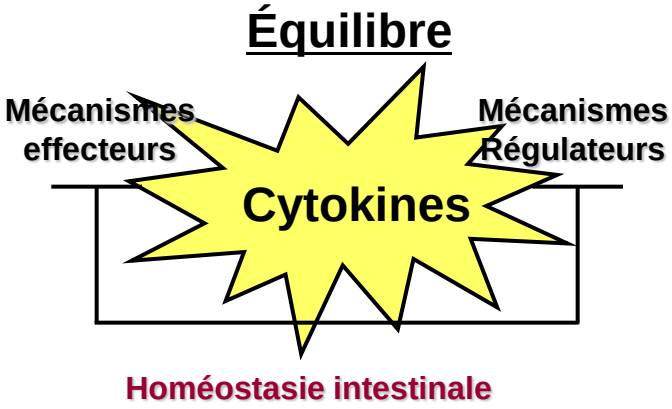
La réponse immunitaire muqueuse intestinale

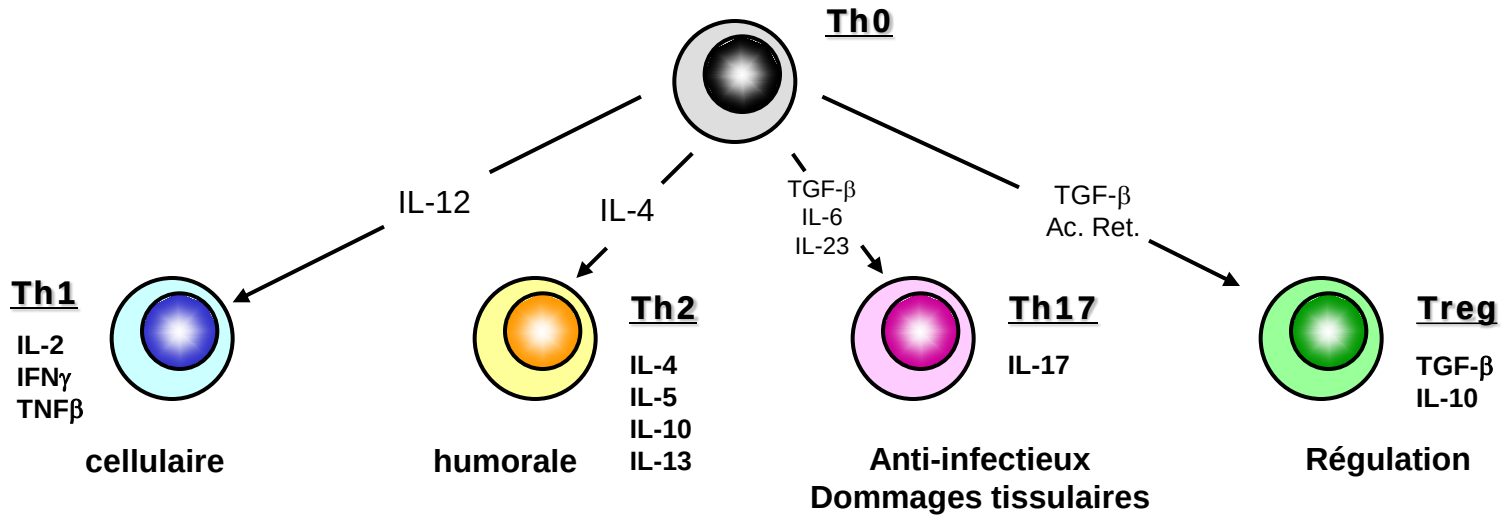


La réponse immunitaire muqueuse intestinale

L'homéostasie intestinale

En situation normale, les antigènes commensaux n'induisent pas de réponse immune forte.



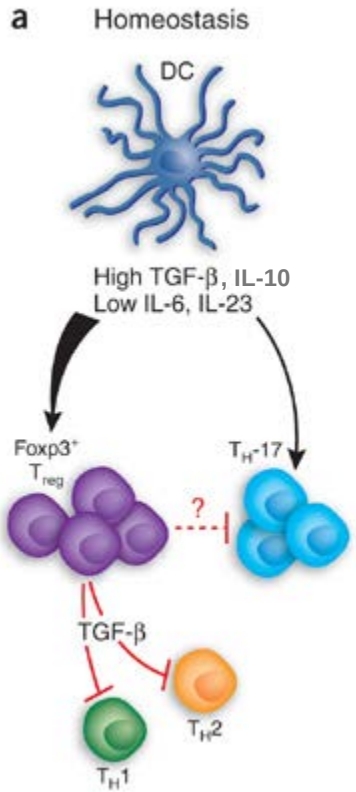


La réponse immunitaire muqueuse intestinale

L'homéostasie intestinale

Les **cellules dendritiques** de la **muqueuse intestinale** ont la propriété particulière de synthétiser de **forts taux de TGF-β et d'Il-10** (au lieu d'IL-12).

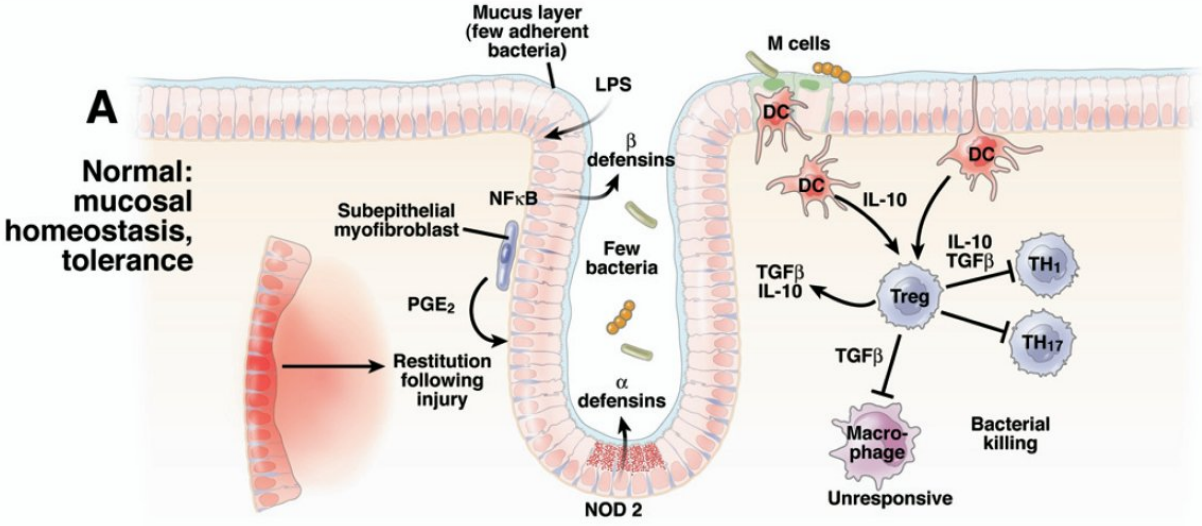
Permet l'induction de **lymphocytes T régulateurs**



Le système immunitaire intestinal se caractérise par des profils distincts de cellules, de cytokines et de chimiokines.

Il a des **prédispositions à l'induction d'une tolérance** dominée par **une barrière physique** douée d'une **grande capacité de renouvellement,** la sécrétion de **peptides antimicrobiens** et la production d'**IgA**.

Le **profil de cytokines** dominant dans les ganglions et les plaques de Peyer sont **l'IL-4, l'IL-10 et le TGF-β**. **L'IL-10 et le TGF-β** représentent un **environnement immunosuppressif** par induction de **lymphocytes T régulateurs**.



1. La réponse immunitaire muqueuse intestinale normale

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

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

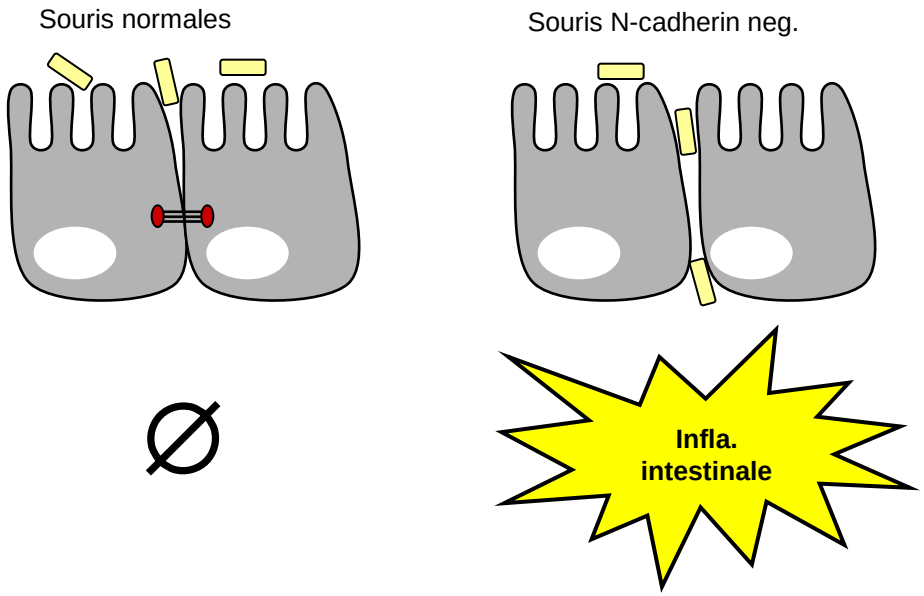
Le ou les événement(s) précoce(s), initiateur(s) de la pathologie est ou sont encore inconnu(s)…!!!

MICI **a. Une réponse inappropriée contre des antigènes luminaux du TD provoquée par un système immunitaire muqueux intestinal dérégulé**

b. Nécessité absolue de présence de la flore commensale

1. Diminution de la barrière épithéliale

L'augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal est fréquemment observé chez les **patients souffrant de MICI** – **cause génétique possible**



Induction de l'inflammation intestinale par diminution de la barrière intestinale chez des animaux n'exprimant plus la N-cadherine

Gènes mdr-1 et OCTN 1/2: expulsent les toxines bactériennes qui endommagent/perméabilisent l'épithélium

Des polymorphismes dans ces loci sont associés aux MICI

Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

2. Perturbation des fonctions immunes des cellules épithéliales

✓ Identification du gène nod2 (CARD15) comme premier gène de susceptibilité à la MC

Mutation hétérozygote: risque de MC X 2-4

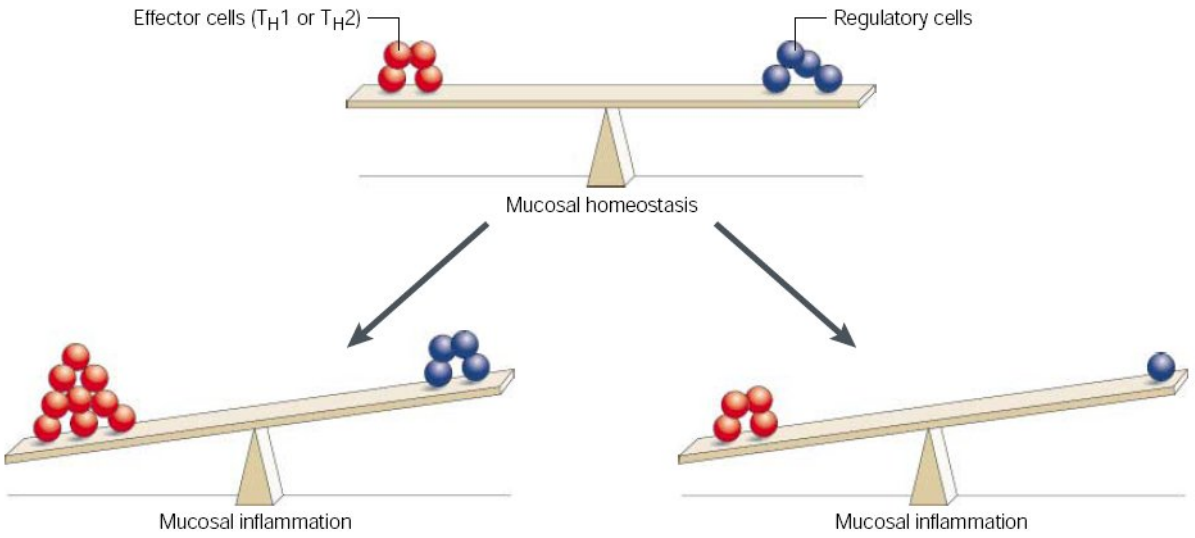
Mutation homozygote: risque de MC X 40

} **Néanmoins, rôle de nod2 encore mal compris**

✓ Surexpression de TLR4 (récepteur au LPS) par les cellules épithéliales a été observée au cours de la maladie de Crohn et de la RCH.

➡ Augmente potentiellement la réponse inflammatoire des cellules épithéliales intestinales (synthèse IL-8)

3. Déséquilibre de la balance effecteur / régulateur



Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

Les cytokines jouent un rôle majeur au cours des MICI: polarisation, amplification et localisation de la réponse inflammatoire

MC

Th1 +++

IFNγ, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IL-18, TNF

Réponse cellulaire

RCH

Moins polarisé
Th2>Th1

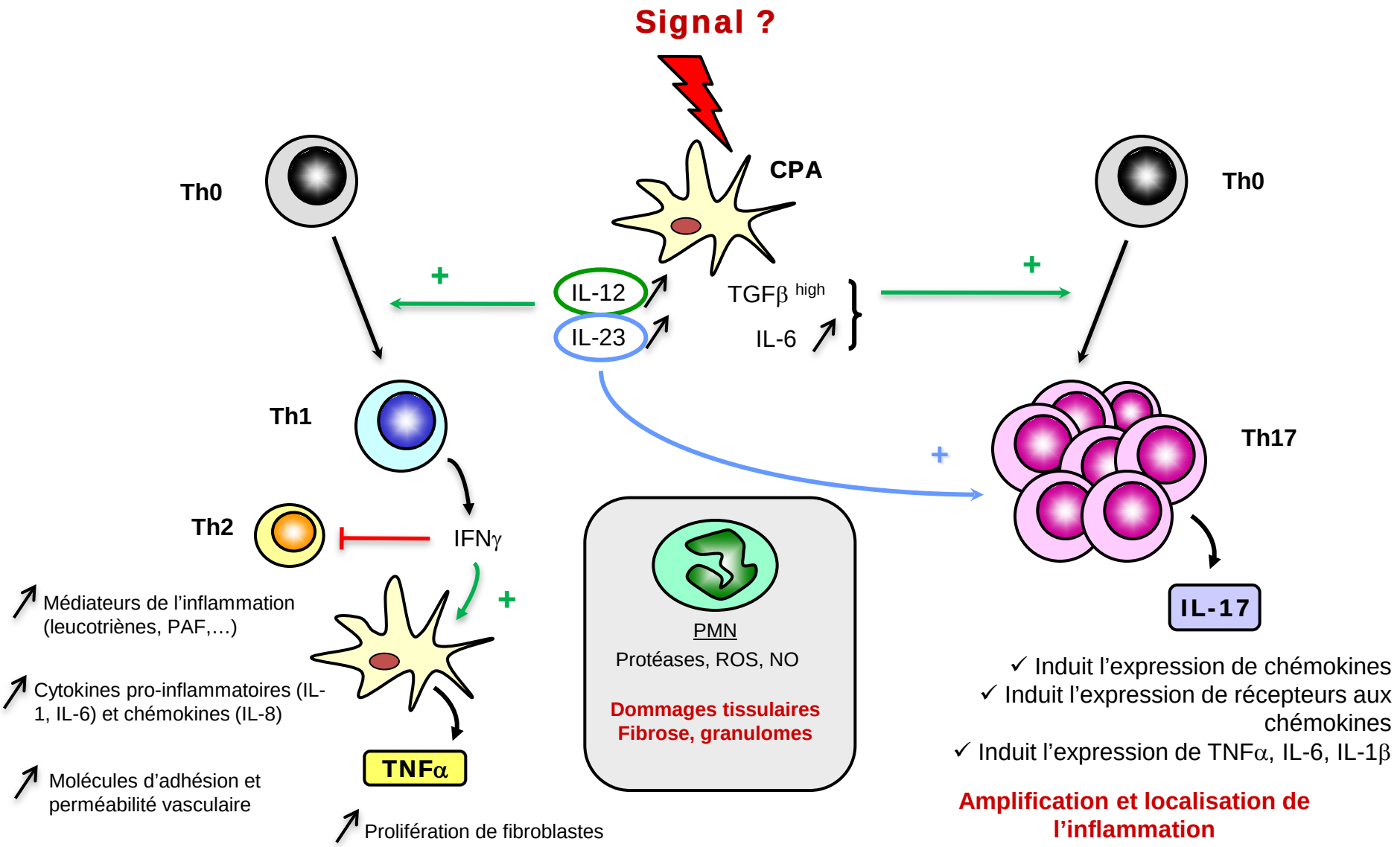
IL-4 (taux mal déterminé), IL-5, IL-13, peu de TNF, peu d'IFNγ

Plasmocytes dans les muqueuses inflammées
Présence d'**auto-anticorps** (pANCA – *Anti neutrophil cytoplasmique Antibody*)

« Réponse humorale »

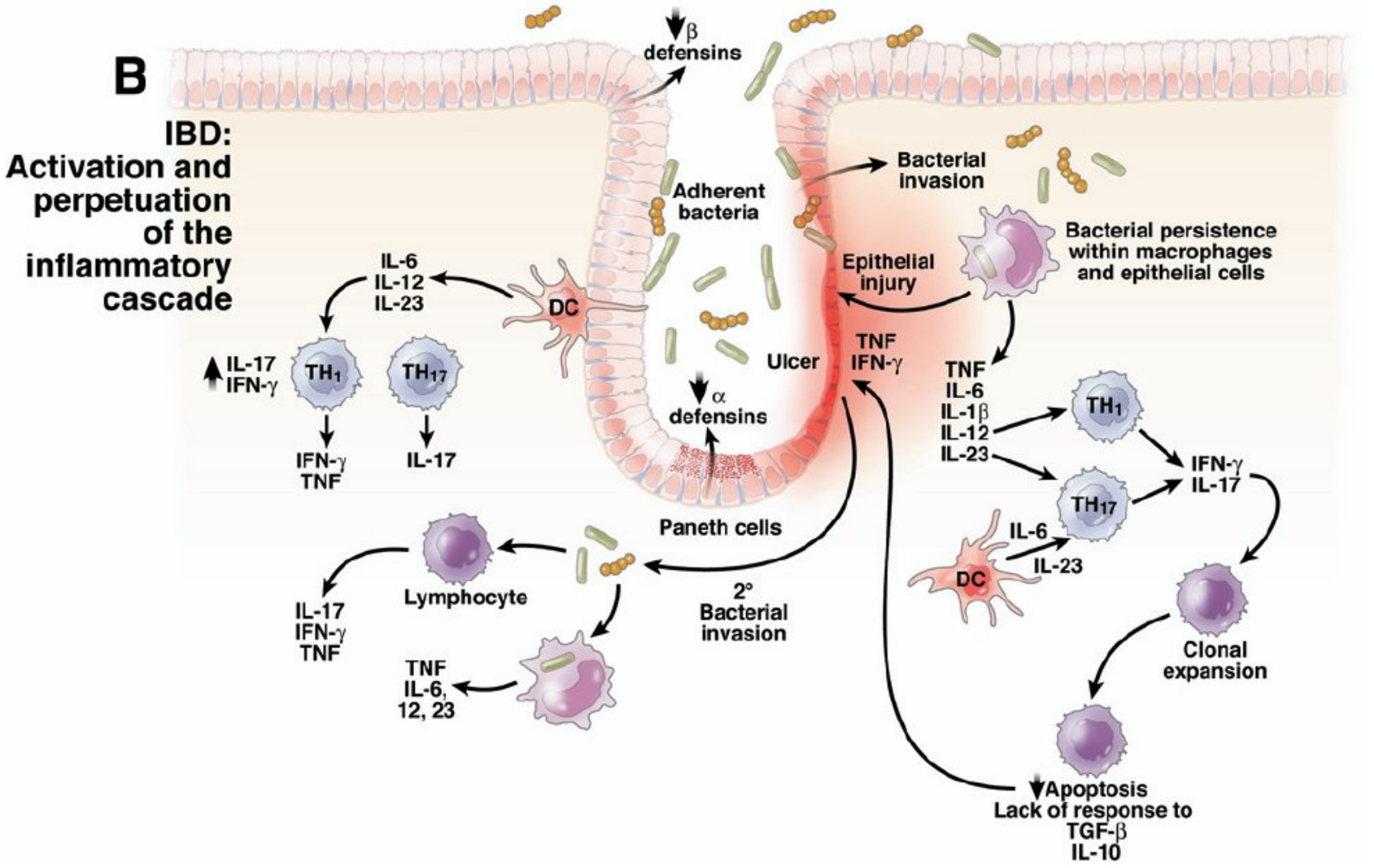
Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

Hypothèse physiopathologique de la maladie de Crohn



Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

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



Physiopathologie des MICI : rupture de l'homéostasie intestinale

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

La fréquence élevée des MICI dans les pays industrialisés supporte l'idée que des facteurs environnementaux ont un rôle majeur dans l'étiologie des MICI

L'hypothèse de l'hygiène

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.

L'hypothèse des vieux amis

Actualise l'hypothèse de l'hygiène en émettant l'idée que 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

1. La réponse immunitaire muqueuse intestinale normale

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

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

Base des traitements : cible la réaction inflammatoire intestinale en diminuant l'action du système immunitaire

Les traitements actuels

Les dérivés aminosalicylés (5-ASA)

Traitements de première intention – bien tolérés, peu d'effets secondaires

Sulfasalazine (Salazopyrine®), mésalazine (Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®)

Les Corticoïdes

Prescrits en deuxième intention ou en cas de poussées graves
Sont plus efficaces mais présentent de nombreux effets secondaires

Prednisone (Cortancyl®), prednisolone (Solupred®), budénoside (Entocort®)

Les immunosuppresseurs

Utilisés de plus en plus fréquemment – en cas de corticodépendance

Azathioprine (Imurel®), 6-mercaptopurine (Purinéthol®), méthotrexate

Les biothérapies

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

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

Différentes stratégies

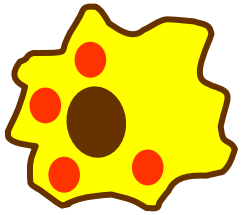
1. **Modulation de l'activité des cytokines**
2. **Inhibition des lymphocytes T**
3. **Blocage du recrutement cellulaire**

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

1. Modulation de l'activité des cytokines

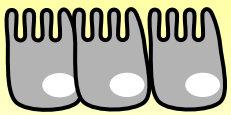
a. Les anti-TNFα

Macrophages



TNFα

Épithélium intestinal

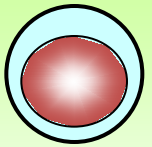


↗ KGF, EGF

↗ CMH I & II

↗ Synthèse cytokines pro-inflammatoires et chimiokines (IL-8)

Lymphocytes



↗ Recrutement, activation

Retard apoptose

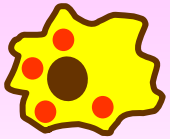
Endothélium



↗ Molécules adhésion (ICAM1, VCAM1)

↗ Coagulation

Macrophages



↗ Synthèse cytokines pro-inflammatoires et chimiokines (IL-6, IL-12, GM-CSF)

↗ Médiateurs (NO, ROS,…)

Neutrophiles



↗ Recrutement, activation

↗ Médiateurs (NO, ROS,…)

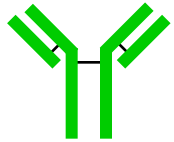
Retard apoptose

3. Les nouvelles thérapeutiques ciblant le SI : les biothérapies

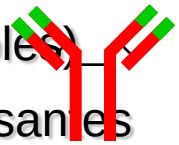
1. Modulation de l'activité des cytokines

a. Les anti-TNFα

100 % souris



Infliximab (Remicade®) - AMM août 1999



Ac chimérique (IgG1 humaine) 75% humain, 25% souris (régions variables)

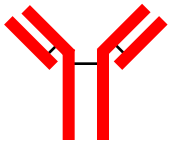
Indications: traitement d'attaque ou d'entretien des MC actives ou fistulisantes

Problème: synthèse d'Ac anti-infliximab dirigés contre la partie souris de la molécule

Mode d'action : ✓ **Neutralisation** du **TNFα soluble**

✓ **Fixation au TNFα membranaire** – destruction des cellules par **activation du complément**, cytotoxicité dépendante d'anticorps **(ADCC)**

Adalimumab (Humira®) – AMM juin 2007



IgG1 humaine (100%)

Indications: MC active, sévère chez des patients non-répondeurs aux traitements classiques

Longue ½ vie plasmatique (12-14 jours)

Mode d'action *idem* Infliximab