

Manuscrit de thèse

Olivier Morteau

Université Paul Sabatier Toulouse

Spécialité: Pharmacologie

**Altérations de la motricité colique et de la
sensibilité viscérale dans la colite expérimentale
chez le rat.**

Approches pharmacologiques.



SOMMAIRE

	Pages
RESUME	9
SUMMARY	10
INTRODUCTION	11
1ère partie: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	
I. LE COLON: ANATOMIE ET MOTRICITE	
A. Anatomie	
1) Topographie et morphologie	14
2) Structure de la paroi	15
3) Vascularisation	17
4) Innervation	17
B. Motricité	
1) Profil moteur	20
2) Contrôle nerveux périphérique et central	23
3) Contrôle hormonal périphérique et central	27
4) Altérations physiopathologiques	28
II. LA SENSIBILITE VISCERALE	
A. Données générales	
1) Concepts de sensibilité et douleur viscérales	30
2) Douleur d'origine colique: exemples cliniques	34
3) Voies nerveuses	35
4) Récepteurs sensoriels	38
5) Médiateurs chimiques	46
B. Modèles d'étude de la sensibilité viscérale	
1) Les différents modèles	49
2) La distension colorectale	53
III. L'INFLAMMATION DU COLON	
A. Aspects cliniques	
1) Colites infectieuses et iatrogènes	55
2) Colite ulcéreuse et maladie de Crohn	55
B. Modèles expérimentaux de colite	
1) Les colites spontanées	60
2) Les colites induites	60
C. Les médiateurs chimiques de la colite	
1) Les eicosanoïdes	68
2) Le platelet-activating factor	72

3) Les cytokines	73
4) Les métabolites réactifs de l'oxygène	83
5) Le monoxyde d'azote	85
D. L'implication immunitaire dans la colite	
1) Altérations du système immunitaire intestinal	88
2) Hypothèse de l'autoimmunité	91
E. Le muscle lisse et le nerf entérique dans la colite	
1) Anomalies structurales	94
2) Altérations fonctionnelles nerveuses	95
3) Altérations fonctionnelles du muscle lisse	95

2e partie: METHODOLOGIE

A. Animaux	99
B. Enregistrement de l'activité motrice du côlon	
1) Implantation des électrodes intramusculaires	99
2) Enregistrement de l'activité motrice	101
C. Induction de la colite par le TNB/éthanol	101
D. Distension rectale	
1) Sondes utilisées	101
2) Choix d'un protocole	104
E. Section / réanastomose du côlon	104
F. Traitement systémique par la capsaïcine	105
G. Mesure de l'activité myéloperoxidase à partir des tissus coliques	
1) Principe	106
2) Protocole	106
H. Examen histologique	106

3e partie: RESULTATS

Chapitre I. Motricité colique au cours d'une inflammation du côlon par le TNB/éthanol: implication du PAF et de l'IL-1.

1) Introduction	108
2) Méthodologie	109
3) Résultats	111
4) Discussion	122

Chapitre II. Influence de l'inflammation du côlon sur les altérations de la sensibilité viscérale induites par distension rectale.

1) Introduction	129
-----------------	-----

2) Méthodologie	130
3) Résultats	134
4) Discussion	144

Chapitre III. Implication des récepteurs 5-HT₃ dans les réponses viscéromotrice et nociceptive à la distension rectale avant et au cours de la rectocolite.

1) Introduction	151
2) Méthodologie	152
3) Résultats	154
4) Discussion	162

Chapitre IV. Effet du cilansetron sur l'activité myéloperoxidase au cours de l'inflammation du côlon proximal par le TNB/éthanol.

1) Introduction	169
2) Méthodologie	170
3) Résultats	171
4) Discussion	171

DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALES 174

BIBLIOGRAPHIE 178

RESUME

Les colites chez l'homme se traduisent par des lésions organiques et des anomalies fonctionnelles incluant une altération de la motricité colique et une exacerbation de la sensibilité viscérale. Notre objectif était d'adapter des modèles animaux reproduisant ces troubles fonctionnels, afin d'en étudier les médiateurs biochimiques. L'étude, basée sur la mesure par électromyographie de la motricité colique *in vivo* chez le rat, décrit les troubles de la motricité du côlon proximal en réponse à une inflammation par l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNB). L'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse et d'antagonistes des récepteurs des principaux médiateurs de la colite montre l'implication du platelet-activating factor (PAF) et de l'interleukine-1 (IL-1) dans ces altérations. Nous définissons ensuite un modèle de douleur viscérale basé sur la distension rectale, induisant d'une part une inhibition amont de la motricité colique, d'autre part une augmentation des contractions des muscles de l'abdomen. L'inflammation rectale par le TNB génère une hypersensibilité caractérisée par un abaissement du seuil d'apparition des deux réponses à la distension. L'administration périphérique d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) révèle que les récepteurs 5-HT₃ participent à la fois aux altérations motrices induites par la distension et à l'hypersensibilité viscérale générée par le TNB. L'injection intrapéritonéale du précurseur de la 5-HT induit une augmentation de la réponse abdominale douloureuse à la distension rectale, permettant l'étude du rôle des autres récepteurs de la 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄) dans l'hypersensibilité viscérale. En conclusion, les troubles moteurs associées à la colite expérimentale chez le rat impliquent certains des médiateurs (PAF, IL-1) responsables des lésions organiques. Toutefois, d'autres médiateurs n'intervenant pas directement dans la colite, comme la 5-HT, participent à l'hypersensibilité viscérale induite par une rectocolite, via les récepteurs 5-HT₃ dans le cas de la 5-HT.