

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

I- INTRODUCTION

- Le terme MICI (maladies inflammatoires chroniques intestinales) est une appellation générale désignant un ensemble des lésions inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif. Ces affections sont récidivantes, atteignent certains segments du tube digestif avec des manifestations cliniques variées et souvent une évolution chronique imprévisible.
- La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les 2 causes de MICI. Parfois, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude la MC ou la RCH et on dit que le malade a une colite inclassée ou indéterminée (après avoir éliminé les autres causes de colites).
- La MC est une inflammation chronique transpariétale, segmentaire, qui affecte le plus souvent l'iléon terminal et le colon, mais peut toucher tout le tractus digestif de la bouche à l'anus.
- Dans la RCH, l'inflammation est limitée à la muqueuse, l'atteinte est diffuse et continue, débutant de la marge anale et s'étendant d'aval en amont, sur une longueur variable du rectum et du colon.
- MC et RCH peuvent paraître très proches dans leur symptomatologie, leur mode évolutif et leur traitement. En fait, de nombreuses différences existent.

II- EPIDEMIOLOGIE

⇒ Incidence :

- Les MICI sont des affections fréquentes dans les pays occidentaux
- La fréquence des MICI est en progression depuis les dernières décennies du fait des progrès techniques réalisés dans le développement de l'endoscopie.
- L'incidence en France est d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an (RCH) et 5 pour 100 000/an (MC).
- Elles touchent les sujets jeunes ++ (pic 20-30 ans) avec une légère prédominance féminine dans la RCH. Il existe des formes familiales.

⇒ Facteurs ethniques :

- Dans une même région géographique, la répartition de fréquence des MICI est inégale : exp population blanche européenne : incidence 2 à 5 fois plus forte dans la population juive => Cette prédisposition ethnique suggère l'existence d'une prédisposition génétique.

⇒ Facteurs génétiques

- Agrégations familiales :

Dans la plupart des séries, 8 à 10 % des patients atteints de maladie de Crohn ont 1 ou ++ parents atteints de la même maladie (=> agrégation familiale). Pour la RCH, ces agrégations sont moins fréquentes (6 %). Cependant, des cas d'atteinte familiale mixte ont été rapportés.

Ces agrégations familiales suggèrent l'existence d'un ou ++ facteurs génétiques de prédisposition, mais peuvent aussi traduire l'existence d'un facteur environnemental partagé par les membres d'une même communauté.

- Gènes favorisants :

Les MICI sont génétiquement hétérogènes, les gènes de prédisposition possibles sont des gènes immuno-régulateurs (molécules HLA et TNF (chr6), TcR, facteurs C...) ou régulant la réponse I° primaire (production de cytokines, molécules d'adhésion...).

⇒ Facteurs environnementaux :

- Tabac

Plusieurs travaux ont montré que le tabagisme actif augmente le risque d'apparition de la maladie de Crohn. Il augmente également, en cas de maladie déclarée, le risque de réintervention et de nécessité de traitement immuno-suppresseur. Cet effet délétère du tabac n'est pas observé au cours de la RCH.

- Mode de vie, alimentation, facteurs psychologiques :

Les MICI sont plus fréquentes en milieu urbain que rural. L'appendicectomie protégerait du risque de RCH sans aucune explication.

Alimentation : aucun régime n'est susceptible de prévenir une rechute, il convient donc que l'alimentation soit aussi proche que possible de la normale.

Facteurs psychologiques : il est possible que les situations de stress puissent favoriser une poussée évolutive, il n'a jamais été démontré qu'un facteur psychiatrique ou qu'un événement de la vie pouvait déclencher l'apparition ou une poussée de MICI.

⇒ Agents infectieux :

- De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans l'origine des MICI qu'il s'agisse de mycobacterium paratuberculosis, du virus de la rougeole, de listeria monocytogenes ou de nombreux autres, mais aucune confirmation n'a pu être apportée. Actuellement le rôle de la flore intestinale est de plus en plus évoqué.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

- L'étiologie des MICI n'est pas bien connue. Les lésions intestinales sont la conséquence d'une activation non régulée du système immunitaire muqueux par des molécules étrangères favorisée par le terrain génétique mais aussi par certains facteurs environnementaux (++) tabac (Crohn), ou médicamenteux AINS
- Il existe une inflammation muqueuse incontrôlable, médiée par une activation de l'immunité cellulaire et humorale avec augmentation de la production de cytokines (TNF alpha).
- Le plus important facteur environnemental connu, intervenant dans la MC, est le tabagisme qui augmente le risque de développer une MC et qui est responsable de MC plus sévères que chez les non-fumeurs.
- La flore digestive endogène. De même certains médicaments peuvent déclencher une poussée d'une MICI connue (AINS).

. Un gène de susceptibilité de la MC situé sur le chromosome 16 vient d'être cloné (intitulé NOD2 ou CARD15), mais il en existe d'autres, encore non localisés ou clonés.

IV- LESIONS ANATOMIQUES ET ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les différences entre RCH et MC sont d'une grande aide au diagnostic ≠ entre ces 2 maladies.

A- RCH

- **Topographie lésionnelle** : Les lésions sont limitées au côlon et au rectum, épargnant l'anus et le reste du tube digestif. Elles touchent toujours le rectum et peuvent avoir une évolution ascendante dans le sigmoïde puis le reste du côlon, soit d'emblée à la première poussée, soit lors de poussées ultérieures. Elles sont limitées au rectum ou au recto-sigmoïde dans environ 60% des cas, et dans 40% des cas, elles sont plus étendues.
- **Macroscopie** : Les lésions sont limitées à la muqueuse. Elles sont diffuses dans les zones touchées, homogènes, sans intervalle de muqueuse saine. Lors des poussées, le colon est

rétréci, rempli de sang, avec une muqueuse veloutée, granulaire et friable qui présente de multiples ulcérations et lésions polyploïdes (polypes inflammatoires et hyperplasiques).

- **Microscopie**

- Dans la phase aiguë, infiltrat inflammatoire diffus du chorion, abcès cryptiques avec destruction progressive des glandes qui sont dédifférenciées avec diminution nette de la muco-sécrétion, de forme irrégulière du fait de la combinaison de l'atrophie avec la régénération, cette régénération pouvant se manifester par une augmentation de taille nucléaire avec une activité mitotique significative. Présence d'une métaplasie à cellules de Paneth
- L'infiltrat inflammatoire stromal est constitué de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes qui peuvent former des follicules lymphoïdes, aussi on note des plasmocytes polyclonaux, de quelques histiocytes et mastocytes

Suivant ce stade de la maladie, la sous-muqueuse peut être normale, ou inflammatoire, , Dans près de 10% des cas, les artères sous-muqueuses montrent des signes d'endartérite oblitérante avec ou sans thrombose. Les critères diagnostiques sont moins souvent présents chez l'enfant .

Dans la phase régressive, la muqueuse apparaît quasi-normale, les anomalies persistantes sont minimales sous forme de glandes irrégulières arborisées, plutôt que régulièrement espacées, parallèles, avec présence de cellules de Paneth au-delà du transverse ou de métaplasie pylorique,

B- MC

- **Topographie lésionnelle** : Les lésions peuvent toucher tout le tube digestif, oesophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum et anus. L'étude de la répartition des lésions montre : atteinte du grêle seul : 30%, côlon/rectum seul : 25%, côlon/rectum et grêle : 40% (en général, atteinte iléo-colique droite prédominante).
- **Macroscopie** : Les lésions digestives sont segmentaires, discontinues, laissant des intervalles de muqueuse saine, hétérogènes (coexistence de lésions d'importance variable), pouvant toucher toute l'épaisseur de la paroi. Il peut s'agir de :
 - ulcérations muqueuses, aphthoïdes, en carte de géographie (assez superficielles), linéaires et profondes (fissures), longitudinales ou transversales;
 - un épaissement pariétal (état inflammatoire de la s/muqueuse et de toute la paroi) ;
 - des fissures d'une muqueuse boursouflée donne un aspect pavé;
 - les mésos sont le siège d'une scléro-lipomatose. Les ganglions sont hypertrophiés;
- **Microscopie** : Les lésions histologiques sont hétérogènes d'un prélèvement à l'autre, l'inflammation est transmurale, parfois focale dans la muqueuse. Il existe des granulomes épithélioïdes (tuberculoïdes) sans nécrose caséuse dans environ 50-60% des cas. La présence de tels granulomes est presque pathognomonique de la MC, après avoir éliminé les autres causes (TBC, sarcoïdose). On peut trouver une fibrose de la sous-muqueuse et de la séreuse. La mucosécrétion est moins altérée que dans la RCH et les abcès cryptiques sont moins fréquents. Il existe aussi des anomalies architecturales.

Forme fistulisante :

L'inflammation de la séreuse et du mésentère entraîne l'adhésion par des bandes fibreuses des anses intestinales entre elles, pouvant aboutir à la formation de fistules caractéristiques de la maladie. Celles-ci prennent naissance dans des ulcérations, puis percent graduellement la séreuse et les organes adjacents. Ces fistules font communiquer les anses intestinales entre elles ou avec le côlon, la peau, le périnée, la vessie, le vagin.

Forme sténosante:

La présence d'une inflammation, d'une fibrose cicatricielle et d'un oedème entraîne un rétrécissement de la lumière intestinale causant ainsi une sténose qui peut devenir complète et entraîner une obstruction intestinale aiguë.

Non fistulisante non sténosante :

Il s'agit de formes purement inflammatoires, n'ayant jamais eu de complications au cours de la maladie, souvent localisées au colon.

V- ETUDE CLINIQUE

- Les MICI sont des maladies chroniques dont l'évolution se fait par poussées de quelques semaines entrecoupées par des périodes de rémission de durée plus ou moins longue : semaines à années. On note l'existence de rares formes d'évolution subintrante.
- Il existe des signes digestifs et extra-digestifs. La présence de signes digestifs évoquant une MICI impose une prise en charge gastroentérologique d'emblée sans passer par une étape de traitement symptomatique.

A- RCH

- **Symptomatologie** : Le symptôme caractéristique est l'évacuation glairo-sanglante afécale, impérieuse, plusieurs fois dans la journée et dans la nuit. L'évacuation de sang rouge par l'anus est un signe constant dans la RCH. Les évacuations sont associées à un syndrome rectal (ténisme, épreintes, fausses envies) et parfois des coliques abdominales
- Dans les rectites basses, les symptômes peuvent être limités à des rectorragies de sang rouge isolées, enrobant les selles.
- Dans les formes étendues, les selles sont anormales, liquides. Les douleurs abdominales à type de colique sont fréquentes, parfois intenses. Il n'y a une altération de l'état général que dans les formes sévères. La fièvre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$), l'amaigrissement, la pâleur, la tachycardie sont des signes cliniques de gravité.

B- MC

- **Manifestations habituelles** : La présentation clinique la plus fréquente de la maladie de Crohn (forme iléo-colique droite) associe :
 - Diarrhée chronique avec des selles fécales liquides ou molles, contenant rarement du sang ; dans certaines formes sans atteinte colique, le transit est parfois normal ;
 - Douleurs abdominales, soit à type de coliques précédant les selles, pouvant réveiller le malade, soit plus continues, les douleurs sont constantes mais rarement très intenses.
 - Amaigrissement : lié surtout à la réduction des apports alimentaires (douleurs, peur d'aggraver la diarrhée, régimes abusifs prescrits ou non par les médecins) ;
 - Atteinte ano-périnéale : très fréquente : fissures (ulcérations) anales de siège parfois atypique, larges, creusantes, parfois paradoxalement indolores, fistules périnéales (ano/recto-cutanées, ano/recto-vaginales) souvent compliquées d'abcès ou sténose anale.
- **Autres manifestations** :
 - Syndrome occlusif ou « subocclusif »;
 - Syndrome appendiculaire, révèle souvent l'iléite terminale ;

- Fièvre au long cours ;
- Retard staturo-pondéral chez l'enfant ;

C- Signes extra-digestifs des MICI

Les manifestations extra-digestives des MICI, souvent communes aux 2 maladies ; certaines d'entre elles sont généralement associées aux poussées et peuvent être révélatrices de la maladie (oligo-arthrite, érythème noueux, aphtes, uvéite...).

Manifestations extra-digestives des MICI
• Atteinte articulaire : spondylarthrite ankylosante, sacroiliite isolée, oligo-arthrite périphérique • Atteinte cutanée et muqueuse : érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux. • Atteinte hépato-biliaire : cholangite sclérosante primitive • Uvéite antérieure aiguë • Pancréatite chronique (avec poussées aiguës) dans la MC • Amylose • Thrombose veineuse et artérielle (++) poussées) dans la MC

A- Examens biologiques

- A faire systématiquement pour rechercher :

Syndrome inflammatoire (↑ protéine C réactive, ↑ VS et du taux de plaquettes ...) : quasi constant en cas de poussée de MC et absent les formes basses de RCH (rectite)

Anémie de causes diverses : ferriprive, inflammatoire, carence en folates, en B12.

Coproculture et examen parasitologique des selles pour rechercher une infection digestive bactérienne ou amibienne.

- Quand le diagnostic est fait, d'autres examens peuvent être nécessaires pour apprécier le retentissement : bilan phospho-calcique, albuminémie, pré-albuminémie
- Un dosage des anticorps sériques peut être effectué afin d'orienter le diagnostic. En effet, les patients atteints de MC présentent plus fréquemment des anticorps périnucléaire anti-neutrophile (pANCA) et anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) par rapport à la population générale, alors que dans la RCUH ce sont uniquement les pANCA qui sont présents.

B- Examens complémentaires

- L'**examen proctologique** comprenant l'inspection de la marge anale, le TR et l'anuscopie est indispensable .
- La **coloscopie** totale avec exploration du grêle terminal (iléoscopie) est pratiquement toujours indispensable. C'est elle qui permettra de faire le diagnostic : type de lésions, localisation des lésions, biopsies pour examen anatomopathologique des lésions et des zones macroscopiquement saines.

- **RCH** : l'atteinte est continue à partir de la marge anale, il n'y a pas d'intervalle de muqueuse saine, la muqueuse est uniformément érythémateuse, œdématiée, granitée, fragile, pleurant le sang dès qu'on la touche il peut exister des dépôts de pus, ainsi que des ulcérations plus ou moins creusantes. La limite supérieure des lésions est souvent brutale, l'iléon terminal est sain.
 - **MC** : l'atteinte est souvent discontinue, épargnant le rectum dans plus de 50% des cas ; il existe des intervalles de muqueuse saine entre les lésions, l'iléon terminal peut être atteint. Les lésions endoscopiques élémentaires sont l'érythème en bande, les ulcérations de forme, taille et profondeur variables : érosions aphteuses, ulcérations superficielles, ulcérations profondes, la sténose (souvent ulcérée).
 - Dans les 2 cas, on peut noter des pseudo-polypes inflammatoires (zones de muqueuse non ulcérée prenant un aspect polypoïde).
 - L'endoscopie permet de faire le diagnostic des formes graves de poussée de MICI : ulcérations profondes, étendues, en puits, décollements muqueux.
- Autres examens** : L'abdomen sans préparation, Le transit du grêle, coloscopie courte (sans anesthésie), écho abdominale, IRM (fistules et abcès pelviens).

VI- DIAGNOSTIC :

- Le diagnostic de RCH est porté sur un faisceau d'arguments, celui de MC également, mais l'existence de granulomes épithélioïdes est très en faveur du diagnostic (quasi pathognomonique en France).
- On parle de colite inclassée ou indéterminée quand ni le diagnostic de RCH ni celui de MC ont pu être posés, après élimination des autres causes de colite : infectieuses, médicamenteuses, ischémique

D - Complications

- Elles peuvent être révélatrices de la maladie :
- Colectasie ou mégacolon toxique (RCH et MC): survenant lors des poussées sévères et définie par une dilatation colique dont le diamètre est > à 6 cm. C'est une urgence thérapeutique (colectomie) car le risque de perforation avec péritonite est très élevé.
- Hémorragie sévère (RCH et MC): très rare
- Sténose (++) MC) : iléale terminale ou anastomotique (fréquente)
- Fistules et abcès (MC) : fréquents
- Malabsorption sévère (MC) : surtout en cas de résection étendue du grêle. La résection de l'iléon terminal peut induire une malabsorption de la vitamine B12.
- ostéoporose (++) MC) : favorisées par la corticothérapie et la résection du grêle.
- Dénutrition (RCH, MC++) : liée à la malabsorption, à l'inflammation et à la réduction des apports alimentaires
- Anomalies hépatiques : Les anomalies hépatiques, en particulier biologiques, au cours des MICI sont très fréquentes : stéatose (dénutrition), cholangite sclérosante primitive, cholangiocarcinome, plus rarement : cirrhose, ou carcinome hépato-œ.
- Cancer colique ou intestinal (RCH ++, MC) : par le biais du développement d'une dysplasie de bas grade puis de haut grade; nécessite un dépistage colique par coloscopie (avec biopsies étagées multiples) tous les 2 ans après 15-20 ans d'évolution.

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Il se pose surtout lors de la première poussée de MICI et rarement lors des poussées ultérieures quand le diagnostic est déjà posé.
- **Colite infectieuse** : *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* : pas de signes endoscopiques spécifiques sauf colite pseudomembraneuse ; coproculture et examen bactériologique des biopsies ; contexte ; évolution souvent favorable spontanément ou sous antibiotiques, infiltrat à Pn dans la muqueuse colique
 - Amibiase : parasitologie des selles
 - Cytomégalovirus : fréquent ++ SIDA ; le CMV peut surinfecter une RCH ou une MC en poussée.
 - Rectite à gonocoque, chlamydiae, herpès (MST)
- **Colite aux AINS**
- **Colite ischémique** : contexte, aspect et localisation des lésions endoscopiques, lésions histologiques spécifiques
- **Vascularite** : exceptionnelle

VII- PRINCIPES DU TRAITEMENT

- **Mesures générales** :
 - Arrêt du tabac dans la maladie de Crohn
 - Assistance nutritionnelle (nutrition entérale) en cas de dénutrition (enfant ++) pour éviter le retard staturo-pondéral
 - Nutrition parentérale dans les formes graves, les grêles courts.
- **Traitement des poussées** :
 - ⇒ poussées légères sont traitées par dérivés du 5-ASA (5-aminosalicylates) (per os ou local)
 - ⇒ poussées modérées à sévères sont traitées par corticoïdes (per os, iv, im ou local)
 - **Formes cortico-dépendantes** : Les formes corticodépendantes sont traitées par immunosuppresseurs (Imurel. = azathioprine) ou chirurgie.
 - **Formes rebelles au traitement médical** :

Le traitement est généralement chirurgical : les formes très sévères de MICI (colite grave), résistant à un traitement comprenant arrêt de l'alimentation, nutrition parentérale et corticothérapie parentérale à forte dose pendant quelques jours avec surveillance en milieu médico-chirurgical, sont traitées par colectomie totale avec rétablissement de continuité dans un second temps sous forme d'une anastomose iléo-anale (RCH) ou iléo-rectale (RCH, MC).

- **Perspectives thérapeutiques** :

De nouveaux médicaments plus efficaces apparaissent : Ac anti-TNF alpha (infliximab = Remicade.), dont les indications et les modalités d'administration ne sont pas encore bien déterminées.

VIII- CONCLUSION

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) font partie des priorités de santé publique du fait de leur prévalence en augmentation, de leur chronicité, de leur fort retentissement sur la qualité de vie des malades et de leur coût direct et indirect.

- Grâce aux innombrables études, des progrès sensibles ont été réalisés ces dernières années notamment dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques conduisant ainsi à l'utilisation en pratique de l'Infliximab® : Ac de synthèse, issu des techniques de génie génétique, ayant pour but de bloquer l'action d'une cytokine inflammatoire (TNF alpha) et dont l'efficacité est remarquable dans certaines formes de maladie de Crohn. Cependant, d'autres progrès sont à venir dans peu de temps avec le développement de thérapeutiques plus ciblées.