

Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus)

**MISE
AU POINT**

Prévost JANTCHOU (1), Elisabeth MONNET (2, 3), Franck CARBONNEL (2)

(1) Service de Pédiatrie, CHU Saint Jacques, Besançon ; (2) Service de Gastroentérologie, (3) Département de Santé Publique, CHU Jean Minjoz, Besançon.

RÉSUMÉ

L'augmentation rapide de l'incidence de la maladie de Crohn et de la recto-colite hémorragique dans les pays développés, l'absence de concordance totale chez les jumeaux monozygotes, les formes conjugales de maladie de Crohn sont autant d'éléments en faveur de l'intervention de facteurs d'environnement dans la genèse de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). La recherche de facteurs d'environnement dans les MICI est fondée sur des études épidémiologiques (géographiques ou cas-témoin), cliniques et expérimentales. Deux facteurs d'environnement ont un rôle établi : le tabac (protecteur dans la RCH, facteur de risque dans la MC) et l'appendicectomie (protecteur dans la RCH). De nombreux autres facteurs d'environnement font l'objet de recherches. Il s'agit d'agents infectieux, alimentaires, médicamenteux, du stress et de facteurs socio-économiques. Ils sont détaillés dans la présente mise au point. Parmi ces nouveaux facteurs, les mycobactéries atypiques, la contraception orale et l'antibiothérapie pourraient jouer un rôle dans la maladie de Crohn. A ce jour, trois hypothèses permettent d'intégrer les facteurs d'environnement aux données connues de la physiopathologie des MICI (perte de la symbiose entre la flore commensale et l'immunité muqueuse intestinale) : celle de l'hygiène, celle de l'infection et celle de la chaîne du froid. Beaucoup reste à faire pour identifier les facteurs d'environnement qui interviennent dans les MICI. Cette recherche est utile car elle peut mener à une prévention de la maladie chez les sujets prédisposés et à une amélioration de son cours évolutif chez les malades.

SUMMARY

Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)

Prévost JANTCHOU, Elisabeth MONNET, Franck CARBONNEL

(Gastroenterol Clin Biol 2006;30:859-867)

A rapid increase in the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in developed countries, the occurrence of Crohn's disease in spouses, and a lack of complete concordance in monozygotic twins are strong arguments for the role of environmental factors in inflammatory bowel disease (IBD). Research in the field of environmental factors in IBD is based upon epidemiological (geographical and case-control), clinical and experimental studies. The role of two environmental factors has clearly been established in IBD. Smoking is a risk factor for Crohn's disease and a protective factor for ulcerative colitis; appendectomy is a protective factor for ulcerative colitis. Many other environmental factors for IBD have been investigated, including infectious agents, diet, drugs, stress and social status. They are detailed in the present review. Among them, atypical Mycobacteria, oral contraceptives and antibiotics could play a role in Crohn's disease. To date, three hypotheses associate environmental factors with the pathophysiology of IBD (loss of tolerance of intestinal immune system towards commensal bacterial flora) : the hygiene, infection and cold chain hypotheses. Much work remains to be done to identify risk factors for IBD. Research identifying environmental factors that might cause a predisposition to IBD is useful. It may lead to disease prevention in subjects who are genetically predisposed and disease improvement in patients.

Introduction

Il est communément admis que les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) sont caractérisées par une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale et une activation anormale de l'immunité cellulaire de l'intestin. Les mécanismes de la perte de l'homéostasie de l'immunité muqueuse intestinale sont de mieux en mieux connus : libération excessive de cytokines pro-inflammatoires, modification de la composition de la flore intestinale, inactivation de cellules T régulatrices, perte de la fonction de barrière épithéliale, etc... [1].

La description des mécanismes des MICI ne se confond pas avec la recherche des causes et des facteurs déclenchants. Les MICI naissent de la rencontre de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à la recherche de facteurs génétiques de prédisposition aux MICI ; ils ont été couronnés de succès. En 2001, le premier gène de prédisposition à la maladie de Crohn, baptisé *NOD2* puis renommé *CARD15*, a été découvert [2, 3]. En mai 2004, deux nouveaux

gènes de prédisposition à la maladie de Crohn (MC) ont été décrits, le premier nommé *OCTN*, situé dans le locus *IBD5*, est un transporteur de cations organiques (notamment de carnitine) exprimé dans les lymphocytes T, les macrophages et les cellules épithéliales. Le second, nommé *DLG5*, joue un rôle dans le maintien de l'intégrité épithéliale [4, 5]. L'association entre *OCTN*, *DLG5* et MICI doit encore être confirmée dans des cohortes indépendantes. La recherche de gènes de prédisposition aux MICI est loin d'être achevée et il est probable que dans les toutes prochaines années, d'autres associations seront décrites. Comme nous le verrons, les facteurs d'environnement interviennent massivement dans la survenue des MICI et leur rôle est attesté par de nombreuses observations, mais beaucoup reste à faire pour les identifier.

Quels sont les éléments en faveur de l'intervention de facteurs d'environnement dans la genèse des MICI ?

Evolution de l'incidence des MICI en fonction du temps et de l'espace

Plusieurs registres de MICI ont vu le jour dans le monde. Selon les régions du monde, l'incidence annuelle moyenne de la

Tirés à part : F. CARBONNEL, Service de Gastroentérologie, CHU Jean Minjoz, 25000 Besançon.
E-mail : fcarbonnel@chu-besancon.fr

MC varie entre 0,7 et 14,6 pour 100 000 habitants et celle de la RCH entre 1,5 et 24,5 pour 100 000 habitants [6, 7]. Tous les registres ont observé une augmentation de l'incidence de la MC et de la RCH. Elle a été constatée dès les années 40 dans les pays développés du Nord et dès les années 60 dans les pays du Sud [6-17]. L'augmentation de l'incidence des MICI peut être attribuée à leur meilleure reconnaissance par les médecins et les malades. Mais ce facteur n'explique pas, à lui seul, une telle augmentation. Dans la moitié des études, l'augmentation d'incidence des MICI est suivie d'une stabilisation tandis que dans l'autre moitié, elle se poursuit. L'allure des courbes d'incidence : une première vague d'augmentation suivie de stabilisation dans les pays du nord, et d'une seconde vague, de même allure dans les pays du sud, suggère l'intervention d'un facteur d'environnement lié au mode de vie occidental, qui s'est peu à peu généralisé à l'ensemble de la population et a rencontré en quelques décennies la totalité des sujets à risque. Ce modèle n'explique pas l'augmentation de l'incidence de la MC constatée en Suède [16] et dans le nord de la France au cours des années 1990 [14]. Ces deux résultats suggèrent au contraire que des facteurs d'environnement œuvrent encore à l'augmentation d'incidence des MICI dans les pays occidentaux. La consommation de tabac n'explique pas l'augmentation d'incidence de la MC dans les pays développés. En effet, le tabagisme diminue alors que l'incidence augmente chez les jeunes (18-25 ans) [13].

Un gradient nord-sud de l'incidence des MICI a été décrit en Europe, aux États-Unis et en Ecosse [15, 18, 19]. En France, l'incidence de la MC est significativement plus élevée que la moyenne nationale dans les régions du nord-est (Nord-Pas de Calais, Picardie, Champagne-Ardenne et Lorraine) et plus faible dans les régions du sud et de l'ouest (Bretagne, Aquitaine, Midi-Pyrénées, Rhône-Alpes, Limousin et Bourgogne) [20]. Toutes les études réalisées constatent un gradient nord-sud pour la MC. Deux d'entre elles ne retrouvent pas ce gradient pour la RCH [19, 20] et une 3^e étude constate qu'il est moins marqué pour la RCH que pour la MC [15]. On n'a pas trouvé la raison de cette dissociation. Le gradient nord-sud constaté dans différentes régions du monde pour la MC peut s'expliquer par des facteurs génétiques ou d'environnement. On ne peut exclure que des individus génétiquement à risque de MC résident plus fréquemment dans le nord de l'Europe, de la France, de l'Ecosse, et des USA. Mais l'intervention de facteurs d'environnement, notamment, une meilleure hygiène dans les régions du nord est souvent évoquée pour expliquer ce gradient. Le développement économique des régions du sud entraînant une uniformisation des conditions de vie devrait l'abolir alors qu'en réalité il demeure. Dans la MC, l'activation anormale de l'immunité cellulaire intestinale est sous la dépendance des lymphocytes TH1. Dans une autre maladie liée à un excès d'activité TH1, la sclérose en plaques, un gradient sud-nord a été mis en évidence. En Australie, les régions les plus australes comme la Tasmanie ont une incidence plus élevée que les régions septentrionales comme le Queensland [21]. *In vitro*, le rayonnement ultraviolet induit l'apparition de lymphocytes T régulateurs [22, 23]. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'ensoleillement protégeait de la sclérose en plaques, et l'ont confirmé par une étude cas-témoin [24]. Ce facteur n'a pas été étudié spécifiquement dans la MC et pourrait expliquer le gradient nord-sud.

Agrégation familiale dans les MICI

Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance n'est que de 50 % dans la MC et de 19 % dans la RCH [25]. Dans les familles avec MC, les enfants atteints sont plus souvent consécutifs que ne le voudrait le hasard. Hugot et al., en étudiant 102 apparentés appartenant à des familles avec 3 enfants ou plus, ayant au moins deux enfants atteints, ont observé 58 malades consécutifs alors que le hasard en attendait 46

($P = 0,005$) [26]. Cette différence ne paraissait pas liée à un effet cohorte ni à une mutation *de novo* des cellules germinales survenant après la naissance du premier enfant mais plutôt à un partage de certains facteurs d'environnement au sein de la fratrie.

Les formes conjugales de MICI (un des deux conjoints n'est pas malade mais le devient dans les années qui suivent le mariage) sont significativement plus fréquentes que ne le voudrait le hasard. La MC chez le conjoint indemne au moment du mariage survient après une médiane de 8,5 ans (3,5-14) de vie commune [27]. Ces formes conjugales, suggèrent que le partage de facteurs d'environnement (agent infectieux transmissible ?) au sein du foyer familial favorise le développement de la MC.

Foyers de maladie de Crohn

Sept observations de MC ont été rapportées chez des adolescents non apparentés ayant fréquenté le collège de Mankato (Minnesota-USA) entre 1976 et 1991. Un tel agrégat dans une si petite communauté donne une prévalence de 2400 pour 100 000 habitants. Une enquête détaillée a mis en évidence que les malades avaient eu en commun le fait de se baigner dans un bassin pollué par des coliformes [28]. L'interprétation de ces données doit être prudente. En effet, la survenue d'un agrégat spatio-temporel peut être le simple fait du hasard, c'est-à-dire de la distribution aléatoire d'événements dont on ignore les déterminants : taille de la population source, durée et nombre d'observations.

Il y a donc un faisceau de résultats qui suggèrent que les facteurs d'environnement jouent un rôle important dans la survenue de la MC et de la RCH.

Quels sont les facteurs d'environnement incriminés dans la genèse des MICI ?

De nombreux travaux ont eu pour objectif de rechercher les facteurs d'environnement dans les MICI. Cette recherche est ardue, car les facteurs « apparus dans le mode de vie occidental depuis la seconde guerre mondiale » sont très nombreux et, sans doute, incomplètement répertoriés. Elle fait appel principalement à l'épidémiologie : études cas-témoin principalement, corrélations géographiques, plus rarement études de cohorte. Les facteurs d'environnement peuvent aussi être étudiés au laboratoire : recherche de microorganismes sur tissu par immunohistochimie ou amplification génique, étude de l'effet d'un facteur d'environnement sur la réponse immunitaire ou la muqueuse intestinale de malades ou d'animaux. Pour un même facteur, on dispose parfois de données épidémiologiques et biologiques voire expérimentales. Quelques études cas-témoin se sont attelées à la recherche systématique de facteurs d'environnement ; d'autres, plus nombreuses, ont été ciblées sur un seul facteur. Parmi les nombreux facteurs incriminés, deux seulement ont un rôle établi : le tabac (protecteur dans la RCH, facteur de risque dans la MC) et l'appendicectomie (protecteur dans de la RCH). Ils ont fait l'objet de revues générales récentes et ne seront pas abordés ici [29, 30].

Etudes cas-témoins systématiques

La première étude de ce type a porté sur 14 centres répartis dans 9 pays (Amérique de Nord, Europe du nord et Méditerranée) [31]. Cent quatre vingt dix sept malades atteints de RCH et 302 malades atteints de MC ont été comparés à deux témoins par malade, appariés pour l'âge et le sexe, avec ou sans maladie gastro-intestinale. Les antécédents familiaux augmentaient le

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3291377>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3291377>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)