

altérée dans ce modèle animal et n'est par conséquent pas la cause de la diminution d'absorption observée [2].

La cible thérapeutique de l'Ézetimibe : NPC1-L1

L'Ézetimibe, qui diminue d'environ 70 %, l'absorption intestinale du cholestérol chez les souris témoins n'a pas d'effet chez la souris dépourvue de NPC1-L1, ce qui suggère fortement que NPC1-L1 est la cible moléculaire de cet agent thérapeutique. Malheureusement, les tentatives pour montrer une interaction directe entre Ézetimibe et NPC1-L1 se sont avérées infructueuses. Lorsque le régime alimentaire contient de l'acide cholique, qui favorise l'absorption intestinale des lipides et du cholestérol alimentaires, S.W. Altmann *et al.* [2] observent une diminution de l'ordre de 80 % des niveaux d'absorption du cholestérol chez les souris NPC1-L1 déficientes, alors que l'absorption des triglycérides est identique à celle des souris témoins. La diminution de l'absorption du cholestérol alimentaire chez la souris déficiente en NPC1-L1 semble

compensée par l'activation de l'expression des gènes *HMGCoA réductase* au niveau intestinal et *HMGCoA synthase* au niveau hépatique, tous deux impliqués dans la biosynthèse endogène du cholestérol.

L'ensemble de ces travaux permet de conclure que NPC1-L1, cible moléculaire très vraisemblable de l'Ézetimibe, est un élément central du mécanisme direct d'absorption entérocytaire du cholestérol. L'existence d'un niveau d'absorption basal chez la souris dépourvue de ce récepteur suggère que d'autres mécanismes directs d'absorption du cholestérol existent : il est très probable que d'autres protéines sont associées à NPC1-L1 dans ce processus d'absorption original. ♦

Intestinal cholesterol absorption and NPC1-L1

RÉFÉRENCES

1. Berge KE, Tian H, Graf GA, *et al.* Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000 ; 290 : 1771-5.
2. Altmann SW, Davis Jr. HR, Zhu L, *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004 ; 303 : 1201-4.
3. Fayard E, Schoonjans K, Annicotte JS, Auwerx J. Liver receptor homolog 1 controls the expression of carboxyl ester lipase. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 35725-31.
4. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003 ; 14 : 233-40.
5. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, *et al.* Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 16237-42.
6. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, *et al.* Overexpression of *ABCG5* and *ABCG8* promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 671-80.
7. Plösch T, Kok T, Bloks VW, *et al.* Increased hepatobiliary and fecal cholesterol excretion upon activation of the liver X receptor is independent of ABCA1. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 33870-7.
8. Mulligan JD, Flowers MT, Tebon A, *et al.* ABCA1 is essential for efficient basolateral cholesterol efflux during the absorption of dietary cholesterol in chickens. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 13356-66.
9. Iqbal J, Anwar K, Hussain MM. Multiple, independently regulated pathways of cholesterol transport across the intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 31610-20.
10. Altmann SW, Davis Jr. HR, Yao X, *et al.* The identification of intestinal scavenger receptor class B, type I (SR-BI) by expression cloning and its role in cholesterol absorption. *Biochem Biophys Acta* 2002 ; 1580 : 77-93.
11. Lambert G, Amar MJA, Guo G, *et al.* The nuclear receptor FXR regulates the enterohepatic circulation of cholesterol. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 2563-70.
12. Davies JP, Levy B, Ioannou YA. Evidence for a Niemann-Pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 2000 ; 65 : 137-45.
13. Ioannou YA. Multidrug permeases and subcellular cholesterol transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 657-68.

NOUVELLE

Maladie immunoproliférative de l'intestin grêle associée à *Campylobacter jejuni*

Marc Lecuit, Felipe Suarez, Olivier Lortholary

La maladie des chaînes lourdes α ou IPSID : un lymphome du MALT intestinal

La maladie des chaînes lourdes α est aujourd'hui plus volontiers appelée «maladie immunoproliférative de l'intestin grêle» (d'où l'acronyme anglo-saxon IPSID pour *immunoproliferative small intestinal disease*). Cette pathologie, individualisée par B. Ramot en 1965 puis précisément décrite par M. Seligmann en 1968, constitue un sous-type de lym-

phome du MALT (*voir encadré*) et a été initialement décrite chez des patients vivant autour du bassin méditerranéen et au Moyen-Orient (d'où le nom de lymphome méditerranéen qui lui a aussi été donné) [1, 2]. Des cas ont aussi été rapportés chez des patients originaires de la plupart des pays en voie de développement, notamment d'Afrique noire [1-3]. Il semble qu'il

M. Lecuit, O. Lortholary :
Service des Maladies
Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Necker-Enfants
Malades, Université Paris 5,
et Institut Pasteur,
25, rue du Docteur Roux,
75015 Paris, France.
F. Suarez : Service
d'Hématologie Adulte,
Hôpital Necker-Enfants
Malades, Paris, France
mlecuit@pasteur.fr

s'agisse du lymphome extra-ganglionnaire le plus fréquent dans ces pays, même si sa prévalence semble avoir décliné ces dernières décennies [4]. L'IPSID atteint préférentiellement les adultes jeunes et correspond à une infiltration de l'intestin grêle par une population mixte de cellules d'aspect centrocytique et de plasmocytes qui sécrètent une chaîne lourde alpha d'immunoglobuline monotypique tronquée qui n'est pas associée à une chaîne légère. L'infiltration de la muqueuse intestinale conduit à une entéropathie exsudative et une malabsorption.



Hormis le site principal de la lymphoprolifération, les caractéristiques histologiques sont similaires à celles du lymphome gastrique du MALT, à l'exception d'une différenciation plasmocytaire plus marquée au niveau intestinal [5]. La chaîne lourde alpha tronquée est en général détectable dans le sérum. La prolifération est initialement localisée au tube digestif et l'évolution se fait vers le décès par malabsorption sévère en l'absence de traitement, ou par transformation en lymphome de haut grade de malignité. Au stade initial, une efficacité spectaculaire des antibiotiques à large spectre est fréquente [6]. Il a donc logiquement été proposé que cette prolifération traduise l'élimination d'un antigène bactérien qui jouerait un rôle dans la genèse de ce type de lymphome [7]. Cette possibilité apparaît d'autant plus plausible que la quasi-totalité des lymphomes du MALT semble se développer dans un contexte de stimulation antigénique chronique [7].

Des études microbiologiques reposant sur des méthodes de culture classique n'avaient cependant pas permis de mettre en évidence une association avec un pathogène bactérien, parasitaire ou viral spécifique [8]; de plus, l'absence de région Fab au sein de la paraprotéine rend impossible l'identification de la cible de la réponse immune.

Mise en évidence d'une association entre *C. jejuni* et IPSID

L'hypothèse selon laquelle une espèce bactérienne pourrait jouer un rôle causal au cours de l'IPSID s'est trouvée renforcée par trois constatations faites depuis l'observation de la sensibilité aux antibiotiques de la maladie des chaînes alpha: (1) la description de l'entité «lymphome du MALT», ayant permis de classer dans une même catégorie histopathologique les lymphomes du MALT gastrique et intestinal (IPSID) [5, 9]; (2) l'association entre lymphome du MALT gastrique et *Helicobacter pylori* [10]; et (3) la régression des lymphomes du MALT gastrique après antibiothérapie éradiquant l'infection chronique à *H. pylori* [11, 12].

Afin d'identifier une espèce bactérienne éventuelle au sein du tissu intestinal siège d'IPSID, nous avons choisi d'utiliser une méthode alternative aux méthodes microbiologiques classiques qui avaient précédemment échoué [13]. Cette méthode devait pouvoir contourner la difficulté que créerait le caractère «non cultivable» éventuel de l'espèce en question et ne privilégier aucune espèce bactérienne *a priori*. Nous avons donc utilisé une stratégie fondée sur la mise en évidence et l'identification de séquences du gène codant pour l'ARN ribosomal (ADNr 16S) dans des échantillons biologiques congelés non fixés obtenus chez une patiente africaine atteinte d'IPSID n'ayant pas reçu précédemment d'antibiothérapie [12, 13]. Cette méthode offre l'avantage d'allier la sensibilité de la PCR à l'outil phylogénétique qu'est la détermination de la séquence de l'ADNr. En effet, le pourcentage d'identité entre deux séquences d'ADNr 16S n'est corrélé qu'à la distance évolutive séparant les isolats bactériens dont ils sont issus. La variabilité intraspécifique des séquences d'ADNr 16S est en règle inférieure à 1%. On considère donc qu'un isolat bactérien appartient à une espèce bactérienne donnée si son ADNr 16S partage plus de 99% d'identité avec la séquence de la souche de référence de l'espèce considérée. L'existence de régions très conservées au sein des séquences d'ADNr 16S identifiées à ce jour permet de définir des couples d'oligonucléotides qualifiés d'«universels» hybridant avec les ADNr 16S de toutes les espèces bactériennes connues. Ces couples d'oligonucléotides permettent donc théoriquement d'amplifier par PCR l'ADNr 16S de tout isolat bactérien. La séquence ainsi amplifiée peut être comparée aux séquences publiées et

l'espèce bactérienne dont elle provient déterminée. En l'absence d'identité significative avec les espèces bactériennes déjà recensées, une nouvelle espèce bactérienne peut être décrite et positionnée dans l'arbre phylogénétique construit à partir des séquences d'ADNr 16S connues. La puissance de cette approche a été illustrée par l'identification de *Tropheryma whippelii*, espèce bactérienne associée à la maladie de Whipple [14], et alors non cultivable, ou de *Bartonella henselae*, associée à l'angiomatose bacillaire [15].

L'utilisation de cette technique à partir des échantillons intestinaux congelés de cette patiente a conduit à la mise en évidence de séquences appartenant à l'espèce *Campylobacter jejuni* [13]. Ces résultats ont été confirmés par hybridation *in situ* et par immunohistochimie. Une étude rétrospective de six autres cas nous a permis de visualiser des bactéries du genre *Campylobacter* chez quatre autres patients [13].

Discussion

La pertinence de l'association entre *C. jejuni* et IPSID se fonde sur les observations suivantes. Premièrement, une analyse par PCR et séquençage a permis d'identifier des séquences appartenant à cette espèce bactérienne alors qu'aucune

Le lymphome du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) est une prolifération lymphoïde B dont l'origine est la zone marginale des follicules lymphoïdes associés aux muqueuses. L'infiltration lymphoïde désorganise le tissu épithélial en y créant des lésions pathognomoniques appelées « lésions lymphoépithéliales ». La population lymphoïde de ce type d'infiltrat possède certaines caractéristiques cytologiques des centrocytes et les cellules sont donc appelées CCL (*pour centrocyte-like cells*). Les lymphomes du MALT semblent être associés à une stimulation antigénique chronique. Les pathogènes suivants ont été impliqués : *H. pylori* et lymphome du MALT gastrique, *C. jejuni* et lymphome du MALT intestinal (IPSID), *B. bugdorferi* et lymphome du MALT cutané, et enfin très récemment *C. psittaci* et lymphome du MALT oculaire.

autre espèce entéropathogène n'a été détectée. Deuxièmement, les analyses par hybridation *in situ* et immunohistochimie ont permis de visualiser *C. jejuni* au sein du tissu pathologique. Troisièmement, l'éradication de *C. jejuni* par l'antibiothérapie a été associée à la régression rapide de l'IPSID chez le cas *index*. La signification de cette association est renforcée par quatre arguments supplémentaires. Notre étude rétrospective de six cas d'IPSID a permis d'identifier quatre autres cas associés à *Campylobacter*. D'autre part, d'autres auteurs ont rapporté le cas d'un patient ayant développé une diarrhée à *C. jejuni* quelques jours après l'administration d'une chimiothérapie antinéoplasique pour IPSID, ce qui plaide pour une exacerbation d'une infection préexistante à *C. jejuni* déclenchée par la chimiothérapie. De plus, l'IPSID est observée quasi-exclusivement chez des patients originaires de pays en voie de développement, où l'infection à *C. jejuni* est hyperendémique, souvent chronique et asymptomatique. Enfin, les antibiotiques actifs au cours de l'IPSID ont une activité contre *C. jejuni*.

Si l'existence d'une association n'implique pas nécessairement un lien causal, elle constitue néanmoins la première étape permettant de prouver l'étiologie microbienne d'une maladie. Pour ce qui concerne l'association entre *H. pylori* et le lymphome gastrique du MALT, des arguments pour incriminer *H. pylori* dans la genèse du lymphome ont été fournis par la corrélation entre l'éradication de *H. pylori* et la régression du lymphome, et par la mise en évidence que des lymphocytes T spécifiques d'*H. pylori* stimulaient la prolifération des cellules lymphoïdes tumorales B. Concernant l'association entre *C. jejuni* et IPSID, plusieurs éléments sont en faveur d'un lien causal entre *Campylobacter* et IPSID (voir plus haut). Cependant, pour démontrer de façon irréfutable que *Campylobacter* est la cause de l'IPSID (c'est-à-dire vérifier le postulat de Koch) il faudrait répondre aux questions suivantes: (1) *C. jejuni* est-il présent chez l'hôte infecté dans les

formes précoces de la maladie, au stade asymptomatique? (2) Est-il possible de cultiver *C. jejuni* à partir du tissu d'IPSID? (3) *C. jejuni* peut-il déclencher une IPSID dans un modèle animal approprié? (4) Et dans l'affirmative, *C. jejuni* peut-il être à nouveau isolé chez l'animal malade? Nous essayons actuellement de répondre à ces questions.

Il a été démontré que *C. jejuni* peut persister dans les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques dans un modèle murin gnotobiotique¹, et sécrète une toxine, CdtB, qui possède une activité génotoxique. Ces propriétés pourraient être impliquées dans la pathogénie de l'IPSID. *C. jejuni* peut induire une réponse humorale de type IgA muqueuse forte, et l'infection chronique à *C. jejuni* est associée à une stimulation soutenue du système immunitaire mucosal. Cette stimulation persistante pourrait conduire à l'expansion de clones sécrétant une IgA, puis à la sélection d'un clone sécrétant une chaîne lourde tronquée échappant au contrôle Fc-dépendant du pontage anticorps-antigène. L'éradication de la source antigénique par le traitement antimicrobien rendrait compte de son efficacité pour enrayer la prolifération tumorale.

Il est important de souligner que les résultats de notre étude ne nous permettent pas de conclure que *C. jejuni* est la seule espèce bactérienne associée à l'IPSID. Cependant, en accord avec une étude récente d'une série de 21 cas d'IPSID, nous n'avons trouvé aucun élément qui incrimine *H. pylori* dans le développement de l'IPSID.

Conclusions

Comme pour les lymphomes gastriques du MALT associés à *H. pylori*, la compréhension du rôle du *C. jejuni* dans la pathogénie de l'IPSID nécessitera des analyses mécanistiques, et le développement de modèles animaux appropriés. La mise en évidence de l'association entre *C. jejuni* et IPSID pourrait

conduire à l'amélioration du diagnostic, du traitement, et de la prévention de cette maladie. ♦

Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*

REMERCIEMENTS

Nous remercions très sincèrement Eric Abachin, Antoine Martin, Claire Poyart, Philippe Pochart, Djaouida Bengoufa, Jean Feuillard, Anne Lavergne, Patrick Berche et Loïc Guillevin, pour leur contribution à cette étude.

RÉFÉRENCES

- Ramot B, Shahin N, Babis JJ. Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases. *Isr J Med Sci* 1965; 1:221-6.
- Seligmann M, Danon F, Hurez D, et al. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science* 1968; 162:1396-7.
- Anonymous. WHO Meeting Report. Alpha chain disease and related lymphomas. *Arch Fr Mal App Dig* 1976; 54: 615-24.
- Salem P, Anaissie E, Allam C, et al. Non-Hodgkin's lymphomas in the Middle East. A study of 417 patients with emphasis on special features. *Cancer* 1986; 58:1162-6.
- Isaacson PG, Dogan A, Price SK, Spencer J. Immunoproliferative small-intestinal disease. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:1023-33.
- Galian A, Lecestre MJ, Scotto J, et al. Pathological study of alpha-chain disease, with special emphasis on evolution. *Cancer* 1977; 39: 2081-101.
- Isaacson PG. Extranodal lymphoma. In: Isaacson PG, Norton AJ, eds. London: Churchill Livingstone, 1994: 340.
- Harzic M, Girard-Pipau F, Halphen M, et al. Bacteriological, parasitological and virological study of the digestive flora in alpha-chain disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 472-9.
- Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-24.
- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
- Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 213-5.
- Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004; 350: 239-48.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 293-301.
- Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM, et al. The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 1990; 323: 1573-80.

1. Animaux axéniques (sans flore bactérienne) chez lesquels on peut introduire une flore définie.