

LE CONCEPT GENERAL DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

EL KHAL L., SEDDIK H., BENELBARHDADI I., AJANA F.Z., AFIFI R., BENZAOUZ M., ESSAID A.

RESUME

De nombreux mécanismes physiopathologiques ont été évoqués dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), notamment des mécanismes immunitaires, des agents infectieux, des anomalies du mucus, des anomalies vasculaires, une augmentation de la perméabilité intestinales... Ces facteurs, interviennent sur un terrain génétiquement prédisposé pour provoquer les lésions inflammatoires chroniques observées au cours des MICI. La compréhension de ces mécanismes physiopathologiques ouvre de nouveaux horizons thérapeutiques.

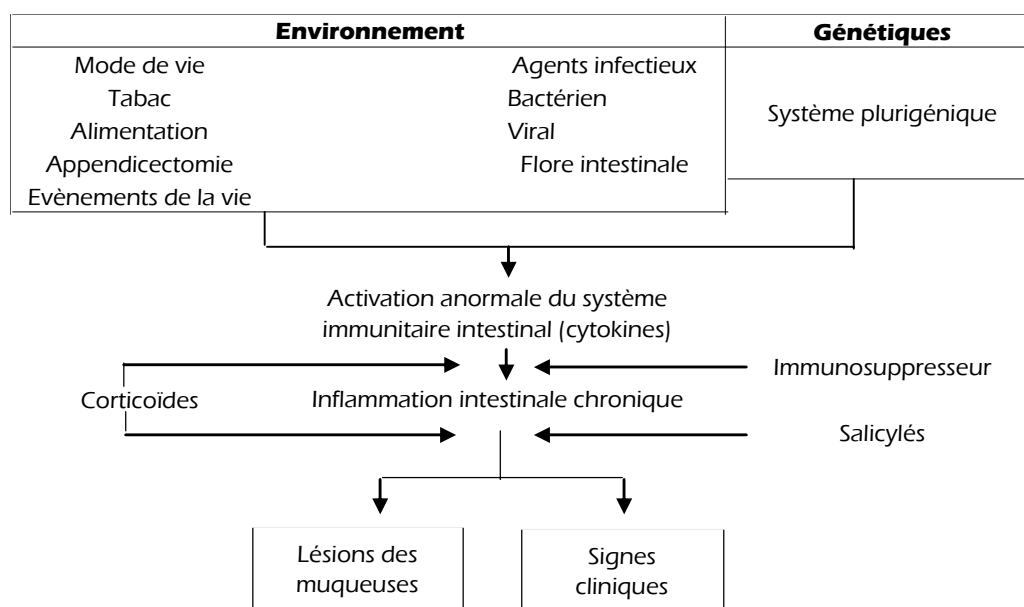
Mots-clés : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, physiopathologie, immunité.

INTRODUCTION

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) apparaissent comme des maladies multifactorielles impliquant des facteurs environnementaux sur un terrain génétiquement prédisposé. L'étiologie des MICI demeure actuellement inconnue. On sait que les lésions

intestinales sont la conséquence d'une activation non régulée du système immunitaire muqueux (1). En amont de cette activation, interviennent plusieurs facteurs environnementaux (mode de vie, agents infectieux...) et des facteurs génétiques susceptible (figure n°1), avec participation aux lésions initiales de phénomènes vasculaires (microthromboses mésentériques).

Figure 1 : Schéma général de la physiopathologie des MICI (J.F. COLOMBEL)



FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Leur intervention dans les MICI est argumentée par : l’histopathologie des lésions, la réponse thérapeutique aux agents immunosuppresseurs, l’existence de manifestations extradiigestives et les perturbations immunobiologiques (2).

En effet, les MICI sont caractérisées par une inflammation muqueuse médiée par une activation de l’immunité cellulaire et humorale (1). L’activation des cellules intestinales impliquées dans la réponse immunitaire entraîne :

1. Une augmentation de production des cytokines

qui régulent localement la réponse immunitaire, réactivent et recrutent de nouvelles cellules intestinales dans le processus inflammatoire. L’origine de cette activation pourrait être en rapport avec une anomalie du système immunitaire muqueux (1). Deux grands groupes de cytokines ont été individualisés (1, 2) :

a. Les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) et les cytokines anti inflammatoires (antagonistes du récepteur de l’IL-1 (IL-1Ra), IL-10, TGF β) (tableau 1). Cette balance peut être à l’origine de certains effets systémiques tels que la diminution de la synthèse de l’albumine et l’augmentation de synthèse des protéines inflammatoires.

b. Les cytokines immunorégulatrices jouent un rôle capital dans la balance susceptibilité/résistance aux agents infectieux, les mécanismes allergiques et la régulation des cytokines inflammatoire (1). Elles sont classées en deux profils : I et II (1, 3).

Tableau 1 : Balance entre médiateurs inflammatoires et anti-inflammatoires (29)

Cytokines inflammatoires	Cytokines anti-inflammatoires
IL-1, IL-6 TNFalpha	IL-1RA, TNF binding protein
IL-8, gro, MCAF	TGF- β
IL-2, IFN-a (T _{H1})	IL-4, IL-10 (T _{H2})
Tx A2, LTB ₄	PGE2, PGI ₂
Sub P, TSH	VIP, cortisol

2. Immunorégulation et inflammation

L’augmentation des cytokines inflammatoires joue un rôle capital dans le déclenchement dans l’initiation et la perpétuation de la réaction ou inflammatoire intestinale (figure 2). L’équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires (leurs inhibiteurs endogènes) serait perturbé au cours des MICI (1, 3, 4).

Les cytokines agissent sur les cellules cibles et se fixent sur les récepteurs spécifiques qui vont activer une cascade d’évènement intra cellulaires à l’origine de la transduction d’un signal du cytoplasme vers le noyau, capable d’activer la cellule (1, 3, 5, 6) (figures 2, 3 et 4).

Figure 2 : Immunité à médiation cellulaire et humorale au cours de MICI (25)

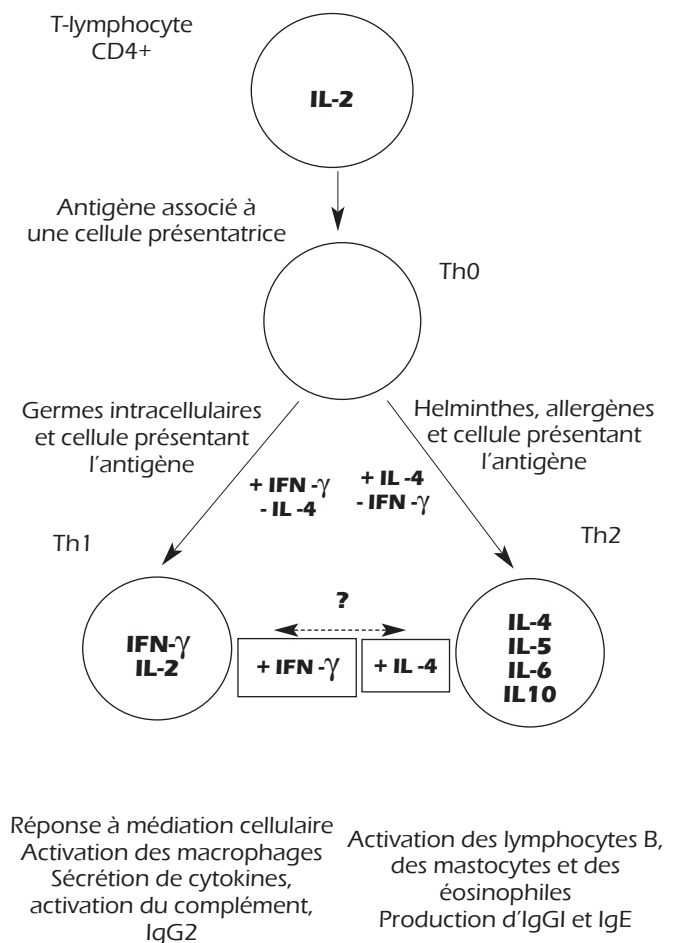


Figure n° 3 :

La transduction du signal induite par les cytokines est médiée essentiellement par des facteurs de transcription spécifiques associés aux récepteurs des cytokines (STAT et JAK), le complexe NF kB/IkB et les MAP kinases (6)

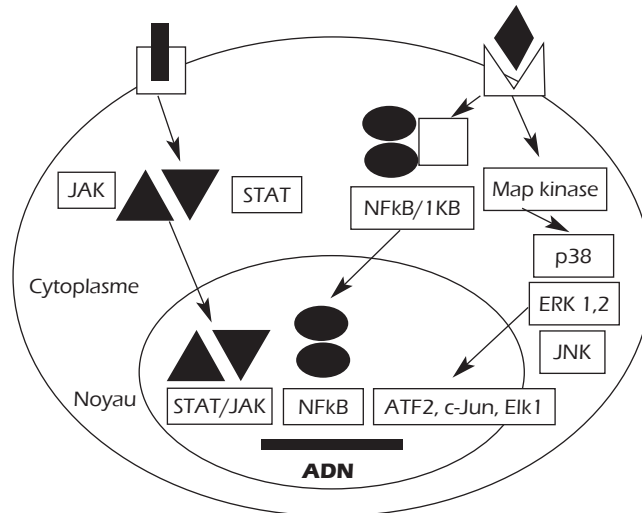
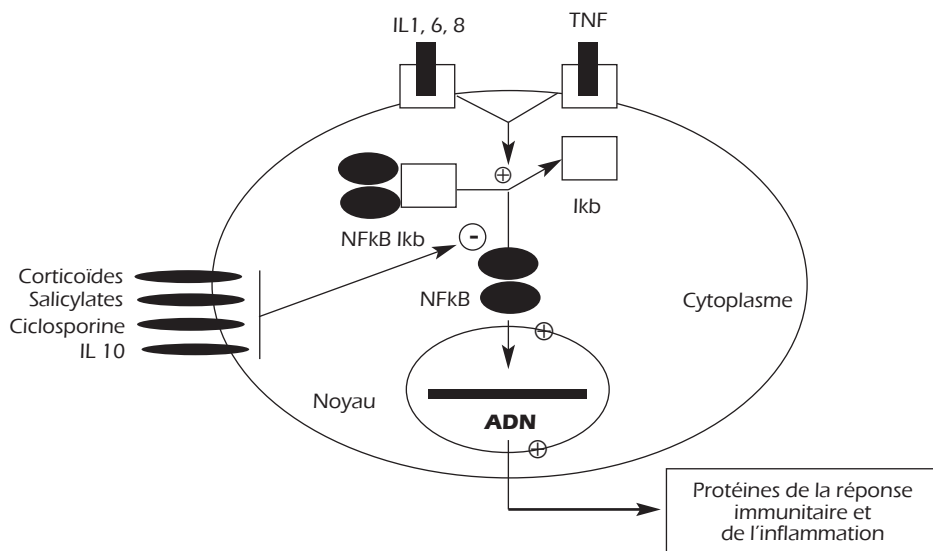


Figure 4 :

Les cytokines se fixent sur la cellule au niveau des récepteurs membranaires spécifiques qui vont transmettre un signal à la cellule par le complexe NF kB/IkB



Sur plusieurs études (5, 6, 7), les lésions intestinales de MICI sont associées à une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires et probablement à un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires (7). Cette anomalie de la balance cytokines inflammatoires/cytokines anti-inflammatoires n'existe pas dans la muqueuse saine

de malade ayant des MICI (7) ce qui suggère que cette anomalie est secondaire aux processus inflammatoires observés au cours de ces maladies (7).

3. Régulation des signaux de transduction

Une des voies de transduction au signal induite par cer-

taines cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-8 passe par la phosphorylation de protéines cytoplasmiques dont la mieux connue dépend du contexte I κ B/ β /NF κ B. Le facteur de transcription NF κ B est associé dans le cytoplasme à une protéine inhibitrice I κ B dont la phosphorylation dissocie le complexe I κ B/ β /NF κ B et la migration de NF κ B vers le noyau, permettant ainsi l'expression d'autres gènes, puis les protéines impliquées dans l'inflammation et les réactions immunitaires (3) (figures 1 et 2).

Un travail récent a mis en évidence l'absence d'augmentation de NF κ B et de I κ B dans la muqueuse colique des malades atteints d'une MICI comparée aux témoins (7). En revanche il existe une accumulation de NF κ B dans les extraits nucléaires de cellules muqueuses coliques de malades ayant une MICI (7). Ces résultats suggèrent que NF κ B pourrait être une nouvelle cible thérapeutique dans les MICI (6, 7).

4. Rôle des lymphocytes

Les principales études immunologiques dans les MICI ont mis en évidence le rôle important des lymphocytes T dans la physiopathologie de ces maladies (5). Ces lymphocytes sont activés et impliqués dans la régulation de la production de l'IgA par les lymphocytes B (5, 6).

Après activation des lymphocytes T, libération muqueuse de récepteur soluble de l'IL-2 (5) à partir de la lamina propria. Ceci suggère que l'activation des cellules du sang circulant est secondaire aux mécanismes inflammatoires intestinaux (5). Il a été démontré que l'activation des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale et le sang pourrait avoir un effet délétère important sur la muqueuse intestinale (8, 9).

Il a été démontré sur plusieurs travaux que les lymphocytes T sont activés dans les MICI et leur répertoire est spécifique d'un antigène (7).

5. Présentation de l'antigène

Une modification de certaines chaînes V β du récepteur du lymphocyte T est capable de se lier à des super antigènes chez certains malades atteints de MC (10, 11). Mais on ne sait pas si ceci est à l'origine des lésions inflammatoires ou si cela est secondaire à l'inflammation (5).

Et il semble, selon certaines études que la majorité des réponses immunitaires dans les MICI sont induites par

des antigènes non spécifiques tels que les bactéries de la flore intestinale (12). Ces études suggèrent l'existence d'une rupture de la tolérance, pour les cellules immunitaires dans les MICI (5).

Les cellules épithéliales intestinales dans les MICI peuvent présenter les antigènes et contribuent à l'activation des lymphocytes T par un mécanisme inconnu (5). L'implication de ces notions immunologiques dans la physiopathologie des MICI n'est pas encore clairement élucidée (5).

6. Rôle des chimiokines

Une augmentation des chimiokines (IL-8) au niveau de l'ARN, au niveau protéique et au niveau de la muqueuse colique inflammatoire des patients ayant une MICI a été notée (7). Cette augmentation est corrélée à l'importance de l'inflammation intestinale (13). Les principales sources d'IL sont les macrophages, les cellules épithéliales et les polynucléaires neutrophiles (7). Des travaux récents ont mis en évidence une augmentation de la synthèse des RANTES dans la MC et de l'exotoxine plus importante dans la RCH que dans la MC (14, 15). Ces résultats expliqueraient la nature pléiotrope des cellules qui constituent l'infiltration inflammatoire au cours des MICI.

7. Au total

La perturbation de l'équilibre entre cytokines inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires participe à la chronicité des mécanismes inflammatoires dans les MICI. L'expression de ces cytokines est régulée par des facteurs de transcription tels que NF κ B ou le système JAK-STAT. La cause de dysrégulation du système immunitaire dans les MICI est inconnue. Les interactions entre les bactéries luminales et les lymphocytes T ou les autres cellules de la réponse immunitaire jouent un rôle important dans la physiopathologie de la maladie. Les études génétiques par la caractérisation de gènes candidats devraient permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie.

8. Intérêts thérapeutiques

Ces études ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques plus ciblées intervenant soit directement sur les cytokines soit sur les protéines intervenant dans la transduction du signal (NF κ B). Chez l'animal, de nom-

breux travaux ont confirmé l'intérêt des cytokines anti inflammatoires (IL-10, TGF β , IL-Ra, AC anti TNF α) dans le traitement des colites expérimentales (16). Des traitements anti-inflammatoires délivrant des oligonucléotides antisens dans la muqueuse colique et bloquant la synthèse protéique du facteur de transcription NF κ B ont fait leur preuve chez la souris (16). Chez l'homme de nouveaux essais thérapeutiques sont en cours notamment les AC anti TNF α et l'IL-10 (7, 16). Les résultats préliminaires paraissent encourageants dans le traitement de la MC.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les arguments en faveur de l'existence de facteurs environnementaux sont basés sur des études épidémiologiques dites «écologiques» qui analysent les incidences et les prévalences de ces maladies dans l'espace et dans le temps (16).

Ainsi, la répartition géographique des malades fait que ces maladies soient plus fréquentes au nord qu'au sud (1, 17). Des foyers de MICI ont été décrits au nord de l'Ecosse et à Cardiff (2, 18). Certaines agrégations familiales de MC au niveau de la région Pas-de-Calais est en faveur d'une origine infectieuse (18). Ceci a été aussi évoqué chez les communautés asiatiques migrant en Angleterre (18). Les variations de l'incidence de ces maladies dans le temps seraient aussi en faveur de l'intervention de facteurs infectieux, en effet, l'incidence de la MC augmente avec le temps alors que l'incidence de la RCH est restée stable ainsi que le caractère saisonnier des poussées (17, 18).

1. Les facteurs infectieux

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux plaident en faveur de l'intervention d'agents infectieux ainsi que les tableaux cliniques et biologiques des MICI qui prêtent à confusion assez souvent avec les colites infectieuses et ce n'est que l'évolution chronique qui permet de dresser le diagnostic (2). Récemment, COLOMBEL a envisagé l'intervention de ces agents infectieux selon trois aspects (19) :

- Existence d'agents infectieux spécifiques persistants à l'origine probablement de la maladie,
- rôle transitoire d'agents infectieux non spécifiques,

initiant l'inflammation intestinale qui est entretenue par d'autres mécanismes,

- ceci, avec la participation de la flore endogène saprophyte du tube digestif.

2. Les agents infectieux spécifiques

a. Le *Mycobacterium paratuberculosis*

Ces mycobactéries ont été retrouvées de manière inconstante sur les tissus lésés de malades atteints de la MC, notamment sur des ganglions mésentériques ou sur la muqueuse intestinale et parfois chez les malades atteints de RCH (2, 17). Mais les traitements antibacillaires n'ont pas fait de preuve à cet égard ce qui laisse penser que probablement ces mycobactéries sont impliquées chez certains sous groupes de patients (16).

b. Le virus de la rougeole et l'hypothèse vasculaire

En Suède, récemment, plusieurs études épidémiologiques ont révélé que les infections périnatales en particulier virales sont particulièrement fréquentes chez les patients qui vont développer ultérieurement des MICI par rapport à la population générale (16). Et sur une cohorte de patients nés dans les trois mois suivant des épidémies de rougeole, une incidence élevée de MICI a été notée (16). Une étude récente contrôlée de WAKFIELD accuse le vaccin de la rougeole dans la survenue de MICI et met en évidence des lésions de vascularité granulomateuse sur des pièces opératoires de malades opérés pour MC (16). Selon cette étude, ces lésions seraient secondaires à une infection persistante par le virus de la rougeole identifié en ultra structure en immuno-histochimie et en hybridation in situ, ayant entraîné des complications endothéliales vasculaires.

c. *Listeria monocytogène*

Elle a été aussi incriminée récemment dans la survenue des lésions de MICI et a été mise en évidence chez 75 % de patients atteints de MICI (16), mais cette hypothèse devrait être confirmée.

3. Agents infectieux non spécifiques

Sur de nombreuses études, des infections intestinales,

respiratoires ou autres, virales ou bactériennes peuvent précéder la révélation de MICI ou des poussées. Il se peut que ces agents jouent un rôle déclenchant de l'inflammation intestinale et puis les autres facteurs physiopathologiques interviennent pour entretenir le processus inflammatoire, ceci pourrait être en rapport avec la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de ces agents microbiens (16, 17).

4. Flore endogène

La flore endogène aurait un rôle amplificateur du processus inflammatoire (2, 16). En fait, les germes de cette flore sont très importants dans la MC et la RCH (16) avec un phénomène de translocation bactérienne de la lumière intestinale vers les autres localisations (foie, rate, ganglion...). Certaines bactéries (klebsiellas et streptocoque) font augmenter chez le rat la perméabilité intestinale (2, 16). Ces bactéries peuvent jouer un rôle dans la domiciliation des cellules inflammatoires périphériques dans le tube digestif (16), ceci en faisant intervenir des molécules d'adhérence, en stimulant les lymphocytes T de la muqueuse intestinale (16). Ces lymphocytes T sont stimulés par des antigènes bactériens mais aussi par des «super antigènes» qui sont des protéines produites par de nombreux virus ou bactéries (2, 16).

Il faut dire aussi que la réponse immunitaire intestinale dépend aussi de l'hôte et c'est ce qui va déterminer si une bactérie serait pathogène ou non selon que l'hôte est susceptible ou résistant vis-à-vis de ces agents microbiens (16). Il a été démontré aussi que la flore bactérienne intestinale pourrait avoir un rôle déclenchant du processus inflammatoire (16).

Récemment, l'équipe de RUTGEERTS par ses travaux sur la récurrence endoscopique après chirurgie a montré en effet que cette récurrence survenait dans 73 % à un an et qu'elle pourrait être prévenue par une stomie d'amont qui va protéger l'anastomose du flux d'amont (22), ce qui confirme le rôle capital de la flore bactérienne dans la réactivation de la maladie.

A ce niveau, il paraît que le déclenchement de l'inflammation intestinale survient sur un terrain prédisposé engendrant une réponse anormale de l'hôte à des agents ubiquitaires de la flore intestinale (16).

5. Les facteurs non infectieux

Le tabac a une influence incontestable à la fois sur le déclenchement et sur l'expression évolutive des MICI. Cet effet paraît bénéfique sur la RCH et délétère sur la MC. L'effet bénéfique du tabac sur la RCH paraît être en rapport avec l'augmentation de l'épaisseur de la couche du mucus au niveau du côlon (2).

Par conséquent, la RCH du non-fumeur est moins grave que celle du non-fumeur et nécessite moins l'hospitalisations (1) et le recours moindre aux traitements corticoïdes (20) et les patients font moins de poussées (21).

L'effet négatif du tabac sur la MC serait en rapport avec des modifications vasculaires de la microcirculation intestinale vasculaires impliquant aussi des phénomènes immunitaires et inflammatoires (2). Le tabac paraît altérer la perméabilité intestinale au cours de la MC majorant ainsi son rôle nocif (2).

6. Les facteurs alimentaires

Des anticorps dirigés contre divers constituants alimentaires (protéines de lait de vache surtout) ont été retrouvés avec une fréquence et à des titres anormalement élevés dans le sérum de certains malades atteints de MICI (2). Plusieurs enquêtes alimentaires se sont avérées négatives, cependant, une alimentation riche en fibres diminuerait le risque de survenue de MC (2).

7. Facteurs psychiques

Il n'existe aucune relation entre facteurs psychiques ou événements de la vie d'une part et l'apparition ou l'aggravation des MICI d'autre part. Il est possible que le stress puisse déclencher les poussées de la maladie (2, 16, 23).

8. Anomalies intrinsèques de la muqueuse

En 1986, HOLLANDER et coll. rapportent que l'absorption intestinale du Polyéthylène Glycol 400 étaient doublée chez 11 malades atteints de MC et quiescentes (2, 16, 24). Chez 32 parents bien portants et en 1989, ils montrèrent que la perméabilité au Rhamnose et au Mannitol était normale alors que la perméabilité au Lactulose était augmentée chez les malades mais pas chez leurs parents (16, 24).

Ceci suggère qu'il existe un trouble primitif de la per-

méabilité intestinale associé à des troubles secondaires de la maladie (25). Des anomalies quantitatives et qualitatives du mucus ont été retrouvées au cours des MICI et des cancers coliques (26). Le rôle physiopathologique de cette dernière hypothèse reste à établir.

9. Médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation ne sont pas la cause primaire mais représentent une voie finale commune (25) et probablement le bras armé responsable de la majorité des lésions. Il serait question des métabolites

actifs de l'oxygène, du facteur activateur des plaquettes (PAF) et des Eicosanoïdes (25).

CONCLUSION

Chez des patients génétiquement prédisposés, des facteurs infectieux et des facteurs environnementaux interviennent pour provoquer des lésions inflammatoires intestinales chroniques en faisant intervenir plusieurs mécanismes inflammatoires et immunologiques (figures 5 et 6).

Figure 5 : Médiateurs de l'inflammation au cours de MICI

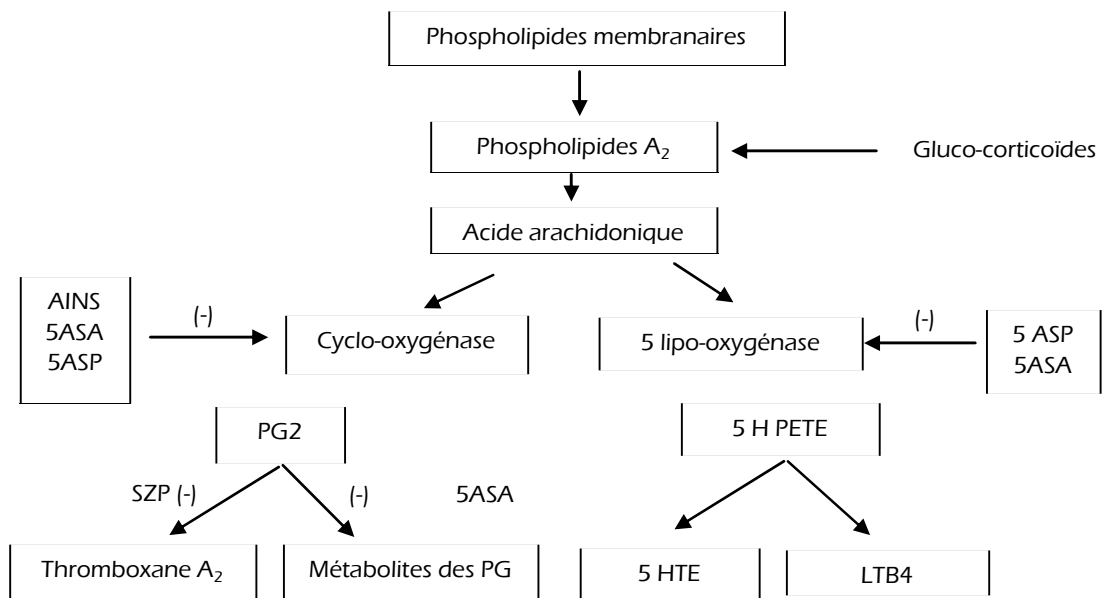
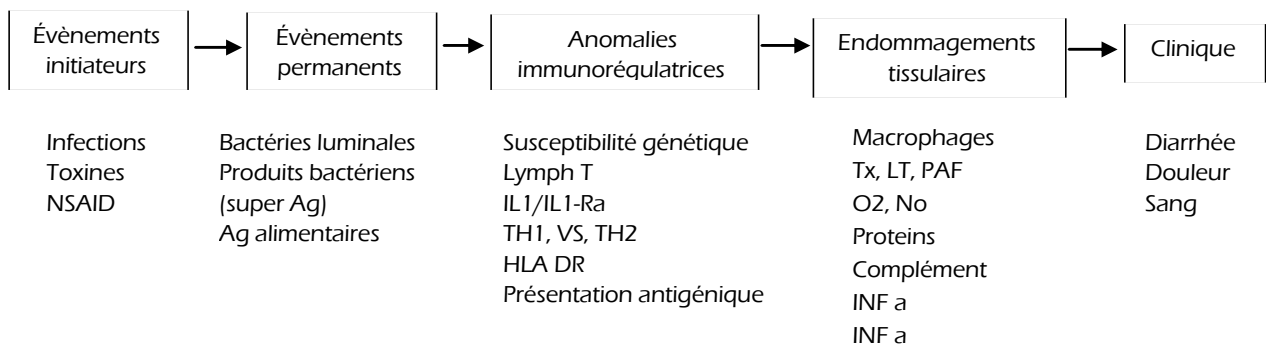


Figure 6 : Schéma physiopathologiques des différentes séries d'événement au cours des MICI (29)



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R. MODIGLIANI
Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin
John Libbey Eurotext, 2000, Paris.
- 2 - S. NADIR et coll.
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Espérance médicale, mai 1999, tome 6, n°50 ; 229-254.
- 3 - N. MAHMUD et coll.
Increased prevalence of met hylene tetrahydrofolate reductase C677 T variant in patients with inflammatory bowel disease, and its clinical implications. *Gut* 1999 ; 45 : 389-94.
- 4 - D. BELLAHSEN et coll.
Rectocolite hémorragique.
Editions techniques. *Encycl. Med. Chir (Paris-France), Gastro-entérologie*, 9059A10, 1991, 16 p.
- 5 - S. SHREIBER
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et immunité.
Hépatogastro. Vol. 6, hors série, mars 1999.
- 6 - P. DESREUMAUX et coll.
Cytokines, chimiokines et anticytokines dans les MICI.
Hépatogastro, vol. 6, hors série, mars 99.
- 7 - P. DESREUMAUX et coll.
Cytokines et anticytokines dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Gastro. Clin. Biol. 99, 23, B159-B168.
- 8 - B.R YACYSHYN.
Activated CA 19 + B cell lamina propria lymphocytes in ulcerative colitis.
Immunol. Cell. Biol. 1993 ; 71 : 265-74.
- 9 - B.R YACYSHYN et coll.
CD 45 RO expression on circulation CD 19 + B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability.
Gastroenterology 1995 ; 108 : 132-7.
- 10 - L. SHALON et coll.
Evidence for an altered T-cell receptor repertoire in Crohn's disease.
Auto-immunity 1994 ; 17 : 301-7.
- 11 - BACA-ESTARDA M.E. et coll.
Cytotoxic activity of V beta 8 + T cells in Crohn's disease : the role of bacterial suprantigens.
Clin. Exp. Immunol. 1995 ; 99 : 398-403.
- 12 - HOLTMEIR W. et coll.
The delta T-cell receptor repertoire in human colon and peripheral blood in oligoclonal irrespective of V region usage.
J. Clin. Invest. 1995 ; 96 : 1108-17.
- 13 - MACDERMOTT R.P. et coll.
The central role of chemokines (chemotactic cytokines) in the inflammatory bowel.
Diseases. 1998 ; 4 : 54-67.
- 14 - GRIMM L.C. et coll.
Chemokines in inflammatory bowel disease mucosa : expression of Rantes, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β and γ -lymphocytes, endothelial cells and granulomas.
Inflammatory bowel diseases 1996 ; 2 : 88-96.
- 15 - MAZZUCHELLI L.
Differential in situ expression of the genes encoding the chemokines MCP-1 and Rantes in human inflammatory bowel disease.
J. Pathol. 1996 ; 178 : 201-16.
- 16 - HUGOT J.P. et coll.
Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.
Nature 1996 ; 379 : 821-3.
- 17 - MODIGLIANI R.
Progrès en hépatogastroentérologie. Doin éditeur. Paris, 1988.
- 18 - MARTEAU P.
Maladies inflammatoires de l'intestin et grossesse.
Research clinical forums. Vol. 22 n°2, 2000 : 149-156.
- 19 - COLOMBEL J.F et coll.
Formes familiales et sporadiques des maladies inflammatoires intestinales : une même maladie.
Research and clinical forums. Vol. 22 n°2, 2000 : 13-20.
- 20 - HUGOT J.P. et coll.
Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16.
Nature 1996 ; 379 : 821-3.
- 21 - PARKES M. et coll.
Susceptibility loci in inflammatory bowel disease.
Lancet 1996 ; 348 : 1588.
- 22 - RUTGEERTS P. et coll.
Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery.
Gut 1984 ; 25 : 665-672.
- 23 - HUGOT J.P. et coll.
Etiology of the inflammatory bowel disease.
Int. J. Colrect. Dis. 1999 ; 14 : 2-9.
- 24 - COLOMBEL J.F. et coll.
Maladie de Crohn. *Editions techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris France), Gastro-entérologie*, 9-057-G-10, 1993, 15 p.
- 25 - DUCLOS B. et coll.
Physiopathologie et pathogénie des MICI.
Act. Med. Int. Gastroenterologie (11). Suppl. n°7, sept 1998 : 8-15.
- 26 - HUGOT J.
Epidémiologie et génétique des MICI
Act. Med. Int. Gastroenterologie (11). Suppl. n°7, sept 98 : 48.
- 27 - COFFIN B.
Signes cliniques des MICI. *Les maladies inflammatoires de l'intestin. Coll. pathologie science formation (John Libbey Eurotext, Paris 1998).*
- 28 - COLOMBEL J.F. et coll.
HLA class II gens and crohn's disease : different association in adults and children.
Gastroenterology 1995 ; 108 : A 800.
- 29 - BEHRENS R. et coll.
Crohn's disease in cystic fibrosis.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1989 ; 9 : 528-31.
- 30 - PARIENTE E.A.
Physiopathologie des MICI.
Rev. Prat. (Paris) ; 1991 ; 45 ; 5 : 397-401.