

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : ENTRE SOUFFRANCE ET TABOU

Souvent dissimulées par les malades, parfois encore ignorées par la médecine de ville, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin étaient, encore récemment, difficilement prises en charge. Heureusement, l'arrivée de nouveaux médicaments grâce au développement de la recherche redonne de nouveau l'espoir.



**Dossier parrainé par le
Pr Jean-Pierre Hugot,**

pédiatre gastro-entérologue, directeur de l'unité Inserm 843 « Inflammation intestinale pathologique chez l'enfant », rattachée à l'université Paris-VII et à l'hôpital Robert-Debré.



1 personne sur 1 000 serait concernée par la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique (RCH).

Douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, envies répétées d'aller aux toilettes, ballonnements, gaz, fatigue générale... Ces symptômes, lorsqu'ils sont passagers, font partie des petits désagréments que nous ressentons tous de temps en temps. Mais lorsqu'ils font partie intégrante du quotidien, ils altèrent considérablement la qualité de vie. Les patients concernés sont atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI (prononcer [miki]). Ces maladies invalidantes peuvent avoir des conséquences importantes sur l'état général. Plus ou moins liées à notre mode de vie occidental, ces MICI sont de plus en plus étudiées par les chercheurs. Leur origine est mal connue. On suppose actuellement qu'elles traduisent une réponse anormale des défenses immunitaires de l'intestin vis-à-vis des composants de la flore bactérienne, survenant chez des individus génétiquement prédisposés. À cause de *l'inflammation chronique* et des mécanismes immunitaires qu'elles mettent en jeu, les MICI s'apparentent à d'autres maux modernes, en apparence très éloignés, comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou la sclérose en plaques. Elles bénéficient, comme ces dernières, des récentes avancées dans le domaine de la biothérapie. ●●

Inflammation : la réaction inflammatoire est l'un des modes de réponse les plus fréquents de l'organisme face à une agression qui peut être infectieuse (bactérienne, virale, parasitaire), tumorale, liée à une maladie auto-immune, à un traumatisme physique, etc. Elle se traduit par des symptômes qui peuvent être variables : douleurs, rougeur, tuméfaction, etc.

Inflammation chronique : inflammation de durée prolongée, due à la persistance du ou des facteurs d'agression. Elle peut suivre l'inflammation aiguë ou débiter de façon insidieuse sous forme d'une réponse de faible intensité, souvent asymptomatique. L'agent agresseur persiste soit parce qu'il ne peut être détruit, soit parce que le système immunitaire se dérègle (maladie auto-immune chronique).



Radiographie de l'abdomen d'un patient atteint de rectocolite hémorragique. L'inflammation est révélée par l'aspect anormal de la muqueuse à gauche (couleur foncée).

Enquête sur une épidémiologie variable

« Depuis 1988, dans le nord-ouest de la France, l'incidence de la maladie de Crohn a explosé chez les moins de 20 ans. Depuis 2000, elle est en moyenne autour de 7 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants pour l'ensemble de la population, toutes classes d'âge confondues, mais atteint 11 personnes sur 100 000 chez les moins de 20 ans. Dans le cas de la rectocolite hémorragique, la fréquence de la maladie est plus stable, autour de 4 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants », décrit le Dr Corinne Gower-Rousseau, gastro-entérologue et épidémiologiste au CHRU de Lille. Si une prédisposition génétique a clairement été identifiée, la part des facteurs de risque environnementaux, en dehors du tabac, est plus floue. « Le mode de vie occidental est clairement impliqué, mais on ne sait si c'est l'alimentation et "son occidentalisation", la pollution, l'exposition à certaines infections durant l'enfance ou au contraire une hygiène trop importante qui modifierait la réponse immunitaire... Les hypothèses sont très nombreuses », déclare la chercheuse.

Le système digestif

Il assure la digestion des aliments pour en extraire les **nutriments**, puis permettre l'évacuation des déchets.

1. Digestion

Bouche

Première transformation mécanique (mâchage) et chimique (salive) des aliments.

Œsophage

Estomac

Milieu très acide (pH=2) et théoriquement stérile.

Grâce aux muscles et aux sucs gastriques (acides), le bol alimentaire (aliments mâchés, mêlés de salive, prêts à être digérés) est transformé en matière plus ou moins liquide.

Foie et pancréas

Ces deux organes assistent la digestion. Le foie favorise la solubilisation puis l'absorption des lipides. La bile qu'il produit tamponne l'acidité gastrique. Le pancréas sécrète quant à lui des fluides (sucs pancréatiques) dans le duodénum.

Duodénum

Il reçoit les sécrétions, telles la bile et les sucs pancréatiques, qui dégradent des molécules complexes (protéines, lipides, sucres) en éléments plus petits capables d'être absorbés par l'intestin grêle.

Nutriments : éléments nutritifs, composés organiques et minéraux, issus de la digestion des aliments.

2. Absorption

Intestin grêle

Milieu peu acide (pH=6), flore développée.

À travers la paroi intestinale, les nutriments (issus de la digestion des aliments) passent progressivement dans le sang.

3. Gestion des déchets

Gros intestin, ou côlon

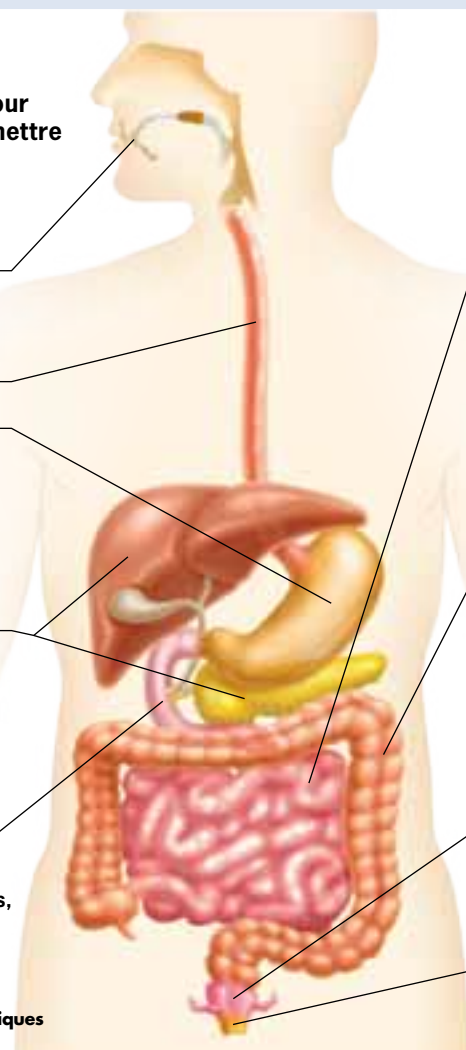
Milieu peu basique (pH=8), flore très importante.

Les bactéries dégradent les nutriments non absorbés, en particulier les fibres alimentaires. L'eau et certains sels minéraux dissous dans l'eau sont réabsorbés, contribuant à la formation de matières fécales solides.

Rectum

Partie terminale du côlon impliquée dans les mécanismes de l'émission de la selle (défécation).

Anus



Illustrations : Sylvie Dessert

... Une paroi digestive dégradée

Parmi les deux principales maladies inflammatoires chroniques de l'intestin figurent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) qui concerneraient une personne sur 1000 en France.

« Elles se caractérisent par des zones d'inflammation chronique de la paroi digestive. Des phases d'activité d'intensité variable, appelées poussées, alternent avec des périodes de rémission », décrit le Pr Franck Carbonnel, de l'hôpital Bicêtre (Val-de-Marne). Les MICI peuvent être diagnostiquées à tout âge de la vie mais on constate un pic d'incidence entre 20 et 30 ans (voir encadré ci-contre). Schématiquement, on considère qu'un tiers des malades a des poussées modestes, un tiers a des poussées

un peu plus importantes et le dernier tiers ne connaît jamais de rémission. C'est chez les adolescents que l'on retrouve les formes les plus sévères et les plus évolutives. Dans ce cas, le retentissement sur la croissance est important.

« Dans la maladie de Crohn, n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, peut être touché. Mais le plus souvent il s'agit de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon (voir schéma ci-dessus). Les lésions inflammatoires sont profondes et peuvent être à l'origine d'occlusion ou de perforation, explique le Pr Carbonnel. Dans le cas de la rectocolite hémorragique, les lésions sont plus superficielles et exclusivement situées au niveau du côlon et du rectum. Elles provoquent des hémorragies, d'où la présence de sang dans les selles. »

•••



Consultation au service hépato-gastro-entérologie à l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Le professeur montre les résultats de son endoscopie à la patiente.

●●● Dans la maladie de Crohn, les symptômes diffèrent selon la localisation des lésions. « Ils peuvent être très différents d'un malade à l'autre, précise le Pr Jacques Cosnes, de l'hôpital Saint-Antoine (Paris). Douleurs abdominales, diarrhée avec ou sans émission de sang, atteinte de la région anale (fissure, abcès). Une altération de l'état général accompagne souvent les poussées : fatigue, manque d'appétit, amaigrissement, fièvre. Parfois certaines poussées s'accompagnent de manifestations extra-intestinales : articulaires

(arthrites), cutanées ou oculaires. Cela concerne environ un tiers des malades au moins une fois au cours de l'évolution de la maladie. »

Évolution et facteurs de risque : l'incertitude

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques (examens sanguins, *coloscopie*, radiographie...). Dans certains cas, malgré la pratique d'examens complémentaires, le diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et la RCH ne peut être posé lors de la première poussée. C'est l'évolution des symptômes qui permet alors de trancher. Or l'évolution est imprévisible et ce n'est qu'au fil du temps qu'on peut distinguer les patients dont les poussées sont espacées de ceux dont les poussées sont plus rapprochées.

« La génétique joue un rôle important dans l'apparition des MICI, même si ce ne sont pas des maladies héréditaires au sens classique du terme », explique le Pr Carbonnel. Les études génétiques ont mis au jour de nombreux gènes de susceptibilité. Elles ont d'ailleurs permis de mieux comprendre les voies immunitaires et inflammatoires impliquées dans ces maladies. Du côté des facteurs de risque environnementaux (voir encadré p. 14), les pistes sont nombreuses et se précisent grâce aux travaux de recherche en épidémiologie. Une certitude pour l'instant, le rôle du tabac : alors qu'il est clairement un facteur de risque dans la maladie de Crohn, étrangement, il joue un rôle protecteur contre la RCH.

Coloscopie : examen pratiqué sous anesthésie générale qui consiste à introduire, par l'anus, un tube fin et souple muni d'un système optique, afin d'examiner les parois internes du côlon.

La colopathie fonctionnelle enfin reconnue

Colite spasmodique, syndrome de l'intestin irritable... Au fil des ans, différents noms se sont succédé pour cette maladie en mal de reconnaissance. Pourtant les symptômes sont bien réels : douleurs digestives chroniques avec modifications du transit (diarrhée et/ou constipation) souvent responsables d'une altération de la qualité de vie. « Chez deux patients sur trois, on retrouve une *hypersensibilité viscérale*. Des phénomènes de micro-inflammation (petites inflammations très localisées) et un déséquilibre de la flore digestive sont aussi impliqués, ainsi que des anomalies dans l'intégration des messages douloureux au niveau de la moelle épinière ou du cerveau », explique le Pr Sabaté, gastro-entérologue à l'hôpital Louis-Mourier (Colombes). En France, la recherche sur cette maladie se développe. Si les traitements et/ou les mesures hygiéno-diététiques ne guérissent pas la maladie, ils en diminuent les symptômes.

Hypersensibilité viscérale : perception exagérée de l'activité des intestins, avec d'intenses douleurs.



Chirurgie digestive. Ablation du côlon sigmoïde (colectomie) sous cœlioscopie.

B. BOISSONNET/BSIP

Des traitements en pleine évolution

Aujourd'hui, rien ne permet de guérir les MICI, mais il existe différents moyens de traiter les symptômes et d'améliorer la qualité de vie. « *La méthode classique pour la maladie de Crohn consiste à prescrire d'abord des corticoïdes (anti-inflammatoires puissants) lors des poussées. Si cela n'est pas efficace ou si un traitement de fond est nécessaire, on opte pour différents immunosuppresseurs* », décrit le Pr Jean-Frédéric Colombel, du CHRU de Lille (Nord). Disponibles depuis une dizaine d'années, « *les biothérapies sont données le plus souvent en 3^e intention pour diminuer l'inflammation* ». Une intervention chirurgicale est parfois nécessaire, pour supprimer une partie de l'intestin lorsqu'une complication survient ou que la maladie ne répond plus au traitement. ●●●

Immunosuppresseur : se dit d'un traitement qui supprime les défenses naturelles de l'organisme.

Biothérapie : approche basée sur l'utilisation de molécules du vivant, de cellules voire de tissus, à des fins thérapeutiques. Dans le cas des MICI, il s'agit d'anticorps créés par génie génétique.

Interview

Pr Jean-Frédéric Colombel,

GASTRO-ENTÉROLOGUE
AU CHRU DE LILLE



Quelles sont les stratégies thérapeutiques actuelles ?

Nous proposons d'abord aux malades des molécules moins puissantes mais qui comportent moins d'effets indésirables sévères puis, s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes, nous nous orientons graduellement vers des médicaments plus puissants comme les biothérapies. De nombreuses études visent à en découvrir de nouvelles. Depuis quelques années, nous travaillons sur d'autres tactiques qui consistent à administrer dès le départ le médicament le plus puissant et à passer ensuite à des doses réduites et/ou à un médicament moins puissant. L'objectif est d'éviter des lésions irréversibles au niveau de la paroi intestinale et de réduire les actes chirurgicaux.

Les MICI sont-elles comparables à d'autres maladies inflammatoires chroniques ?

Les MICI sont par définition inflammatoires et chroniques, c'est aussi le cas de la polyarthrite rhumatoïde, qui attaque peu à peu les articulations, ou du psoriasis qui est à l'origine de lésions de la peau. Autres points

communs de toutes ces maladies, elles mettent en jeu des perturbations du système immunitaire. Ainsi, nous suivons de près les recherches dans le domaine de la rhumatologie ou de la dermatologie. Par ailleurs, dans ces trois domaines se pose la question de la prise de médicaments tout au long de la vie, et donc des risques associés : effets secondaires, phénomènes de résistance...

Pourquoi la France est-elle en pointe dans ce domaine ?

Il y a une vingtaine d'années a été fondé le Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Il rassemble aujourd'hui un très grand nombre de chercheurs de différentes générations qui mènent activement plusieurs essais cliniques, et ce avec le souci de rester indépendants par rapport à l'industrie pharmaceutique. Les chercheurs étrangers saluent le dynamisme et l'expertise du GETAID.

Pour en savoir plus
Le site du GETAID :
www.getaid.org

Un véritable écosystème digestif

Chacun d'entre nous héberge, dans son intestin, des milliers de milliards de bactéries ! Sans elles, impossible de digérer correctement ou d'entretenir de bonnes défenses immunitaires.



DAVID M. PHILLIPS/BSIP

Vue en coupe de la muqueuse digestive (marron), des villosités (vert) et des bactéries (jaune) dans le tube digestif.

DE QUOI EST COMPOSÉE LA FLORE DIGESTIVE ?

Elle comporte cent mille milliards de bactéries, dix fois plus que le nombre de cellules de notre corps ! On dénombre un millier d'espèces différentes. Dans l'estomac, il n'y a que très peu de bactéries, car le milieu est bien trop acide (pH=2). Puis, à mesure que le pH se « normalise » et que le transit intestinal ralentit, on trouve plus de bactéries. On en retrouve un peu dans l'intestin grêle : parfois il peut y avoir une colonisation excessive d'où des symptômes digestifs. Mais, la flore est surtout importante dans le côlon et atteint son pic à la fin du tube digestif et dans la matière fécale.

QUEL RÔLE A-T-ELLE ?

- **Digestion** : en dégradant les protéines, lipides et fibres que notre corps est incapable de digérer, la flore nous permet de récupérer de l'énergie ainsi que des nutriments et vitamines essentiels. Mais c'est aussi elle qui, à travers la fermentation, produit des substances volatiles et donc, provoque gaz et ballonnements.

- **Protection** : cette flore empêche les bactéries pathogènes de se développer ;

elle stimule et entretient régulièrement le système immunitaire de la muqueuse digestive (voir illustration ci-contre).

- **Maturation** : la présence de la flore est essentielle à la maturation des tissus qui composent l'intestin, allant des villosités intestinales (voir illustration) en contact avec la lumière jusqu'aux vaisseaux et capillaires sous-jacents.

- **Synthèse** : la flore intestinale est source de plusieurs vitamines importantes pour l'organisme comme la vitamine K qui sert à la coagulation.

EST-ELLE SPÉCIFIQUE DE CHAQUE INDIVIDU ?

La flore intestinale permet aussi de différencier les individus. De même qu'il

existe des groupes sanguins, il existerait trois groupes d'individus distincts par leur flore intestinale, selon la nature des bactéries contenues dans leur tube digestif mais aussi de leur patrimoine génétique. On parle ainsi de trois signatures bactériennes intestinales. Ces recherches ouvrent la voie à de nombreuses perspectives d'applications dans le domaine de la nutrition et de la thérapie du diabète ou de l'obésité.

EST-ELLE IMPLIQUÉE DANS CERTAINES MALADIES ?

Dans l'obésité et certaines pathologies comme les MICI, des recherches ont montré que la flore bactérienne des malades est différente de celles de personnes saines. Mais pour l'instant rien ne permet de dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie. Une étude récente chez la souris a même montré un lien entre l'état de la flore digestive et la réponse au stress, là aussi sans savoir si cet état est la cause ou la conséquence du stress.

COMMENT INFLUER SUR CETTE FLORE ?

- **Les aliments et habitudes alimentaires** ont une influence sur la composition de la flore intestinale (car notre alimentation apporte des

●●● Pour la rectocolite hémorragique, les anti-inflammatoires de première intention sont les aminosalicylés. « Ensuite la pyramide est la même : une ascension thérapeutique avec des corticoïdes puis des immunosuppresseurs, si besoin ». On est parfois amené à proposer aux malades une intervention chirurgicale qui consiste à enlever tout le côlon et le rectum. Cette intervention guérit en théorie la maladie mais n'est pas sans conséquence sur la qualité de vie (risque d'incontinence anale et de baisse de fertilité chez les femmes). D'autres stra-

tégies thérapeutiques sont apparues récemment (voir encadré p. 17).

Peu développées jusqu'à il y a quelques années, la recherche autour des MICI s'amplifie, en lien avec celle menée sur d'autres maladies inflammatoires. Le développement de nouvelles biothérapies, une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires et inflammatoires en jeu, l'identification de facteurs de risque environnementaux majeurs... Les enjeux sont nombreux tant pour les scientifiques que pour les malades. ■

bactéries) mais aussi et surtout sur la fonction de cette flore (par exemple, en mangeant des fibres, on nourrit la flore bactérienne et on facilite la fonction digestive).

- **Les prébiotiques** sont « bons »

pour la flore. Ce sont des substances présentes dans l'alimentation qui favorisent le développement de certains groupes de bactéries de la flore digestive.

- **Les probiotiques** sont des micro-organismes vivants apportés naturellement ou artificiellement. On les trouve notamment dans certains produits laitiers fermentés.

Ils pourraient avoir des effets bénéfiques sur notre organisme.

De nombreuses recherches sont en cours pour déterminer l'intérêt des prébiotiques et des probiotiques dans la prise en charge des maladies digestives.

LA BACTÉRIE E. COLI EST-ELLE DANGEREUSE ?

Cette année, *Escherichia coli* aura beaucoup fait parler d'elle ! En réalité, sa dangerosité dépend de la souche : certaines sont inoffensives et représentent même des bactéries très courantes dans le système digestif des mammifères, c'est pourquoi on les retrouve très souvent dans les matières fécales. D'autres souches sont extrêmement pathogènes, voire mortelles, et sont à l'origine de diverses infections des systèmes urinaire ou digestif, de méningites ou de septicémies.

Muqueuse digestive : couche de cellules qui tapisse le tube digestif.

Anticorps anti-transglutaminase : protéine présente dans le sang et utilisée par le système immunitaire pour neutraliser la transglutaminase, enzyme normalement impliquée dans le remodelage tissulaire. L'anticorps anti-transglutaminase est le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie cœliaque.

Aminosalicylés : médicament anti-inflammatoire agissant directement sur les muqueuses de l'intestin et du côlon.

Corticoïdes : médicaments ayant une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Gluten, le nouvel ennemi public n°1 ?



VOISIN/PHANIE

Les régimes sans gluten sont à la mode. Comme le gluten est présent dans la plupart des céréales, s'en priver revient à se priver de pain, de pâtes, de gâteaux, de semoule ainsi que des plats industriels qui contiennent très souvent de la farine. Les produits sans gluten sont de plus en plus nombreux sur les rayons des supermarchés. Mais à qui s'adressent-ils ? « *L'intolérance au gluten, appelée aussi maladie cœliaque, concernerait environ 1 % de la population, mais seuls 10 à 20 % des malades ressentent des symptômes : diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales, anémie, carences nutritives... L'intensité de ces symptômes est très variable d'un malade à l'autre* », décrit le Pr Christophe Cellier de l'Hôpital européen Georges-Pompidou, à Paris. En l'absence de traitement efficace, l'éviction complète du gluten est la seule mesure thérapeutique. Pour toute autre personne non atteinte par la maladie, supprimer le gluten de l'alimentation ne sert absolument à rien !

« *L'intolérance au gluten est une maladie auto-immune : le propre système immunitaire du malade produit une inflammation chronique qui détruit les entérocytes, les cellules de l'intestin grêle en charge de l'absorption des nutriments et de leur passage dans la circulation sanguine, d'où des problèmes de malabsorption. Le diagnostic repose sur l'identification dans le sang d'anticorps anti-transglutaminase et de lésions intestinales* », explique le Pr Cellier. Il existe des facteurs de prédisposition génétique et de nombreuses hypothèses quant à des facteurs environnementaux potentiels autres que le gluten (infections virales durant l'enfance, régimes alimentaires liés au mode de vie occidental, dérèglement de la flore digestive...).

DIAGNOSTIC

- En cas de symptômes digestifs récurrents de type douleurs abdominales, diarrhée ou constipation chronique, présence de sang dans les selles, amaigrissement inexpliqué, fatigue persistante..., il faut en parler à votre médecin traitant ! Il pourra vous prescrire des examens et vous proposer une prise en charge thérapeutique.
- Le diagnostic des différentes maladies inflammatoires chroniques de l'intestin repose sur quelques examens simples, notamment une prise de sang pour la recherche de marqueurs de l'inflammation. Si nécessaire une coloscopie avec biopsies, pour la détection et l'analyse de lésions digestives, pourra vous être proposée. Lorsqu'on suspecte une maladie cœliaque, on effectuera une détection d'*anticorps anti-transglutaminase* caractéristiques de cette maladie.

Anticorps anti-transglutaminase : protéine présente dans le sang et utilisée par le système immunitaire pour neutraliser la transglutaminase, enzyme normalement impliquée dans le remodelage tissulaire. L'anticorps anti-transglutaminase est le marqueur le plus spécifique du diagnostic de la maladie cœliaque.

À LIRE

- **Guides de la Haute Autorité de santé**
 - Guide patient « Vivre avec une maladie de Crohn »
 - Guide patient « Vivre avec une rectocolite hémorragique »
- Site : www.has-sante.fr



S'ENTRAIDER

- **MICI :**
L'Association François Aupetit (AFA) est une organisation française qui se consacre entièrement au soutien de la recherche sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elle a notamment publié le guide patient « Maman, papa, ma MICI et moi ».
Site : www.afa.asso.fr ou www.vaincrelesmici.fr
MICI Info : 0 811 091 623
La maison des MICI
78, quai de Jemmapes, 75010 Paris
- **Maladie cœliaque :**
L'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG) compte environ 6 500 membres. Elle travaille en étroite collaboration avec le GERMIC (Groupe d'étude et de recherche sur la maladie cœliaque).
Site : www.afdiag.fr
AFDIAG
15, rue d'Hauteville, 75010 Paris
Tél. : 01 56 08 08 22
- **Colopathie fonctionnelle :**
L'APSSII est une association de patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable (SII, aussi appelé colopathie fonctionnelle). Elle a pour but d'informer sur la maladie, de promouvoir la recherche, et de permettre aux patients de sortir de l'isolement.
Site : www.apssii.org
APSSII - Secrétariat du P. Sabaté
Service d'hépatogastroentérologie
Hôpital Louis-Mourier
178, rue des Renouillers, 92700 Colombes

