



Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Une énigme scientifique...

L'inflammation chronique du tube digestif qui caractérise les MICI semble être la conséquence d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de composants de la flore intestinale chez des sujets génétiquement prédisposés, sous l'influence de facteurs environnementaux.

Une susceptibilité génétique,

Cette susceptibilité a été suggérée depuis de nombreuses années devant la présence d'un nombre élevé de malades dans certaines ethnies, devant des associations rares avec des maladies génétiques et surtout par l'observation de cas familiaux (où la similitude dans la présentation de la maladie est souvent de règle) et la concordance pour ces maladies dans les couples de jumeaux.

Depuis 2001, où le premier gène de susceptibilité à la maladie a été identifié (NOD2/CARD15 sur le chromosome 16), près d'une centaine d'autres gènes ont été mis en évidence. En tenant compte de la fréquence de ces maladies, le risque absolu pour des parents du 1^{er} degré (père, mère, frère-sœur, enfant) de contracter la maladie est de l'ordre de 1% (versus 0,1% dans la population générale) montant jusqu'à 6% si plusieurs membres de la fratrie sont atteints. Néanmoins, il n'y a à ce jour aucune indication à effectuer une enquête génétique. Les parents de sujets atteints de maladie de Crohn peuvent être prévenus du faible surrisque qu'ils courent afin d'éviter de fumer (le tabac est le seul facteur de risque clairement identifié) et de consulter précocement en cas de symptômes digestifs évocateurs.

Le rôle de ces gènes à risque, leurs interactions et les conséquences de leurs mutations font l'objet d'intenses recherches mais leur poids dans la physiopathologie des MICI reste modeste et jamais les MICI ne sont des maladies héréditaires.

Une dysrégulation du système immunitaire,

Celle-ci est caractérisée par des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique :

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense non spécifique et immédiate de l'organisme. Toute une cascade de mécanismes entre en jeu associant une augmentation de la perméabilité de l'intestin notamment vis-à-vis des bactéries présentes dans le tube digestif qui sont alors capables d'induire une inflammation et d'attirer des cellules immunitaires dans la paroi intestinale.

Ces cellules immunitaires spécialisées induiront une réponse spécifique contre des composants de la propre flore intestinale du malade, à l'origine d'un entretien de l'inflammation de l'intestin grêle ou du colon.



DigestScience

Fondation de recherche sur les maladies
de l'appareil digestif et la nutrition

Le rôle de l'environnement

Les variations de l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) et de la prévalence (nombre de malades) des MICI dans le temps et dans l'espace suggèrent un rôle majeur de l'environnement. Les MICI sont avant tout des maladies environnementales. L'épidémiologie montre une incidence plus élevée dans les pays industrialisés et un accroissement de celle-ci dans les pays en voie d'occidentalisation. Ceci peut laisser supposer que certains facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de cette maladie.

L'étude des populations migrantes est très intéressante et a clairement permis de montrer que certaines populations ont vu leur chiffre d'incidence initialement bas, rejoindre rapidement celui de leur pays d'accueil, illustrant l'importance du mode de vie dans la survenue de ces maladies.

De très nombreux facteurs de risque ont été évoqués. Les seuls clairement établis à ce jour, sont le tabac (par des mécanismes encore inconnus à ce jour, non liés à la nicotine) qui protège de la RCH mais favorise et aggrave la maladie de Crohn, et l'appendicectomie (dans l'enfance) qui protège de la rectocolite.

L'influence de la flore intestinale

Il semble actuellement bien établi que la flore intestinale ou microbiote joue un rôle clé au cours des MICI. Différentes observations illustrent ce fait :

Chez les malades atteints de MICI, différentes populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Des bactéries potentiellement pathogènes (telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis*) sont trouvées en excès tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du groupe des *Firmicutes* est diminuée à la fois en espèces et en proportion.

Les localisations les plus fréquentes des MICI coïncident avec les zones où se trouvent la plus haute densité de bactéries dans le tube digestif (iléon terminal et côlon).

Chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale s'était avérée nécessaire, le risque de récurrence précoce est d'autant plus important que le taux d'une certaine bactérie (*Faecalibacterium prausnitzii*) est bas. Dans les modèles animaux de MICI, l'administration de cette bactérie ou des molécules qu'elle sécrète réduit l'inflammation intestinale et améliore nettement la survie. De même, une maladie inflammatoire intestinale ne se développe pas si les animaux sont maintenus en milieu stérile dès la naissance.

Toutes ces observations ouvrent la voie à de nouvelles perspectives de recherche, la mise en place de nouveaux outils diagnostics et de nouveaux espoirs thérapeutiques et préventifs.



DigestScience

Fondation de recherche sur les maladies
de l'appareil digestif et la nutrition

Des Similitudes

Les MICI présentent de nombreuses ressemblances épidémiologiques, thérapeutiques et cliniques. Les principales différences résident dans la topographie, la disposition et le type des lésions, sur le tube digestif.

- **La recto-colite hémorragique** se caractérise par des lésions continues qui débutent dans le rectum et peuvent s'étendre d'une seule tenant sur l'ensemble du colon sans jamais atteindre d'autres segments du tube digestif. Ces lésions sont le plus souvent superficielles à l'origine de sang rouge dans les selles appelé rectorragie.
- **La maladie de Crohn** peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus. Les lésions sont segmentaires, discontinues sur les segments atteints, généralement profondes et peuvent parfois être à l'origine de fissures, fistules (trous dans la paroi de l'intestin) et sténoses. Il n'existe pour ces maladies, aucun traitement curatif et aucun moyen de prévention. La réponse de la médecine est aujourd'hui limitée à un contrôle des symptômes.

Des maladies fréquentes...

Le nombre de cas de MICI a connu une progression importante dans les pays industrialisés entre 1945 et 1980, notamment en France et en Belgique. Elles toucheraient environ 2,5 millions de personnes dans le monde. Avec plus d'un habitant sur 1000 atteint dans les pays industrialisés, la France compte près de 200.000 malades. Près de 6 000 nouveaux cas y sont diagnostiqués chaque année ce qui représente environ 17 nouveaux cas par jour.

La région du Nord-Pas-de-Calais, où est installée la fondation DigestScience, compte plus de 16 000 malades. Ce chiffre est très important comparé aux autres régions de France, avec une augmentation importante (+ 29%) ces dernières années (1988-2007) du nombre de malades atteints de maladie de Crohn et l'existence de formes familiales plus fréquentes qu'ailleurs.

Les jeunes une population particulièrement touchée

Ces affections débutent le plus souvent chez des adultes jeunes avec un pic de fréquence entre 25 et 30 ans.

Plus de 10 % des malades ont moins de 17 ans au moment du diagnostic, ce qui représente environ 9 000 enfants ou adolescents en France. Pour la maladie de Crohn, une étude récente (Epimad) a montré une très nette augmentation de son incidence (nombre de nouveaux cas par an) dans la tranche d'âge des 10-19 ans, chiffrée à +79% sur une période s'étalant entre 1988 et 2007.

Pour ces patients, la maladie est souvent grave en raison notamment d'une plus longue durée d'évolution au cours de la vie. Elle pose des problèmes de prise en charge spécifique notamment pour assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante.



DigestScience

Fondation de recherche sur les maladies
de l'appareil digestif et la nutrition

Des pathologies douloureuses et chroniques

Sur l'échelle de la douleur, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin sont les plus préoccupantes. La Maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique évoluent par périodes de crises (appelées poussées) qui durent plusieurs semaines voire plusieurs mois, entrecoupées de périodes de rémission.

Durant ces poussées, les patients souffrent notamment de douleurs abdominales, d'une diarrhée chronique, d'un état de fatigue permanent et de perte de poids.

L'évolution des MICI s'accompagne dans 1 cas sur 5 de manifestations extra-intestinales parfois sévères qui peuvent révéler la maladie, notamment au niveau buccal, cutané, articulaire, et oculaire. Un certain nombre de complications non rares et parfois inaugurales alourdissent la prise en charge médico-chirurgicale de ces malades : colite grave, fistule, sténose, dégénérescence cancéreuse dont le risque est 18 fois supérieur à celui de la population générale après 20 ans d'évolution d'une forme pancolique.

Chez les enfants, les MICI induisent des phénomènes de malnutrition, qui peuvent provoquer des retards de croissance staturo-pondérale importants.

Les MICI évolutives font partie des affections de longue durée prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

Des maladies encore incurables

Sur le pan thérapeutique, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif. L'objectif reste le contrôle rapide des symptômes lors des poussées, puis le maintien de la rémission par un traitement d'entretien. Le recours plus large et précoce aux immunosuppresseurs et l'arrivée des thérapeutiques biologiques dominées par les anti-TNF α ont modifié la prise en charge et la surveillance de ces malades.

- **Les dérivés aminosalicylés** sont très utilisés dans la Rectocolite Hémorragique pour leurs effets anti-inflammatoires mais également pour réduire le risque de survenu de cancer colorectal.
- **Les corticoïdes** constituent le traitement de base des poussées d'intensité moyenne ou sévères. Ils sont utilisés sur de courtes périodes, afin de limiter les effets secondaires. Les corticoïdes ne sont pas efficaces pour prévenir le risque de récurrence et ne doivent pas être utilisés en traitement d'entretien.
- **Les immunosuppresseurs** agissent de manière ciblée sur certains composants du système immunitaire : l'AZATHIOPRINE, le 6-MERCATOPURINE et le METHOTREXATE sont les plus souvent



DigestScience

Fondation de recherche sur les maladies
de l'appareil digestif et la nutrition

prescrits en traitement d'entretien. Leur délai d'action étant de quelques mois, ils ne peuvent être utilisés seuls pour le traitement des poussées.

- **Les biothérapies** : l'INFLIXIMAB (appelé Rémicade en Europe) et l'ADALIMUMAB (Humira) sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent le TNFalpha, une molécule inflammatoire produite en excès au cours des MICI. Le traitement peut être utilisé pour les poussées réfractaires, les formes fistulisantes et comme traitement d'entretien.
- **Les antibiotiques** sont prescrits pour traiter la prolifération de bactéries dans l'intestin
- **Les antidiarrhéiques** ralentissent la traversée des aliments dans l'intestin.
- **Les antispasmodiques** combattent les douleurs abdominales. Leur action contre les spasmes peut s'exercer au niveau des fibres nerveuses, des fibres musculaires, ou des deux.
- Outre la nécessité d'une alimentation adaptée, un traitement nutritionnel par **nutrition artificielle** peut s'avérer nécessaire. Elle permettra dans certains cas d'obtenir la rémission de poussées évolutives (maladie de Crohn uniquement) et/ou d'assurer (ou restaurer) un état nutritionnel satisfaisant. Cette assistance nutritionnelle peut être entérale (par sonde nasogastrique) ou parentérale (par voie veineuse) et peut se faire en hospitalisation ou à domicile.
- **Le traitement chirurgical** est nécessaire en cas d'évolution défavorable de la maladie ou de la survenue de complications (sténoses, fistules, etc.). Il conduit parfois à la réalisation de stomies qui peuvent être transitoires ou définitives. Pour la maladie de Crohn, la chirurgie ne constitue malheureusement pas un traitement définitif de la maladie. Elle peut entraîner une longue période de rémission. Durant leur vie, 3 patients sur 4 y auront recours. Pour la rectocolite hémorragique, la chirurgie permet de guérir définitivement la maladie, par l'ablation complète du côlon appelée colectomie totale.
- **Les protocoles thérapeutiques : une chance pour les malades.** Malgré les progrès considérables de ces dernières années, tout n'est pas résolu et de nombreux malades « échappent » à leur traitement. Ces protocoles ont pour but de tester de nouvelles alternatives thérapeutiques mais aussi d'optimiser des schémas de prises en charge.