



MALADIES INFECTIEUSES RARES DE L'INTESTIN GRELE

Yoram BOUHNICK

Service d'Hépato-Gastroentérologie et d'Assistance Nutritive

Hôpital Lariboisière

2 rue Ambroise Paré

75475 PARIS Cedex 10

yoram.bouhnik@lrb.ap-hop-paris.fr

Parmi les maladies du grêle, on distingue les entéropathies non infectieuses [maladie cœliaque, entéropathies tumorales, ischémiques, radiques et iatrogènes, vascularites, maladies de surcharge (amylose, gastroentérite à éosinophiles), pseudo-obstruction intestinale chronique], les entéropathies potentiellement infectieuses (maladie de Crohn, jéunoiléite ulcéreuse non granulomateuse, gastroentérite à éosinophiles, entéropathies associées à un déficit immunitaire, pseudo-obstruction intestinale chronique) et les entéropathies infectieuses. Parmi ces dernières, on distingue les entéropathies aigues (généralement de causes bactérienne, virale ou parasitaires, généralement rapidement résolutives) et les entéropathies chroniques, principalement représentées par la maladie de Whipple, la sprue tropicale, la tuberculose et l'histoplasmosse. Seules ces dernières seront traitées ici.

1. La maladie de Whipple

Il s'agit d'une maladie rare, avec 1000 cas environ répertoriés depuis la description princeps en 1907. La prédominance masculine est nette (75%), mais inexpliquée. L'agent causal de la maladie, dénommé *Tropheryma whipplei* a été identifié en 1992 grâce à la « polymérase chaîne réaction ». Cette technique est aujourd'hui utile dans l'identification des formes précoces de la maladie.

La source de contamination par *T. whipplei* est inconnue, de même que son mode de diffusion. L'atteinte prédominante du tube digestif et l'appartenance aux bactéries telluriques sont en faveur d'une porte d'entrée digestive. L'hypothèse d'une origine environnementale de la bactérie a été renforcée par la mise en évidence de son ADN dans les eaux usées. La confirmation de l'origine infectieuse de la maladie de Whipple n'exclut cependant pas un désordre immunitaire primitif secondaire associé. Le défaut de dégradation des bactéries par les macrophages persiste même chez des malades traités et en rémission.

Le diagnostic est généralement suspecté sur le tableau clinique associant arthralgies ou arthrites, fièvre, diarrhée avec ou sans stéatorrhée, douleurs abdominales, adénopathies mésentérique ou périphériques. Ce tableau « digestif » est souvent précédé par d'autres symptômes : pigmentation cutanée, signes cardiaques, neurologiques, oculaires ou pulmonaires. Cette phase « pré-digestive » peut durer plusieurs mois, voire plusieurs années, expliquant le fréquent retard au diagnostic.

Les examens biologiques mettent en évidence une malabsorption intestinale souvent dissociée et une entéropathie exsudative.

L'endoscopie duodénale montre des lésions souvent en plage, des villosités renflées en massue, couvertes d'un enduit blanchâtre et la présence de dilatations lymphatiques. Classiquement, le diagnostic de maladie de Whipple repose sur la mise en évidence sur les

biopsies, en microscopie optique, d'un infiltrat tissulaire de macrophages contenant des corpuscules positifs à la coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS+), Gram +, Ziehl-Nielsen -. La maladie de Whipple a des similarités cliniques et histologiques avec les mycobactérioses intestinales ; *Mycobacterium avium intracellulare* a été associé à des tableaux ressemblant à la maladie de Whipple chez l'immunodéprimé. La présence de macrophages PAS+ dans la muqueuse intestinale peut également être observée au cours de l'histoplasmose et de la macroglobulinémie. De façon maintenant systématique, en cas de suspicion diagnostique, des biopsies doivent être effectuées pour recherche par PCR de *T. whipplei*. Au mieux, on peut effectuer une PCR quantitative (real-time PCR) : la détection de 10^2 à 10^5 copies confirme le diagnostic, et évite les faux positifs ; de plus, elle est utile pour le suivi pendant et après traitement. Les tests sérologiques ne sont pas encore au point.

Le pronostic de cette affection, autrefois mortelle en 5 à 20 ans, a été transformé par l'antibiothérapie. Le traitement le plus utilisé est l'association pénicilline G - streptomycine ou ceftriaxone par voie parentérale (IM) pendant 2 semaines chez les patients très symptomatiques, relayé par le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX) pendant 12 mois.

Une endoscopie de contrôle au 12^{ème} mois doit confirmer la disparition des granules PAS+, voire la négativité de la PCR avant l'interruption du traitement. Un contrôle doit être envisagé 3 ans plus tard. Le devenir à long terme et le risque de rechute tardive des patients traités par TMP/SMX est inconnu en l'absence de recul suffisant. En cas de rechute, observées dans 25% des cas, on réinstaure le même traitement, après preuve histologique chaque fois que possible. En cas d'échec, on propose actuellement le chloramphénicol pour une durée de 1 an.

2. La sprue tropicale

La sprue tropicale réalise un syndrome de malabsorption de cause probablement infectieuse, historiquement définie par l'association d'une diarrhée chronique avec malabsorption et d'une anémie mégaloblastique par carence en folates chez des sujets vivants ou ayant vécu en région d'endémie (Grandes Antilles, Amérique Centrale, sous-continent Indien et Asie du Sud-Est), sans qu'aucune cause bactérienne, parasitaire ou virale ne soit trouvée. Elle peut atteindre les autochtones, les expatriés et plus rarement les voyageurs. L'existence de petites épidémies et l'efficacité des antibiotiques suggèrent une cause infectieuse, mais les données bactériologiques sont contradictoires. La fréquence de la sprue tropicale a diminué ces 20 dernières années.

Les symptômes débutent généralement par une diarrhée aiguë, parfois de caractère familial ou épidémique, mais qui disparaît dans la majorité des cas en quelques jours. Chez certains

sujets, la diarrhée devient chronique et s'installe une malabsorption. La phase d'état est marquée par une dénutrition, des signes de carences hématologiques (anémie par carence en folates et vitamine B12) et cutanéo-muqueux. Parfois, elle s'installe de façon insidieuse avec des phases de rémission plus ou moins complète. Elle peut se manifester parfois des années après le retour d'un pays d'endémie.

Le diagnostic repose de première intention sur l'endoscopie duodénale avec biopsies : les lésions histologiques, sans être spécifiques, peuvent montrer une atrophie villositaire généralement partielle ; l'accumulation de gouttelettes lipidiques au sein d'un matériel collagène dense situé immédiatement sous la membrane basale épithéliale évoque fortement le diagnostic. A noter que dans la population générale vivant en zone d'endémie, les biopsies duodénales ne sont histologiquement normales chez les autochtones que dans moins de 20% des cas. Les folates, et dans la forme chronique, la vitamine B12 sérique, sont abaissés, avec anémie mégaloblastique. Il est important, avant de retenir le diagnostic de sprue tropicale, d'éliminer systématiquement une malabsorption par infestation parasitaire, bien qu'elle ne s'accompagne généralement pas de carence en folates et/ou en vitamine B12.

Le traitement repose sur l'administration *per os* systématique d'acide folique et d'antibiotiques de la famille des tétracyclines. Le traitement doit être prolongé 3 mois chez l'expatrié et au moins 6 mois chez les autochtones. L'amélioration des formes récentes est généralement franche en quelques jours, mais celle des formes chroniques est bien plus lente. Le pronostic est excellent chez les expatriés et chez les voyageurs vus précocement.

3. La tuberculose intestinale

En France, la tuberculose intestinale est une maladie rare, mais en recrudescence, et se rencontre surtout chez les sujets exclus, immigrés ou immuno-déprimés. L'intestin est le 2^{ème} site en fréquence de la tuberculose digestive. Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints, avec une prédominance pour la région iléocæcale (42%) et le jéjuno-iléon (35%). La tuberculose pulmonaire concomitante est rare (20%).

La tuberculose intestinale s'observe dans les 2 sexes à tous les âges de la vie. Les symptômes habituels sont : douleurs de la fosse iliaque droite (85%), fièvre (45%), altération de l'état général (70%), diarrhée (40%), masse abdominale en fosse iliaque droite (40 - 50%) ; Occlusion intestinale, perforation, fistule, hémorragie digestive ou syndrome de malabsorption peuvent être révélateurs (20 à 40%). Les principaux diagnostics différentiels sont la maladie de Crohn, le cancer, la yersiniose, l'amibiase, l'histoplasmosse ou un abcès péri-appendiculaire.

Le scanner peut être un bon examen, notamment pour trancher avec une maladie de Crohn en présence d'adénopathies à centre hypodense. Les explorations endoscopiques (iléocoloscopie, voire entéroscopie poussée), sont considérés comme les meilleurs examens pour le diagnostic de tuberculose intestinale. L'aspect n'est pas spécifique, mais elles permettent la réalisation de biopsies (8 à 10 au niveau des berges des ulcérations). Des colorations spécifiques (Ziehl-Nielsen) et la mise en culture doivent être systématiques en cas de suspicion diagnostique. La recherche de BK par PCR sur biopsies permet d'obtenir une réponse rapide. Le problème est que ces tests, excepté la culture bactériologique, ont une faible sensibilité et spécificité. Le traitement anti-tuberculeux est sans particularité en cas d'atteinte intestinale ; il est efficace dans plus de 90% des cas. La chirurgie est réservée aux cas de doute diagnostique et dans les formes compliquées.

4. L'histoplasmose intestinale

L'histoplasmose se présente généralement comme une maladie systémique avec atteinte pulmonaire et/ou hépatique. Elle peut entraîner des lésions intestinales au niveau de l'iléon terminal ou du colon, parfois responsables d'hémorragie, de sténoses, de perforation ou de syndrome de malabsorption. Elle est préférentiellement observée en cas de déficit immunitaire, mais peut également se voir chez les sujets immuno-compétents. Les biopsies intestinales permettent au mieux le diagnostic. Le traitement repose généralement sur les antifongiques à type d'amphotéricine B ou de kéroconazole.

Bibliographie

1. Rambaud JC. *Traité de gastroentérologie*. Paris, Flammarion Médecine Sciences, 2000 : 411-426.
2. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):239-46.
3. Walker MM. What is tropical sprue? *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(8):887-890.
4. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 May;93(5):692-6.
5. Bodily K, Perfect JR, Procop G, Washington MK, Affronti J. Small intestinal histoplasmosis: successful treatment with itraconazole in an immunocompetent host. *Gastrointest Endosc*. 1996 May;43(5):518-21.