
m/s
médecine/sciences 1993 ; 9 : 851-2

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CRYPTOGÉNÉTIQUES DE L'INTESTIN

Robert Modigliani

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) recouvrent deux entités, la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. La première fut individualisée en 1859 et la seconde, en 1931. Elles sont caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin qui ne reconnaît actuellement aucune cause. Dans la rectocolite hémorragique, les lésions n'atteignent que le rectum et le côlon alors que la maladie de Crohn peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif avec une prédilection pour l'iléon, le côlon et l'anus.

Elles se manifestent cliniquement par des douleurs abdominales, de la diarrhée, des émissions glairo-sanglantes, de la fièvre, une dénutrition (avec retard staturo-pondéral chez l'enfant et l'adolescent). S'y associent souvent des symptômes traduisant une inflammation extradiigestive, articulaire, cutanée ou oculaire. Le diagnostic repose sur l'endoscopie, les biopsies iléo-coliques et la radiologie de l'intestin grêle. Le tableau clinique, endoscopique et anatomopathologique n'ayant aucune spécificité, il est nécessaire d'exclure toutes les autres affections susceptibles de donner un tableau analogue, mais reconnaissant une cause précise, curable.

Les MICI sont des maladies incurables. Frappant avec prédilection les adolescents et les adultes jeunes, elles évoluent par poussées successives, souvent émaillées de complications chirurgicales : 30 % des patients ayant une rectocolite hémorragique subissent une colectomie totale et

90 % de ceux ayant une maladie de Crohn sont opérés au moins une fois ; dans cette dernière affection, la rechute post-opératoire est pratiquement inévitable et mène parfois à des résections intestinales itératives, qui peuvent compromettre l'autonomie nutritionnelle des patients et les rendre tributaires d'une nutrition artificielle définitive. Enfin on sait que la rectocolite hémorragique prédispose au cancer du côlon ; la même chose vient d'être démontrée pour la maladie de Crohn.

Que sait-on de l'étiologie des MICI ? Fort peu de choses.

- L'inflammation se traduit par un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de macrophages et de mastocytes. Dans la rectocolite hémorragique, cet infiltrat est diffus, continu et limité à la muqueuse, alors qu'il prend une tendance nodulaire, discontinue et transpariétale dans la maladie de Crohn. Dans cette dernière affection, on retrouve, dans 30 à 60 % des cas, des granulomes tuberculoïdes faits de cellules épithélioïdes et géantes sans jamais de caséum. L'inventaire des médiateurs de l'inflammation [1] retrouve dans la muqueuse une production exagérée des métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes), de PAF (*platelet activating factor*) et de radicaux oxygénés réactifs. Un dépôt excessif de fraction du complément a aussi été retrouvé dans les vaisseaux de la sous-muqueuse intestinale. Il est clair cependant qu'aucun de ces phénomènes ne peut être considéré comme spécifique ni primitif.

ADRESSE

R. Modigliani : *professeur d'hépatogastro-entérologie, chef de service*. Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

TIRÉS A PART

R. Modigliani.

m/s n° 8-9 vol. 9, août-septembre 93

• Le système immunitaire sous-épithélial de l'intestin est en état d'hyperactivité, comme le décrivent R. P. Mac Dermott *et al.* (p. 853 de ce numéro). En témoignent notamment : (a) l'augmentation de la densité des lymphocytes B et T et des macrophages ; (b) la production accrue d'interleukine 1 et 6 et de TNF α par les macrophages ; (c) une activation des lymphocytes B et T avec production accrue d'interleukine 2 et expression exagérée d'antigènes d'activation (récepteur de la transferrine, récepteur de l'interleukine 2, antigène 4F2) ; (d) une augmentation considérable de la densité des plasmocytes à IgG et de la sécrétion de cette immunoglobuline. La cause de cette activation du système immunitaire sous-épithélial est inconnue : on ignore notamment s'il s'agit d'une réponse immunologique normale à un antigène inconnu, ou d'une réponse immunologique exagérée à des antigènes normaux, de la flore fécale par exemple. Elle n'a pas de caractère spécifique, des phénomènes analogues étant retrouvés dans les inflammations intestinales d'autres étiologies. Il faut enfin garder à l'esprit que l'essentiel de ces travaux immunologiques a été fait sur des pièces opératoires provenant le plus souvent de patients ayant des maladies anciennes, polytraitées et parvenues à un stade où il est fort difficile de faire la part de ce qui est primitif et de ce qui n'est que secondaire et non spécifique.

• Une anomalie première de l'épithélium intestinal, discutée par P. Gibson (p. 860 de ce numéro), n'a pas été démontrée.

• Les données les plus intéressantes concernent la génétique : des études sur des paires de jumeaux mono- et dizygotes, discutées par A. Cortot (p. 868 de ce numéro), suggèrent fortement qu'il y a une importante composante génétique dans la maladie de Crohn. En outre, il existe une agrégation familiale, 10 % environ des cas de MICI ayant au moins un deuxième cas dans la famille. Toutefois, l'analyse des arbres généalogiques de ces familles ne permet pas de conclure à un mode de transmission génétique univoque. La constitution de banques d'ADN à partir de ces

cas familiaux est en cours et devrait permettre de mieux approcher la susceptibilité génétique aux MICI.

• La recherche de facteurs d'environnement est venue compléter celle des facteurs génétiques. A côté de ceux que suggèrent les travaux épidémiologiques passés en revue par A. Cortot (p. 868 de ce numéro), certains faits suggèrent l'implication de bactéries dans la pathogénie des MICI. Ainsi P. Rutgeerts a démontré que : (a) après résection chirurgicale de toutes les lésions macroscopiques de la maladie de Crohn, une récurrence survenait sur l'anastomose et à son voisinage immédiat dans 70 % des cas au cours de la première année post-opératoire [2] ; (b) toutefois, si l'anastomose était protégée du flux fécal par une stomie d'amont, elle restait indemne de lésions ; (c) la récurrence apparaît, en revanche, peu après le rétablissement du circuit normal permettant au flux fécal de baigner à nouveau la région anastomotique [3]. On ignore encore ce qui dans le flux fécal est responsable de la réactivation de la maladie, mais la flore bactérienne est indubitablement un candidat sérieux.

• La fréquence des granulomes tuberculoïdes dans la maladie de Crohn et l'existence d'une affection semblable chez les ruminants due à *Mycobacterium paratuberculosis* a fait évoquer une origine mycobactérienne à cette affection. Malheureusement, ni les recherches microbiologiques (qui ont utilisé récemment la méthode de réaction de polymérisation en chaîne) ni les essais thérapeutiques avec des antibiotiques antituberculeux n'ont réussi à emporter la conviction. Il serait d'ailleurs surprenant qu'une infection à mycobactéries réponde si favorablement aux traitements corticoïde et immunosuppresseur.

Le traitement des MICI (voir l'article de M. Lemann, p. 875 de ce numéro) : les nombreux travaux de recherche fondamentale n'ont pas permis à ce jour de véritable percée dans la thérapeutique des MICI, qui n'a pas évolué de façon radicale dans les deux dernières décennies. La Salazopyrine[®], les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont utilisés depuis les années 1940, 1950 et 1970 respectivement. Il n'ont qu'un effet

purement suspensif sur l'évolution des MICI. L'apparition, dans les années 1980, de nouveaux salicylés, dérivés de la Salazopyrine[®], provient de la recherche pharmacologique et représente plus un progrès en matière de tolérance que d'efficacité. Des inhibiteurs de la lipoxigénase sont en cours d'expérimentation, mais les premiers résultats sont peu encourageants [4]. En définitive, le plus important progrès est venu de l'ingéniosité des chirurgiens, qui ont réussi, grâce à l'anastomose iléo-anale, à éviter l'iléostomie définitive aux patients opérés d'une rectocolite hémorragique.

Il apparaît donc clairement que seule la recherche, clinique et surtout fondamentale, permettra de progresser dans la compréhension et le traitement de ces affections invalidantes. Notons à cet égard la faiblesse de la position de la France, où il n'existe qu'un groupe de recherche clinique (le Groupe d'études thérapeutiques sur les affections inflammatoires digestives, le GETAID) et un programme épidémiologique (EPIMAD). Il n'y a en France, à ce jour, aucune équipe de recherche fondamentale se consacrant aux MICI, ce qui contraste avec la recherche très active qui se fait ailleurs en Europe et en Amérique du Nord. Il suffit, pour s'en convaincre, de constater la représentation quasi nulle des références françaises dans la bibliographie des articles de ce numéro de *médecine/sciences* ■

RÉFÉRENCES

1. Lauritsen K, Laursen LS, Bukhave K, Rask-Madsen J. Inflammatory intermediaries in inflammatory bowel disease. *Int J Colorect Dis* 1989 ; 4 : 75-90.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 956-63.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, *et al.* Effects of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991 ; 338 : 771-4.
4. Stenson WF, Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J, Jacobsen O, Naesdal J, *et al.* A clinical trial of Zileuton, a specific inhibitor of 5-lipoxygenase, in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : A253.