Cartographie de immunocytes coliques et utilité dans le syndrome de l'intestin irritable

Julien Boyer

▶ **To cite this version:**

Julien Boyer. Cartographie de immunocytes coliques et utilité dans le syndrome de l'intestin irritable. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01581017

HAL Id: dumas-01581017

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01581017

Submitted on 4 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de médecine de Nice
Université Nice Sophia-Antipolis
Année Universitaire 2016-2017

Cartographie des immunocytes coliques et utilité dans le syndrome de l'intestin irritable

Thèse présentée et soutenue publiquement
le 24 février 2017
par **Julien BOYER**
pour obtention du **Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Président du jury : Pr Jean-François Michiels

Membres du jury : Pr Olivier Guérin

Pr Thierry Piche

Directrices de thèse : Dr Marie-Christine Saint-Paul

Dr Meri Tulic, PhD

Université Nice Sophia Antipolis

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen M. BOILEAU Pascal

Assesseurs M. ESNAULT Vincent, M. CARLES Michel, Mme BREUIL Véronique, M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires M. AYRAUD Noël, M. RAMPAL Patrick, M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc

M. HARTER Michel

M. BALAS Daniel

M. INGLESAKIS Jean-André

M. BATT Michel

M. JOURDAN Jacques

M. BLAIVE Bruno

M. LALANNE Claude-Michel

M. BOQUET Patrice

M. LAMBERT Jean-Claude

M. BOURGEON André

M. LAZDUNSKI Michel

M. BOUTTÉ Patrick

M. LEFEBVRE Jean-Claude

M. BRUNETON Jean-Noël

M. LE BAS Pierre

Mme BUSSIERE Françoise

M. LE FICHOUX Yves

M. CAMOUS Jean-Pierre

Mme LEBRETON Elisabeth

M. CANIVET Bertrand

M. LOUBIERE Robert

M. CASSUTO Jill-patrice

M. MARIANI Roger

M. CHATEL Marcel

M. MASSEYEFF René

M. COUSSEMENT Alain

M. MATTEI Mathieu

Mme CRENESSE Dominique

M. MOUIEL Jean

M. DARCOURT Guy

Mme MYQUEL Martine

M. DELLAMONICA Pierre

M. OLLIER Amédée

M. DELMONT Jean

M. ORTONNE Jean-Paul

M. DEMARD François

M. SAUTRON Jean Baptiste

M. DOLISI Claude

M. SCHNEIDER Maurice

M . FRANCO Alain

M. TOUBOL Jacques

M. FREYCHET Pierre

M. TRAN Dinh Khiem

M. GÉRARD Jean-Pierre

M VAN OBBERGHEN Emmanuel

M. GILLET Jean-Yves

M. ZIEGLER Gérard

M. GRELLIER Patrick

M. GRIMAUD Dominique

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard

Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie

Mme DONZEAU Michèle

M. EMILIOZZI Roméo

M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel

M.GIRARD-PIPAU Fernand

M. GIUDICELLI Jean

M. MAGNÉ Jacques

Mme MEMRAN Nadine

M. MENGUAL Raymond

M. PHILIP Patrick

M. POIRÉE Jean-Claude

Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean Urologie (52.04)

M. BENCHIMOL Daniel Chirurgie Générale (53.02)

M. BOILEAU Pascal Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

M. DARCOURT Jacques Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

M. DESNUELLE Claude Biologie Cellulaire (44.03)

Mme EULLER-ZIEGLER Liana Rhumatologie (50.01)

M. FENICHEL Patrick Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)

M. FUZIBET Jean-Gabriel Médecine Interne (53.01)

M. GASTAUD Pierre Ophtalmologie (55.02)

M. GILSON Éric Biologie Cellulaire (44.03)

M. HASSEN KHODJA Reda Chirurgie Vasculaire (51.04)

M. HÉBUTERNE Xavier Nutrition (44.04)

M. HOFMAN Paul Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)

M. LACOUR Jean-Philippe Dermato-Vénéréologie (50.03)

M. LEFTHERIOTIS Georges Physiologie-médecine vasculaire

M. MARTY Pierre Parasitologie et Mycologie (45.02)

M. MICHIELS Jean-François Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)

M. MOUROUX Jérôme Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Mme PAQUIS Véronique Génétique (47.04)

M. PAQUIS Philippe Neurochirurgie (49.02)

M. PRINGUEY Dominique Psychiatrie d'Adultes (49.03)

M. QUATREHOMME Gérald Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. RAUCOULES-AIMÉ Marc Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)

M. ROBERT Philippe Psychiatrie d'Adultes (49.03)

M. SANTINI Joseph O.R.L. (55.01)

M. THYSS Antoine Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

M. TRAN Albert Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence Pédopsychiatrie (49.04)

M. BAQUÉ Patrick Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)

M. BARRANGER Emmanuel Gynécologie Obstétrique (54.03)

M. BÉRARD Étienne Pédiatrie (54.01)

M. BERNARDIN Gilles Réanimation Médicale (48.02)

Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence Cancérologie – Génétique (47.02)

M. BONGAIN André Gynécologie-Obstétrique (54.03)

M. CASTILLO Laurent O.R.L. (55.01)

M. DE PERETTI Fernand Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)

M. DRICI Milou-Daniel Pharmacologie Clinique (48.03)

M. ESNAULT Vincent Néphrologie (52-03)

M. FERRARI Émile Cardiologie (51.02)

M. FERRERO Jean-Marc Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M. GIBELIN Pierre Cardiologie (51.02)

M. GUGENHEIM Jean Chirurgie Digestive (52.02)

M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

Mme ICHAI Carole Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)

M. LONJON Michel Neurochirurgie (49.02)

M. MARQUETTE Charles-Hugo Pneumologie (51.01)

M. MOUNIER Nicolas Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

M. PADOVANI Bernard Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

M. PRADIER Christian Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)

Mme RAYNAUD Dominique Hématologie (47.01)

M. ROSENTHAL Éric Médecine Interne (53.01)

M. SCHNEIDER Stéphane Nutrition (44.04)

M. STACCINI Pascal Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)

M. THOMAS Pierre Neurologie (49.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M. BAHADORAN Philippe Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BAILLIF Stéphanie Ophtalmologie (55.02)

M. BENIZRI Emmanuel Chirurgie Générale (53.02)

M. BENOIT Michel Psychiatrie (49.03)

M. BREAUD Jean Chirurgie Infantile (54-02)

MIle BREUIL Véronique Rhumatologie (50.01)

M. CARLES Michel Anesthésiologie Réanimation (48.01)

M. CHEVALIER Nicolas Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M. CHEVALLIER Patrick Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)

Mme CHINETTI Giulia Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)

M. DELLAMONICA Jean réanimation médicale (48.02)

M. DELOTTE Jérôme Gynécologie-obstétrique (54.03)

M. FONTAINE Denys Neurochirurgie (49.02)

M. FOURNIER Jean-Paul Thérapeutique (48-04)

MIle GIORDANENGO Valérie Bactériologie-Virologie (45.01)

M. GUÉRIN Olivier Gériatrie (48.04)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

M. IANNELLI Antonio Chirurgie Digestive (52.02)

M JEAN BAPTISTE Elixène Chirurgie vasculaire (51.04)

M. LEVRAUT Jacques Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)

M. PASSERON Thierry Dermato-Vénéréologie (50-03)

M. PICHE Thierry Gastro-entérologie (52.01)

M. ROGER Pierre-Marie Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)

M. ROHRLICH Pierre Pédiatrie (54.01)

M. ROUX Christian rhumatologie (50.01)

M. RUIMY Raymond Bactériologie-virologie (45.01)

Mme SACCONI Sabrina Neurologie (49.01)

M. SADOUL Jean-Louis Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M. TROJANI Christophe Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

M. VENISSAC Nicolas Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)

Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)

M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)

Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)

M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)

M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)

M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)

M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)

Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)

Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)

M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)

Mme LAMY Brigitte Bactérilogie-virologie (45.01)

Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)

Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)

Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)

Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)

Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)

Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)

Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)

M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)

M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

M. GONZALEZ Jean-François Chirurgie Orthopédique et traumatologie (50.02)

M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)

M. WELLS Michael Anatomie-Cytologie (42.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne

M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie

M. CHEVALLIER Daniel Urologie

Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation

M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes

M. ODIN Guillaume Chirurgie maxilo-faciale

M. PEYRADE Frédéric Onco-Hématologie

M. PICCARD Bertrand Psychiatrie

M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Remerciements

A mon Maître et Président du Jury :

M. le Professeur Jean-François Michiels,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez toujours soutenu et conseillé dans tous les projets que j'ai pu entreprendre et je vous en suis infiniment reconnaissant. Sans vous je n'aurais pas pu devenir ce que je suis professionnellement. Je vous remercie pour votre enseignement si riche et votre bienveillance quotidienne. Vous avez marqué et marquerez encore les esprits de nombreux internes.

A mes Maîtres et Juges :

Monsieur le Professeur Olivier Guérin

Je suis honoré de votre participation à l'évaluation de mon travail de Thèse, vous apportez un regard extérieur à ce projet. Je tiens à vous remercier de votre présence.

Monsieur le Professeur Thierry Piche,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en étant présent dans ce jury. Vous m'avez fait confiance dès notre rencontre et vous m'avez permis de développer une activité de recherche, aussi bien translationnelle que fondamentale, avec mon master 2. Vous m'avez également fait confiance dans la gestion de votre projet de recherche sur le syndrome de l'intestin irritable. Enfin, vous m'avez laissé toutes libertés dans la publication de nos travaux. Vous avez mon infinie reconnaissance. Je vous remercie.

A mes directrices de thèse :

A qui je dois beaucoup,

Madame le Docteur Marie-Christine Saint-Paul,

Je suis très honoré que vous ayez dirigé mon travail de thèse. Vous m'avez donné les bases ainsi que la passion de l'histopathologie. Vous m'avez permis d'assouvir mon désir de réaliser un travail de recherche en m'encadrant et en me présentant les personnes pouvant m'y aider. Vous m'avez toujours soutenu et été de bon conseil. Je vous en remercie et vous en suis très reconnaissant. Je suis probablement le dernier interne dont vous dirigez la thèse, avant votre départ à la retraite et j'en suis fier.

Madame le Docteur Meri Tulic,

Je vous remercie profondément pour votre encadrement et votre dévouement. Vous m'avez donné les bases de l'esprit scientifique. Vous vous êtes investie pour que je puisse réussir mes travaux de recherche. Je n'aurais pu réaliser mes publications sans votre aide, vos conseils et votre passion pour la recherche. Les données de cette thèse n'auraient pas pu être mises aussi bien en valeur sans votre intervention. Je vous en suis profondément reconnaissant. Vous avez quitté votre domaine de recherche de prédilection, j'espère que vous pourrez trouver l'épanouissement intellectuel et professionnel dans votre nouveau domaine. Merci encore.

Je remercie également :

Madame le Docteur Delphine Ouvrier,

Pour son aide précieuse dans le recrutement des patients et la réalisation des biopsies coliques, dans le service de gastroentérologie du CHU de Nice.

Je remercie mes maitres d'internat qui ont fait grandir mes connaissances au cours de mes stages :

Dans le service d'hématologie,

Pr Nicolas Mounier : Vous avez été le premier « professeur » de mon internat. Vous m'avez formé à la rigueur et au pragmatisme. Je vous dois une très grande partie de mes connaissances sur les pathologies lymphoïdes. Je vous en remercie.

Dr Jean-Michel Karsenti : Vous avez été mon tout premier « chef » au cours de mon premier semestre, j'ai très rapidement accumulé des connaissances sur l'ensemble des pathologies hématologiques à votre contact. Vous m'avez également formé à la médecine d'urgence au cours de nos nombreuses gardes à l'hôpital Saint-Roch. Toujours avec de l'humour, merci « Patron ».

Dr Henri Vinti : Vous m'avez appris le sens clinique interniste et le « doigté » dans la réalisation des gestes hématologique. Merci au « Johnny Hallyday » de l'hématologie clinique.

Dr Faezeh Legrand, Dr Lionel Mannone et Dr Laurence Legros : J'ai appris les bases des maladies hématologiques aiguës avec vous. Je vous remercie pour votre enseignement et votre bonne humeur.

Dr Thomas Cluzeau : Tu m'as appris les rudiments de l'internat et de la publication. Tu m'as fait confiance. Je t'en remercie.

Je remercie également le *Pr Jill-Patrice Cassuto*, pour sa bienveillance envers les internes.

Dans le service de rmédecine interne,

Pr Jean-Gabriel Fuzibet : Vous m'avez beaucoup appris sur les pathologies myélomateuses et dysglobulinémiques. Je vous en remercie.

Dr Nathalie Tieulié & Dr Viviane Queyrel : Indissociables, complémentaires… et toujours avec une petite pointe d'humour ! Je vous dois une grande partie de mon raisonnement médical ! Vous êtes des puits de connaissances. Je vous remercie pour tout.

Dr Elea Blanchouin : une ancienne chef de clinique inégalable et multitâche. Tu sais tout sur tout, tu m'as beaucoup appris. Tu es un modèle de volonté. Merci.

Dans le service de rhumatologie,

Je remercie pour leur formation et leur encadrement le *Pr Liana Euller-Ziegler*, le *Pr Véronique Breuil*, le *Pr Christian Roux*, le *Dr Emilie Acquacalda*, le *Dr Philippe Flori* et le *Dr Christine Albert*.

Dans le service d'anatomie pathologique du Pr Paul Hofman,

Je remercie pour leur encadrement ainsi que pour les bases de l'anatomie pathologique qui m'ont été inculquées, le *Pr Paul Hofman*, le *Dr Catherine Butori*, le *Dr Véronique Hofman*, le *Dr Sandra Lassale*, le *Dr Elodie Long* et le *Dr Marius Ilie*. J'ai appris avec vous les rudiments de la spécialité ainsi que la pathologie thoracique et O.R.L. Merci.

Dans le service d'anatomie pathologique du Centre Antoine Lacassagne,

Je remercie le *Dr Anne Sudaka*, le *Dr Isabelle Peyrottes* et le *Dr Juliette Haudebourg* pour leur formation et leur encadrement. Vous m'avez beaucoup appris sur la pathologie sénologique, O.R.L. et cancérologique en général. Je vous remercie également de m'avoir très fréquemment libéré du temps pour pouvoir construire mon projet de master 2 recherche. Encore une fois merci.

Dans le service d'anatomie pathologique du Pr Jean-François Michiels,

Pr Jean-François Michiels et Dr Marie-Christine Saint-Paul : je vous témoigne à nouveau ma reconnaissance.

Dr Nathalie Cardot-Leccia : Tu impressionnes par tes connaissances sur les moindres variations de la peau. Je te remercie pour tes enseignements, ton soutien et ta bonne humeur contagieuse.

Dr Elisabeth Cassuto & Dr Damien Ambrosetti, indissociables : Vous m'avez beaucoup appris de la néphro- et de l'uro-pathologie. Vous m'avez également soutenu pour la réalisation de mes projets de recherche. Je vous dois une bonne partie de la réalisation de mon master 2. Je vous en resterai infiniment reconnaissant. Merci encore pour votre soutien et votre bonne humeur.

Dr Stéphanie Patouraux : Tu es la relève de la pathologie gastro-entérologique, je suis sûr que tu assureras parfaitement ce rôle. Merci pour ton soutien et ta formation.

Dr Fanny Vandenbos : Tu as une grande maîtrise aussi bien de l'anatomopathologie que de ton domaine de recherche, tu m'as beaucoup appris. Merci pour ton soutien et tes conseils toujours avisés.

Dr Anne Chevallier, *Dr Marjorie Mattone-Piche, Dr Agnès Rampal* et *Dr Caroline Papin-Michault*: Vous m'avez donné les bases de la pathologie gynécologique et de la cytologie. Je vous remercie pour votre formation et votre bonne humeur. Merci d'avoir supporté mes blagues parfois douteuses (Anne vous êtes très réceptive) !

Aux 3 chefs de clinique / assistantes / anciennes co-internes, *Dr Bérengère Dadone*, *Dr Sophie Mazellier* et *Dr Zoé Pédeutour*: merci pour votre aide et votre soutien, notamment pour m'avoir remplacé quand j'ai dû suivre les cours de master 2. Heureux de notre bonne entente.

Ainsi que ceux que j'ai connu en dehors de services particuliers :

Dr Bernadette Baldin : Toujours de bon conseil et une impressionnante chaleur humaine. Je vous remercie pour votre soutien et pour ce que j'ai pu apprendre de vous.

Dr Denis Doyen : A plusieurs titres, tu m'as beaucoup aidé et appris lorsque j'étais encore interne clinicien. J'ai eu la chance de partager avec toi les cours de master 2 recherche, on a formé une bonne équipe. Merci.

A tous les autres que je ne peux énumérer ici et que je remercie, notamment à l'hôpital de l'Archet I.

Je remercie toutes les équipes paramédicales et techniques que j'ai côtoyées :

Du service d'hématologie clinique, Archet I

Du service de médecine interne, Archet I

Du service de rhumatologie, Pasteur II

Du service d'anatomopathologie du Pr Paul Hofman, Pasteur I

Du service d'anatomopathologie du Centre Antoine Lacassagne

Du service d'anatomopathologie du Pr Jean-François Michiels, Pasteur I et Archet II

Je vous remercie pour votre aide, votre soutien, parfois dans des moments difficiles d'astreinte ou de garde. Je vous remercie également pour notre bonne entente et les bons moments passés ensembles.

Je remercie tous mes co-internes au cours de ces années d'internat, pour les bons moments et les moments plus difficiles passés ensemble dans les services :

En hématologie : Yaelle Eloit, Thomas Cluzeau.

En hématologie et en anatomopathologie : Julie Reverso-Meinietti

En médecine interne : Elisa Demonchy, Johan Courjon, Mathilde Versini, Sarah Lechtman, Astrid Malézieux, Sonia Boyer (en néphrologie maintenant…), David Chirio, et bien sûr mon cher ami Nihal Martis.

En rhumatologie : Adeline Le Guennec, Julie Hartz & Laura Cabane (je t'ai connue alors que tu étais externe et tu as passé ta thèse avant moi…)

En anatomopathologie : Zoé, Bérengère, Sophie, Mélanie, Coraline, Laetitia, Lydie, Yuta et Cédric.

Grégoire Bessi : pour ton aide dans la gestion des consentements de mon étude de master 2.

Elise Robart : nous avons formé une bonne équipe de master 2 !

Et mes amis et colocataires de l'internat de l'Archet : Aurélie M'Beutcha, Camille, Maxime, Rania et tous les autres.

Je remercie les personnes m'ayant encadré ou que j'ai côtoyées, de près ou de loin, pendant mon master 2,

Pr Thierry Piche et *Dr Meri Tulic :* Je vous témoigne à nouveau toute ma reconnaissance.

Dr Marie-Hélène Vivinus-Nébot et *Mme Hanène Bziouèche* : Je vous remercie pour votre aide précieuse dans l'élaboration de mon master 2 et des publications.

Dr Ghislaine Bernard et *Dr Barbara Seitz-Polski* : Merci pour votre soutien et les nombreuses discussions enrichissantes que nous avons eues.

Dr Valérie Verhasselt, *Mme Akila Rekima*, *M. Fréderic Larbret et Laurence Mehul* : Merci pour votre soutien, votre aide et vos conseils.

M. Francis Hautem : Merci pour ton aide technique et notre bonne entente.

Charlotte Isnard : Co-master et co-thèse, je te souhaite une bonne continuation.

Je remercie mes amis, qui depuis toutes ces années m'ont vu beaucoup travailler et que je ne voyais pas assez fréquemment.

Je remercie également tous ceux que j'aurais pu oublier et qui m'ont côtoyé de près ou de loin.

Enfin, je remercie ma famille, qui ne m'a pas beaucoup vu pendant toutes ces années, pour le « sacrifice » de la médecine.

Je dédie cette thèse :

A ma femme Céline, à sa grand-mère, Huguette,

A mes parents et à ma grand-mère.

Sommaire

Liste des professeurs au 1er septembre 2016 à la Faculté de Médecine de Nice 3
Remerciements 9
Abréviations 15
Résumé 16
Introduction 17
Matériel et Méthodes 19
Sujets contrôles et patients 19
Biopsies coliques 19
Coupes histologiques et marquages immunohistochimiques 19
Analyses statistiques 20
Résultats 21
Discussion 22
Conclusion 25
Références bibliographiques 27
Tableau 30
Tableau 1 30
Figures 31
Figure 1 : Cellularité muqueuse globale 31
Figure 2 : Répartition muqueuse des macrophages 32
Figure 3 : Cellularité muqueuse des macrophages 33
Figure 4 : Cellularité muqueuse des mastocytes 34
Figure 5 : Cellularité muqueuse des éosinophiles 35
Figure 6 : Cellularité des lymphocytes T intra-épithéliaux 36
Annexe 1 : Critères de Rome III 37
Serment d'Hippocrate 38

Abréviations

CD : cluster de différenciation

Cfg : champs à fort grandissement (x 400)

HE : coloration hématoxyline et éosine

IL : interleukine

SC : sujets contrôles

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SII-C : SII avec constipation

SII-D : SII avec diarrhée

TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha

Résumé

Contexte : Aucun critère diagnostique histologique positif de syndrome de l'intestin irritable n'existe. **Objectifs :** 1/ Examiner la distribution des principales cellules inflammatoires de la muqueuse colique chez des sujets contrôles (SC) et des malades avec syndrome de l'intestin irritable (SII). 2/ Trouver des critères histologiques de diagnostic positif du SII. **Méthodes :** Des biopsies coliques ont été prélevées dans 4 régions distinctes du colon, pendant une coloscopie standard, chez 20 SC, 4 malades SII avec constipation (SII-C) et 7 avec diarrhée (SII-D). Les macrophages, les mastocytes et les éosinophiles ont été comptés sur coupes histologiques de muqueuse colique. **Résultats :** Aussi bien chez les SC que les malades SII, la cellularité globale diminuait du caecum vers le rectum, $p<0,01$. Il existait une tendance à l'augmentation de la cellularité dans le colon gauche chez les malades SII par rapport au SC, 54,2 [45,0-64,5] *vs* 49,1 [42,3-54,8], $p=0,09$. Cette tendance était due à une augmentation des macrophages dans le colon gauche des malades, 99,5 [86,8-123] vs 82,8 [72-97,5], $p=0,04$. Il existait un gradient décroissant caecum-rectum des mastocytes seulement dans le SII-D, pas le SII-C ni chez les SC, $p<0,05$. Aucune différence n'a été trouvée concernant les éosinophiles et les lymphocytes T. **Conclusion :** Les malades SII présentaient un plus grand nombre de macrophages dans le colon gauche et seuls les SII-D présentaient un gradient caecum-rectum mastocytaire. Ainsi, la cellularité des macrophages confirmerait le SII et le gradient de mastocytes pourrait différencier le SII-C du SII-D en cas de présentation clinique mixte.

Mots-clefs : Syndrome de l'intestin irritable ; Cellules inflammatoires ; Cellularité muqueuse ; Inflammation ; Gradient cellulaire ; Critères diagnostiques ; Macrophages ; Mastocytes.

Introduction

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) affecte environ 1 personne sur 10 dans le monde et constitue le premier motif de consultation en gastroentérologie en France [1-3]. Le SII est une maladie chronique caractérisée par des douleurs abdominales dans un contexte de trouble du transit intestinal (constipation, diarrhée ou alternance des deux), sans anomalies physiques détectées avec les examens standards [2]. Trois sous-types de SII sont ainsi décrits, le sous-type avec constipation (SII-C), le sous-type avec diarrhée (SII-D) et enfin le sous-type alternant (SII-A). Le SII altère fortement la qualité de vie des patients et représente un fardeau économique pour l'assurance maladie [1, 3, 4]. La présentation du syndrome est très hétérogène entre les individus : en effet, le diagnostic n'est basé que sur des critères cliniques (critères de Rome III, *voir Annexe 1*) [3]. Lorsque le gastroentérologue a un doute sur le diagnostic, il pratique une coloscopie avec biopsies étagées, afin d'éliminer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou une colite microscopique [5]. De plus, l'hétérogénéité diagnostique du SII est problématique pour la définition des populations de SII dans les études cliniques [3].

La physiopathologie du SII est complexe et multifactorielle [2, 6-8]. Le mécanisme central du SII est une anomalie de la barrière épithéliale colique entrainant une augmentation de la perméabilité épithéliale [9-11]. Cette dysfonction de la barrière épithéliale entraîne une vulnérabilité de la muqueuse aux agresseurs environnementaux, comme l'acarien domestique [11-13]. Parmi les autres axes physiopathologiques du SII, on trouve notamment le dysfonctionnement de l'axe cerveau-intestin, les troubles de la sensibilité viscérale et du métabolisme de la sérotonine ainsi qu'un potentiel déséquilibre de la flore intestinale [6, 8, 14-17]. Le rôle de l'inflammation muqueuse est controversé dans le SII et les études retrouvent parfois des résultats très variables ou contradictoires [18]. Un concept « d'inflammation de bas grade » a été décrit pour expliquer ces modifications modérées dans la numération et l'activation des cellules inflammatoires de la muqueuse colique [11, 19]. Le type cellulaire inflammatoire le plus impliqué dans la physiopathologie du SII serait le mastocyte, c'est aussi un des plus étudiés dans la littérature depuis ces dernières années [10, 14, 20-27]. Le mastocyte, au-delà de

sécréter de la sérotonine et d'autres cytokines inflammatoires, sécrète également de la tryptase [27]. Il s'agit d'une enzyme de type sérine-protéase capable de léser la barrière épithéliale colique ainsi que les terminaisons nerveuses viscérales. Concernant les autres types cellulaires les données sont plutôt discordantes [18].

Il n'existe aucune étude ayant cartographié la répartition des cellules inflammatoires, au sein de la muqueuse colique, aussi bien chez des sujets sains que chez des malades SII. En effet la plupart des études sur le sujet de l'inflammation dans le SII n'ont concerné, le plus souvent, qu'un seul segment colique [18]. Ainsi il n'existe aucune référence pour l'anatomopathologiste, permettant de déterminer la normalité de la répartition des cellules inflammatoires de la muqueuse, au sein de ces prélèvements coliques. Pourtant, la réalisation de biopsies coliques lors d'une coloscopie reste l'examen le plus fréquent face à une suspicion de colite ou de SII [5]. Ainsi, l'analyse de biopsies coliques proches de la normale, représente pour l'anatomopathologiste, qu'il soit en pratique libérale ou hospitalière, une grande part de son travail en gastroentérologie [28].

Le diagnostic du SII est donc purement clinique (critères de Rome III, *voir Annexe 1*), l'anatomopathologiste ne pouvant participer au diagnostic, à l'heure actuelle, qu'en éliminant les diagnostics différentiels potentiels. Nous avons voulu essayer de mettre au point une référence pour l'anatomopathologiste, afin de lui permettre de dégager les modestes variations de la cellularité du SII par rapport à une muqueuse colique normale. Pour cela, nous avons dans un premier temps, réalisé un comptage des principales cellules inflammatoires de la muqueuse (mastocytes, macrophages, éosinophiles et lymphocytes T intra-épithéliaux) dans les différents segments coliques (caecum, colon transverse, colon gauche, rectum), aussi bien chez des sujets sains que chez des sujets SII. Nous avons ensuite comparé la distribution de ces cellules dans les différents segments coliques, ainsi qu'entre sujets sains et SII.

Matériel et Méthodes

Tous les sujets ayant participé à l'étude ont fourni leur consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été accepté par le Comité de Protection des Personnes du CHU de Nice et par la Direction Générale de la Santé.

Sujets contrôles et patients

Le protocole rentre dans le cadre d'une étude prospective cas-témoins. Le recrutement des patients s'est effectué dans le service de gastroentérologie du CHU de Nice entre août 2014 et juin 2015. Les sujets contrôles (SC) étaient représentés par les patients ayant une coloscopie normale, réalisée dans le cadre du dépistage du cancer du côlon.

Les patients SII ont été sélectionnés selon les critères de Rome III, en vigueur au moment de l'inclusion (*voir Annexe 1*). Chez tous les patients, une maladie organique a été éliminée, après examen clinique et biologique. Les patients atteints de maladie cœliaque, d'intolérance au lactose, de syndrome dépressif majeur, de maladie de la thyroïde et de dysfonction rénale étaient notamment exclus. Les habitudes alimentaires ne devaient pas être changées durant les 3 mois précédant l'inclusion. La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'agents stabilisants des mastocytes, d'antagonistes de l'histamine, d'anticholinergiques, d'anti-diarrhéiques et de probiotiques, était également un critère d'exclusion.

Biopsies coliques

Chez tous les sujets (SC et SII) une coloscopie a été pratiquée après préparation utilisant du polyéthylène glycol. Deux à 3 biopsies étaient réalisées à la pince, dans 4 segments coliques (caecum, colon transverse, colon gauche, rectum). Les biopsies étaient immédiatement fixées dans du formaldéhyde à 4% dans des récipients identifiés et séparés (un récipient par segment colique). Les prélèvements étaient ensuite envoyés dans le service central d'anatomie pathologique du CHU de Nice.

Coupes histologiques et marquages immunohistochimiques

Les biopsies fixées étaient déshydratées puis incluses en paraffine. Des coupes de 2 µm d'épaisseur ont ensuite été effectuées et appliquées sur des lames de verre traité. Les biopsies ont été orientées et

coupées, de façon à ce que toute la hauteur muqueuse soit visible. Une coupe par segment colique, pour chaque sujet, était colorée par hématoxyline et éosine (HE). Cette coupe HE permettait de réaliser l'analyse morphométrique et le comptage des éosinophiles. On éliminait également la présence d'une pathologie « organique », notamment par la vérification de l'absence de lésions épithéliales liées aux polynucléaires neutrophiles.

Pour l'analyse immunohistochimique, trois autres coupes par segment étaient incubées une heure avec un anticorps primaire de souris dirigé contre soit le CD3 (pour les lymphocytes T intra-épithéliaux), soit le CD68 (pour les macrophages), soit le CD117 (pour les mastocytes). Après lavage, les coupes étaient incubées avec un anticorps secondaire biotinylé de lapin anti-souris (Dako™ StreptABC® Complex). Enfin, la présence des anticorps était révélée par l'ajout d'une péroxydase (couplée à la strepatividine) en présence de son substrat. La présence d'une fixation d'anticorps sur sa cible apparaissait avec une coloration brune au microscope.

Le comptage des éosinophiles, des mastocytes et des macrophages était effectué dans 4 champs non contigus, à fort grandissement (x400) (0,0125 mm², microscope Olympus BX-41/51), pour chaque segment colique. Le comptage des lymphocytes T intra-épithéliaux était rapporté sur 100 cellules épithéliales dans 4 champs non contigus. Les lymphocytes T à cheval sur la membrane basale épithéliale n'étaient pas comptabilisés. Pour l'analyse statistique, la moyenne des 4 comptages, pour chaque type cellulaire et pour chaque patient, a été utilisée. La cellularité globale médiane était obtenue par l'addition des valeurs des éosinophiles, des mastocytes et des macrophages, dans chaque segment colique, pour chaque patient.

Analyses statistiques

Les analyses ont été effectuées grâce au logiciel Graphpad Prism 6.0. Les résultats ont été exprimés en médianes et quartiles 25-75% des moyennes de comptage. Les variables ont été comparées grâce au test de Mann-Whitney pour la comparaison de 2 groupes et Kruskall-Wallis pour les comparaisons multiples. Une valeur *p* inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats

Entre août 2014 et juin 2015, 20 sujets sains et 11 patients avec SII (selon critères de Rome III, 4 SII-C et 7 SII-D) ont pu être inclus. Les médianes d'âges étaient comparables entre les groupes (tableau 1).

L'étude de la population inflammatoire de la muqueuse colique, que nous appellerons « cellularité » (et qui concerne les éosinophiles, les mastocytes et les macrophages), a montré un gradient décroissant entre le caecum et le rectum, aussi bien chez les sujets sains que chez les malades SII, $p<0,05$ (figure 1A). Cette cellularité était similaire entre les sujets sains et SII, dans chacun des segments, sauf dans le colon gauche où il y avait une tendance à une cellularité plus élevée chez les malades, $p=0,09$. Dans l'analyse des sous-groupes de SII (C et D), il n'y avait pas non plus de différence de cellularité (figure 1B).

Les macrophages étaient distribués essentiellement dans la partie superficielle de la muqueuse, juste sous la membrane basale épithéliale, sous la forme d'une bande, aussi bien chez les sujets sains que SII (figure 2). La distribution des macrophages suivait un gradient décroissant entre le caecum et le rectum, aussi bien chez les sujets sains, $p=0.0001$, que chez les patients SII, $p=0.029$ (figure 3A). Cependant, les patients SII présentaient un compte de macrophages plus élevé dans le colon gauche que les sujets sains, $p=0.042$. Dans le colon transverse, il n'y avait qu'une tendance à l'augmentation de la cellularité, $p=0.066$. Dans l'analyse des sous-groupes de SII (C et D), le gradient n'était pas retrouvé, et il n'y avait pas de différence de cellularité entre les groupes (figure 3B).

Les mastocytes étaient répartis dans toute la hauteur de la muqueuse chez l'ensemble des sujets. La distribution suivait un gradient décroissant du caecum vers le rectum uniquement chez les patients SII, $p=0,04$ (figure 4A). Dans l'analyse des sous-groupes de SII, seul les malades SII-D (et non les SII-C) présentaient un gradient caecum-rectum décroissant, $p=0,03$ (figure 4B).

Les éosinophiles étaient répartis sur toute la hauteur de la muqueuse. La distribution des éosinophiles suivait un gradient décroissant caecum-rectum, aussi bien chez les sujets sains, que chez les malades SII, $p<0,0001$ (figure 5A). Dans l'analyse des sous-groupes de malades SII (C et D), il n'y avait pas de différence significative avec les sujets sains dans chaque segment colique (figure 5B).

Concernant les lymphocytes T intra-épithéliaux, il n'y avait ni gradient, ni différence entre les groupes (figure 6A) et sous-groupes (figure 6B).

Discussion

Actuellement, le rôle de l'inflammation cellulaire dans le SII est controversé [18]. Par ailleurs il n'existe aucun standard histologique auquel se référer pour effectuer un diagnostic positif histologique de SII. Pourtant les biopsies coliques classées comme « sub-normales » constituent une grande part du travail de l'anatomopathologiste [28]. Concernant la part inflammatoire de la physiopathologie, une étude récente [29] a montré indirectement qu'il existait bien une activation immunitaire systémique dans le SII, notamment par la mise en évidence de taux plus élevés d'IL-6, d'IL-8 et de TNFα dans le sérum des patients SII. Cependant les données sur l'activation immunitaire muqueuse colique, aussi bien chez les sujets sains que chez les malades SII sont insuffisantes [16, 18, 30], notamment en ce qui concerne la répartition colique exacte des différents types cellulaires inflammatoires. Notre premier objectif a donc été d'étudier la distribution, dans la muqueuse, des principaux immunocytes (macrophages, mastocytes, polynucléaires éosinophiles et lymphocytes T intra-épithéliaux) sur des biopsies coliques de sujets contrôles. Notre second objectif a été de chercher une différence de répartition de la cellularité muqueuse entre les sujets sains et les patients SII afin de dégager des critères diagnostiques histologiques potentiels de SII.

Les médianes d'âges étaient comparables. Il y avait plus de femmes que d'hommes au sein des groupes SII. En pratique, le SII concerne plus souvent les femmes dans la population générale [2].

Nous décrivons pour la première fois dans cette étude un gradient décroissant du caecum vers le rectum de la cellularité, concernant les macrophages, les mastocytes et les éosinophiles, aussi bien chez les sujets sains que chez les patients SII. Pour tous les types cellulaires du chorion, la cellularité la plus élevée se retrouvait dans le caecum. Il est intéressant de noter que cette cellularité plus élevée

correspond au fait que la région iléo-caecale est anatomiquement celle qui contient une partie importante du contingent immunitaire digestif, notamment avec les plaques de Peyer [31]. Par ailleurs la région iléo-caecale est souvent gravement touchée par les lésions inflammatoires, notamment dans la maladie de Crohn, ce qui témoigne de son rôle clef dans l'immunité muqueuse [31]. Il existait une tendance, sans significativité statistique, à l'augmentation de la cellularité globale dans le colon gauche chez les patients SII par rapport aux sujets sains (p=0,09). La limite était ici la taille de notre effectif. Une augmentation des cellules inflammatoires dans le SII a déjà été rapportée, aussi bien par les travaux antérieurs de notre équipe [10, 11, 26] que dans la littérature internationale [7, 18, 30, 32, 33]. Il faut préciser que ces études n'ont analysé la cellularité que dans un seul site de la muqueuse, la distribution anatomique dans les différents segments coliques n'était donc pas connue. Par ailleurs, des travaux précédents avaient déjà étudié les mastocytes, les cellules endocrines et les lymphocytes T dans le colon [20, 26, 32, 33]. Nous apportons des données sur les macrophages et les éosinophiles.

L'augmentation de la cellularité globale dans le colon gauche chez les patients semble résulter de l'augmentation de la population des macrophages dans cette région. En effet, nous avons mis en évidence une augmentation significative des macrophages dans le colon gauche des patients SII par rapport aux SC, p<0,05. Il existe également une même tendance dans le colon transverse (p=0,06). De plus, les macrophages étaient positionnés en bandes sous-épithéliales, juste en dessous des cellules épithéliales coliques. Cette localisation superficielle permet probablement d'intercepter les antigènes alimentaires digérés, provenant de la lumière, compte-tenu de leur double rôle de cellules phagocytaires et présentatrices de l'antigène [31]. Dans la littérature du SII, les macrophages ont été principalement étudiés dans le SII post-infectieux [34], où la cellularité apparait réduite comparée aux sujets sains . Ceci est en rapport avec une toxicité probable des toxines bactériennes. Cette augmentation de la cellularité des macrophages dans le colon gauche pourrait permettre d'évoquer un diagnostic de SII à l'examen de biopsies coliques réalisées pour troubles du transit chroniques.

Nous avons montré que la distribution des mastocytes suivait un gradient décroissant caecum-rectum dans le SII, p=0,04, mais pas chez les SC. En particulier, seuls les malades SII-D avaient un gradient caecum-rectum significatif, p=0,03. Les mastocytes sont le type cellulaire le plus étudié dans la littérature du SII [10, 23-27, 35]. Ils ont été décrits comme impliqués dans les mécanismes majeurs du SII, notamment du SII-D, incluant la stimulation des terminaisons nerveuses muqueuses [14, 15, 22, 36], le métabolisme de la sérotonine [17] et l'altération de la perméabilité intestinale (par la sécrétion d'une sérine-protéase, la tryptase) [9, 21, 26]. Ce gradient décroissant chez les malades SII-D rejoint les données existantes, montrant que le mastocyte et sa tryptase jouent un plus grand rôle dans le SII-D que dans le SII-C [21, 24, 26]. La littérature décrit de nombreuses contradictions sur l'infiltration muqueuse par les mastocytes dans le SII : certaines études ont rapporté cette infiltration dans le caecum [37] ou dans le colon ascendant [22], ou encore dans le colon gauche [15, 17, 23, 38] et dans le sigmoïde [36], voire dans le rectum [22, 37]. Cependant, la plupart des études ont été effectuées chez des malades avec SII post-infectieux et donc ne peuvent-être directement comparées à nos données de SII non infectieux. Dans la pratique clinique, l'analyse du gradient de mastocytes caecum-rectum pourrait permettre de différencier les malades SII-D des malades SII-C, quand la présentation clinique est faite d'une alternance diarrhée-constipation. Un traitement symptomatique plus ciblé pourrait ainsi être administré.

La cellularité des éosinophiles suivait un gradient décroissant aussi bien chez les SC que chez les malades SII, p<0,05. L'étude des éosinophiles n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre malades SII et sujets sains. Cette absence de différence rejoint les données de la littérature, même si la cellularité n'a été analysée que sur un seul segment colique dans les études [7, 18].

Concernant les lymphocytes T intra-épithéliaux, aucun gradient n'a été mis en évidence. Il n'existait pas non plus de différences entre malades SII et sujets sains. Les données de la littérature sont très contradictoires, aussi bien concernant les lymphocytes intra-épithéliaux que les lymphocytes du chorion [18]. De plus notre effectif est limité, par conséquent il est difficile de mettre en évidence des variations compte-tenu de la faible cellularité intra-épithéliale.

Il est intéressant de noter que, dans le segment caecal, on a retrouvé une cellularité plus élevée pour les macrophages et les éosinophiles. Cette plus grande concentration en macrophages et en éosinophiles est à mettre en relation avec leur fonction dans l'immunité innée, puisque la caecum est le premier segment du colon en contact avec les résidus de la digestion [31].

La limite principale de notre étude est son effectif. En effet nous avons étudié la cellularité inflammatoire de la muqueuse colique au cours d'une pathologie relevant d'une inflammation de bas grade [39] et donc impliquant une faible variation par rapport à la normalité. Un plus grand effectif aurait permis de mieux mettre en évidence les faibles variations de cellularité. Par ailleurs, le critère principal d'évaluation de ce travail était le comptage des immunocytes. Cependant certaines études suggèrent que dans le SII, l'état d'activation de certaines cellules est potentiellement plus important que leur nombre [27]. Une étude ultérieure serait nécessaire afin de corréler l'activation cellulaire, la numération et l'intensité des symptômes cliniques. On pourrait ainsi envisager de mettre au point une immunodétection de marqueurs d'activation cellulaire, sur les coupes histologiques. Par exemple, les macrophages anti-inflammatoires de type M2 pourraient être mis en évidence par l'IL-10 et le TGF-β alors que les macrophages pro-inflammatoires type M1, par l'IL-1 ou l'IL-12. L'activation mastocytaire pourrait quant à elle être montrée par la diminution des médiateurs au sein du cytoplasme. En effet, le mastocyte, lorsqu'il se dégranule, libère ses médiateurs comme l'histamine, la sérotonine ou la tryptase [31].

Conclusion

Nous montrons pour la première fois que la population inflammatoire de la muqueuse colique portant sur les macrophages, les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles suit un gradient décroissant caecum-rectum chez tous les sujets. Pour les macrophages on observait une différence de cellularité entre malades SII et sujets sains, avec une augmentation de leur nombre au niveau du colon gauche chez les malades. Par ailleurs seuls les malades SII, notamment SII-D présentaient un gradient décroissant caecum-rectum pour les mastocytes. Il reste à déterminer si ces différences de répartition de cellularité

sont associées à une activation des mêmes types cellulaires. L'analyse de la cellularité des macrophages dans le colon gauche, permettrait de différencier les malades SII des sujets sains. L'analyse de la répartition des mastocytes permettrait, quant à elle, de préciser le diagnostic de SII, lorsque la présentation clinique est faite d'une alternance de diarrhée et de constipation. Un traitement symptomatique ciblé pourrait alors être prescrit. Ces différences de cellularité, doivent être étudiées et confirmées sur de plus grands effectifs et pourraient constituer la base de critères diagnostiques histologiques de SII.

Références bibliographiques

1. Dapoigny, M., et al., *Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(10): p. 995-1001.

2. Mearin, F., et al., *Bowel Disorders.* Gastroenterology, 2016.

3. Sperber, A.D., et al., *The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review.* Gut, 2016.

4. Brun-Strang, C., et al., *Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007. **19**(12): p. 1097-103.

5. Ahn, E., et al., *Perceived risk as a barrier to appropriate diagnosis of irritable bowel syndrome.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(48): p. 18360-6.

6. Barbara, G., et al., *New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome.* Aliment Pharmacol Ther, 2004. **20 Suppl 2**: p. 1-9.

7. Ford, A.C. and N.J. Talley, *Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review.* J Gastroenterol, 2011. **46**(4): p. 421-31.

8. Barbara, G., et al., *Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome.* Curr Gastroenterol Rep, 2011. **13**(4): p. 308-15.

9. Piche, T., et al., *Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators.* Gut, 2009. **58**(2): p. 196-201.

10. Vivinus-Nebot, M., et al., *Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(1): p. 75-81.

11. Vivinus-Nebot, M., et al., *Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation.* Gut, 2014. **63**(5): p. 744-52.

12. Cornick, S., A. Tawiah, and K. Chadee, *Roles and regulation of the mucus barrier in the gut.* Tissue Barriers, 2015. **3**(1-2): p. e982426.

13. Tulic, M.K., et al., *Presence of commensal house dust mite allergen in human gastrointestinal tract: a potential contributor to intestinal barrier dysfunction.* Gut, 2016. **65**(5): p. 757-66.

14. Barbara, G., et al., *Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2004. **126**(3): p. 693-702.

15. Buhner, S., et al., *Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2009. **137**(4): p. 1425-34.

16. Barbara, G., et al., *The immune system in irritable bowel syndrome.* J Neurogastroenterol Motil, 2011. **17**(4): p. 349-59.

17. Cremon, C., et al., *Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome.* Am J Gastroenterol, 2011. **106**(7): p. 1290-8.

18. Sinagra, E., et al., *Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target?* World J Gastroenterol, 2016. **22**(7): p. 2242-55.

19. Barbara, G., et al., *A role for inflammation in irritable bowel syndrome?* Gut, 2002. **51 Suppl 1**: p. i41-4.

20. Dunlop, S.P., D. Jenkins, and R.C. Spiller, *Age-related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(10): p. 1011-5.

21. Jacob, C., et al., *Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine. Role of protease-activated receptor 2 and beta-arrestins.* J Biol Chem, 2005. **280**(36): p. 31936-48.

22. Park, J.H., et al., *Mucosal mast cell counts correlate with visceral hypersensitivity in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome.* J Gastroenterol Hepatol, 2006. **21**(1 Pt 1): p. 71-8.

23. Barbara, G., et al., *Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2007. **132**(1): p. 26-37.

24. Guilarte, M., et al., *Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum.* Gut, 2007. **56**(2): p. 203-9.

25. Wang, S.H., et al., *Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome.* World J Gastroenterol, 2007. **13**(45): p. 6041-7.

26. Piche, T., et al., *Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome.* Gut, 2008. **57**(4): p. 468-73.

27. Wouters, M.M., M. Vicario, and J. Santos, *The role of mast cells in functional GI disorders.* Gut, 2016. **65**(1): p. 155-68.

28. McKenna, B., *Is It Really Colitis?: Dealing With the Nearly Normal Colonic Biopsy and Variations of Microscopic Colitis.* Pathol. Case Rev., 2004. **9**(3): p. 106-114.

29. Seyedmirzaee, S., et al., *Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome.* Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016.

30. Kirsch, R. and R.H. Riddell, *Histopathological alterations in irritable bowel syndrome.* Mod Pathol, 2006. **19**(12): p. 1638-45.

31. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and molecular immunology*. Eighth edition. ed. 2015, Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. viii, 535 pages. ISBN: 978-0-323-31614-9.

32. Tornblom, H., et al., *Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome.* Gastroenterology, 2002. **123**(6): p. 1972-9.

33. Spiller, R.C., et al., *Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome.* Gut, 2000. **47**(6): p. 804-11.

34. Nasser, Y., et al., *Using human intestinal biopsies to study the pathogenesis of irritable bowel syndrome.* Neurogastroenterol Motil, 2014. **26**(4): p. 455-69.

35. Hiatt, R.B. and L. Katz, *Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract.* Am J Gastroenterol, 1962. **37**: p. 541-5.

36. Akbar, A., et al., *Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain.* Gut, 2008. **57**(7): p. 923-9.

37. Dunlop, S.P., D. Jenkins, and R.C. Spiller, *Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome.* Am J Gastroenterol, 2003. **98**(7): p. 1578-83.

38. Cremon, C., et al., *Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms.* Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 392-400.

39. Beatty, J.K., A. Bhargava, and A.G. Buret, *Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(14): p. 3976-85.

Tableau

Tableau 1

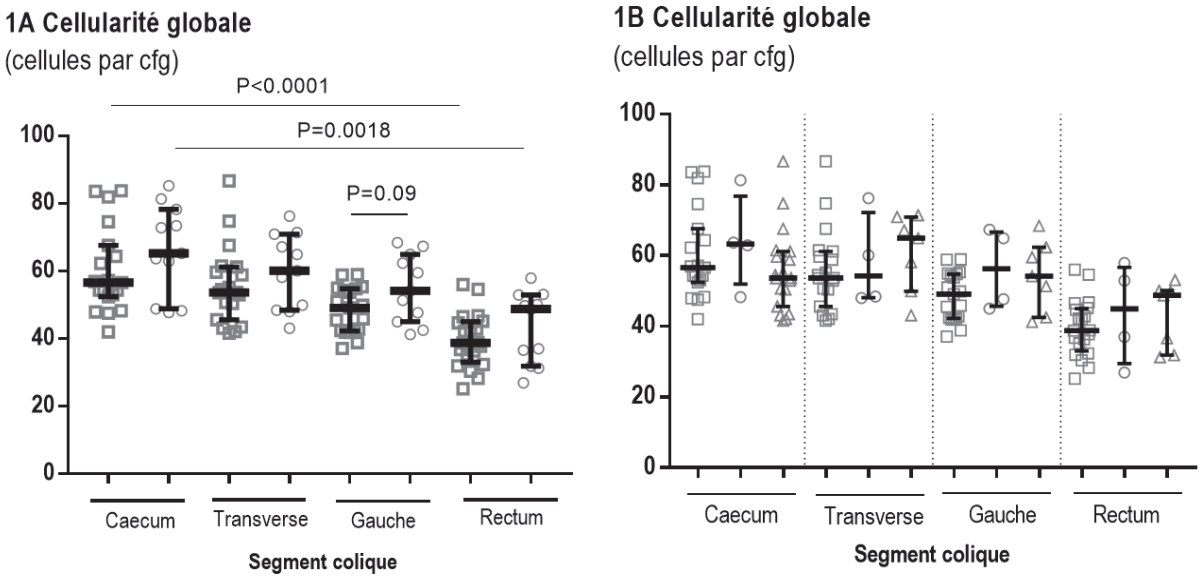
Description de la population			
	Sujets contrôles	SII-C	SII-D
Effectifs	20	4	7
Age[a]	62.0 [48.8-69.5]	67.0 [61.5-74.0]	54.0 [30-71]
Sexe[b]	7:13	4:0	5:2

[a]Les âges sont exprimés en medianes [quartiles 25%-75%]

[b]Ratio femme:homme.

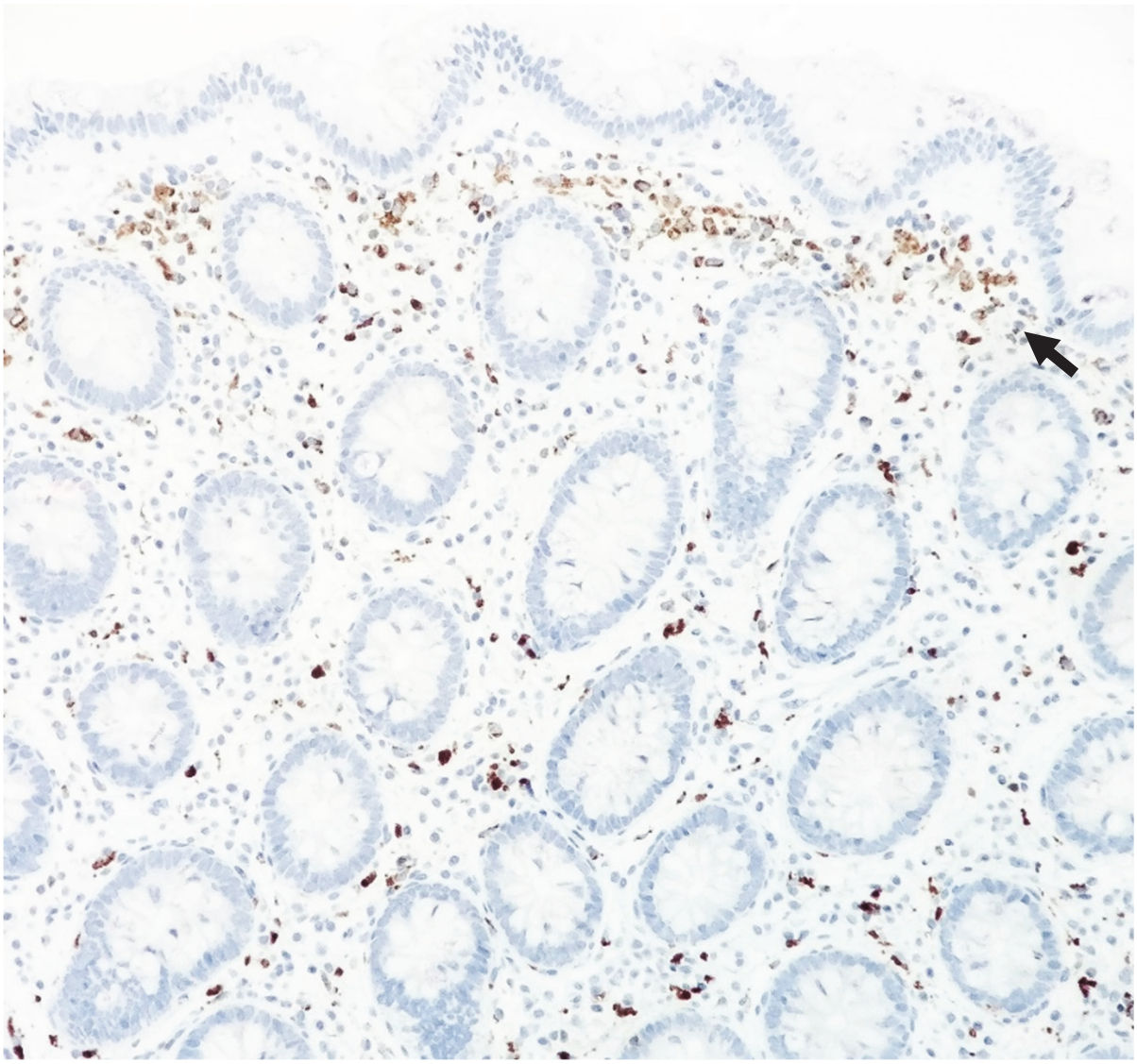
Figures

Figure 1 : Cellularité muqueuse globale



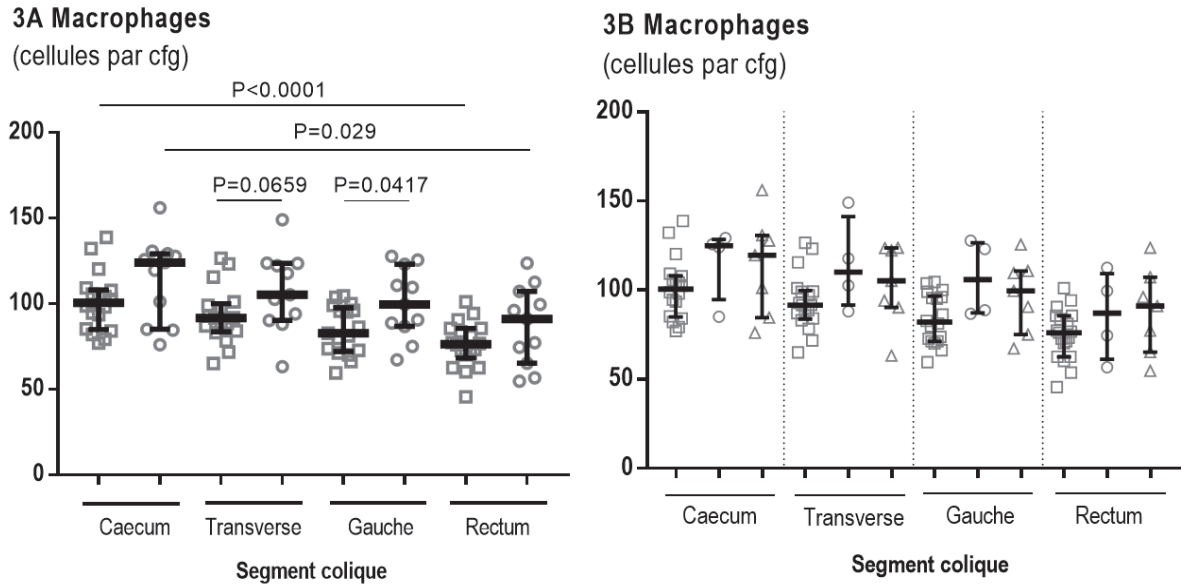
(A) Cellularité globale du colon (obtenue par l'addition de la cellularité moyenne des macrophages, mastocytes et éosinophiles) chez les SC (carrés) et les malades SII (cercle). (B) Cellularité globale dans les sous-groupes de SII (SC : carrés ; SII-C : cercles ; SII-D : triangles). Médianes et intervalles interquartiles. Champs à fort grandissement, x 400, cfg.

Figure 2 : Répartition muqueuse des macrophages



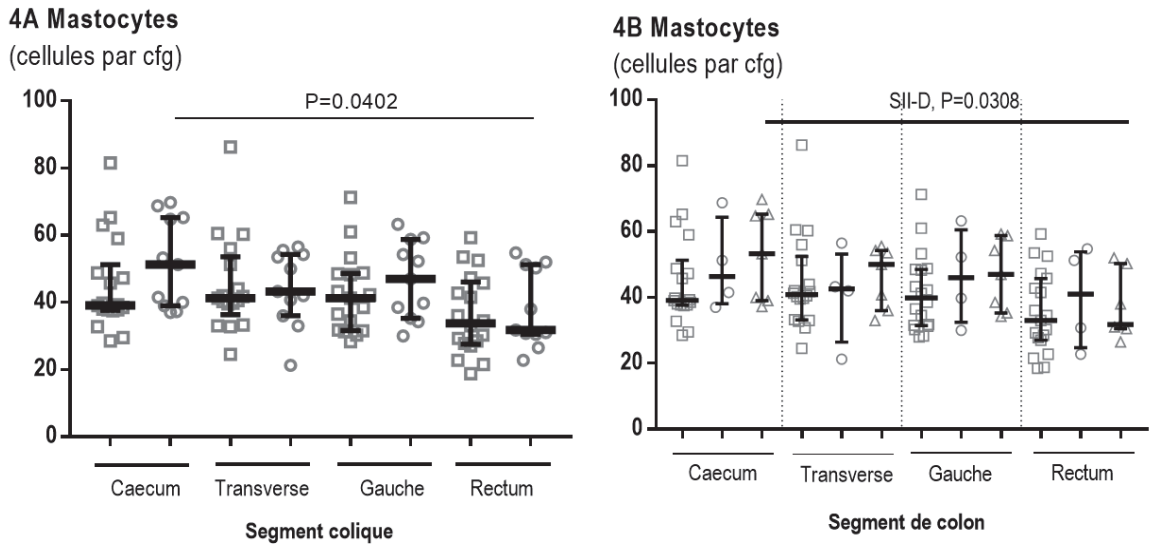
Les macrophages se répartissent dans la muqueuse colique sous la forme d'une bande sous-épithéliale superficielle (flèche) (marquage immunohistochimique du CD68, x 200).

Figure 3 : Cellularité muqueuse des macrophages



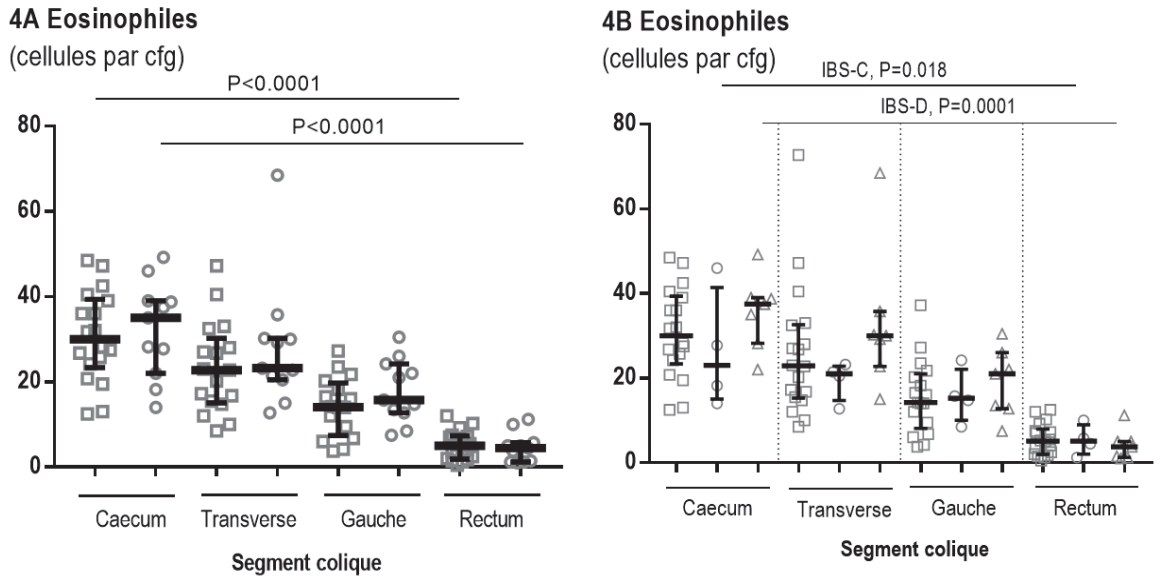
(A) Macrophages dans le chorion de SC (carrés) et de malades SII (cercles). (B) Macrophages dans les sous-types de SII (SC : carrés ; SII-C : cercles ; SII-D : triangles). Médianes et intervalles interquartiles. Champs à fort grandissement, cfg, x 400.

Figure 4 : Cellularité muqueuse des mastocytes



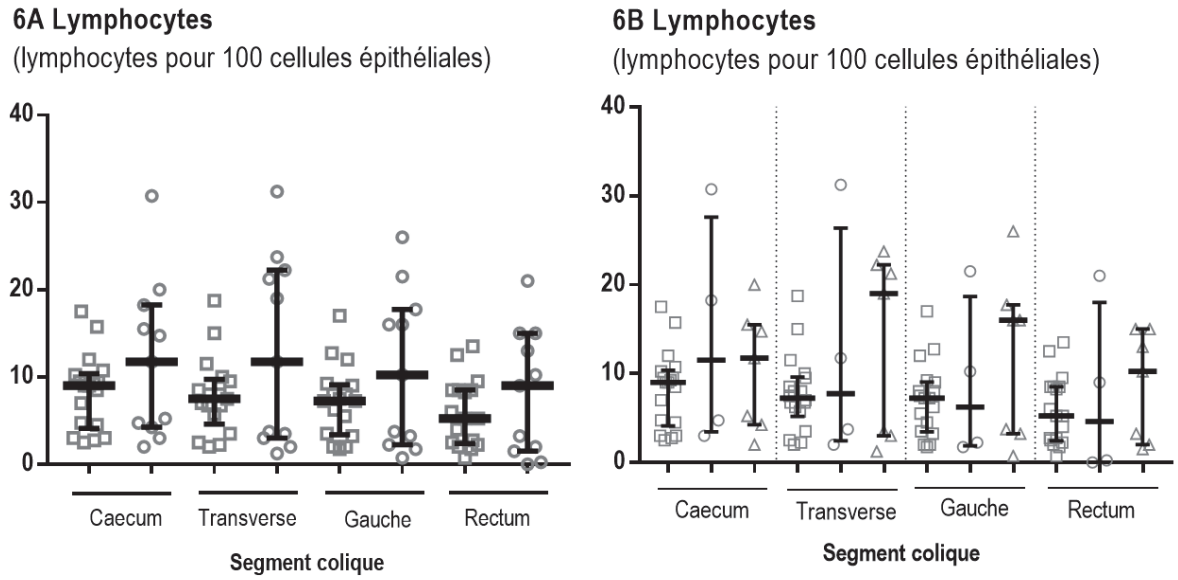
(A) Mastocytes dans le chorion de SC (carrés) et de malades SII (cercles). (B) Mastocytes dans les sous types de SII (SC : carrés ; SII-C : cercles ; SII-D ; triangles). Médianes et intervalles interquartiles. Champs à fort grandissement, cfg, x 400.

Figure 5 : Cellularité muqueuse des éosinophiles



(A) Eosinophiles dans le chorion de SC (carrés) et de malades SII (cercles). (B) Eosinophiles dans les sous-types de SII (SC : carrés ; SII-C : cercles ; SII-D : triangles). Médianes et intervalles interquartiles. Champs à fort grandissement, cfg, x 400.

Figure 6 : Cellularité des lymphocytes T intra-épithéliaux



(A) Lymphocytes T intra-épithéliaux de la muqueuse colique de SC (carrés) et de malades SII (cercles). (B) Lymphocytes dans les sous-types de SII (SC : carrés ; SII-C : cercles ; SII-D : triangles). Médianes et intervalles interquartiles. Champs à fort grandissement, cfg, x 400.

Annexe 1 : Critères de Rome III

Syndrome de l'intestin irritable : critères diagnostiques
Douleurs abdominales ou inconfort* récurrent, au moins 3 jours / mois dans les 3 derniers mois, associés avec 2 ou plus, critères suivants : 1. Amélioration avec la défécation 2. Survenue associée avec un changement dans la fréquence des selles 3. Survenue associée avec un changement de l'apparence des selles

* Inconfort signifie une sensation inconfortable, non décrite comme une douleur

D'après www.romecriteria.org

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.