

TFI post-infectieux : une nouvelle piste ?

Pr. Benoit Coffin

Service d'Hépato-Gastroentérologie, AP

En 1962, Chaudhary et Truelove signalait dans une étude rétrospective que, chez 25 % des patients, des troubles fonctionnels intestinaux apparaissaient au décours d'un syndrome infectieux digestif. Totalement passée inaperçue durant de nombreuses années, l'hypothèse que des troubles fonctionnels intestinaux (TFI) puissent apparaître au décours d'un syndrome infectieux digestif est redevenu un sujet d'actualité ces dernières années remettant en cause la physiopathologie des TFI.

Plusieurs études épidémiologiques longitudinales menées chez des patients ayant eu une gastro-entérite aiguë, dans le cadre d'épidémie localisée le plus souvent, ont montré qu'il existait une augmentation du risque de survenue de TFI, selon les critères de Rome II, durant les 6 à 12 mois suivant l'épisode aigu permettant d'identifier un sous-groupe de patients sous le terme générique de TFI post-infectieux (TFI-PI). Sur le plan sémiologique, les patients atteints de TFI-PI se plaignent essentiellement d'une forme à diarrhée prédominante. Une méta-analyse récente a montré que le risque relatif de développer des TFI-PI après un épisode infectieux aigu était de 7,8 (IC 95 % : 4,7-11,1) (1). Les facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin, la durée de l'épisode aigu (> 5 jours), un stress lors de l'épisode aigu et le tabac pour certains. Les premières études n'avaient pas montré de différence de fréquence selon qu'un germe ait été ou non identifié lors de l'épisode aigu, mais des données récentes suggèrent que les TFI-PI sont plus fréquents après une infection par un germe entéro-invasif (2).

Comme chez tous les patients atteints de TFI selon les critères habituels, les explorations biologiques et morphologiques standards sont normales chez ces patients et il existe des troubles de la motricité et de la sensibilité viscérale. Cependant, l'analyse fines de biopsies digestives à permis de montrer une augmentation de la densité des cellules inflammatoires, des mastocytes et des cellules entéro-endocrines au cours des TFI-PI. Ces cellules libèrent différents médiateurs intervenant dans la réaction inflammatoire et la régulation de la sensibilité et de la motricité digestive. Ainsi, il a été montré que la densité des mastocytes situés à proximité des terminaisons nerveuses étaient augmentées, qu'ils étaient plus souvent activés chez ces patients et qu'il existait une corrélation significative entre l'importance de la dégranulation des mastocytes et l'intensité des symptômes (3). Les cellules entéro-endocrines libèrent différents neuropeptides, dont la sérotonine (5-HT) qui intervient dans la régulation de la motricité et de la sensibilité viscérale (4). Enfin, il a été montré une augmentation de la sécrétion de l'interleukine (IL) 1, une cytokine pro-inflammatoire, dans le cadre des TFI-PI (5). Plus récemment Dinan et al ont montré une augmentation du taux circulant d'une autre cytokine pro-inflammatoire, l'IL-6 au cours des TFI en général (6). De manière intéressante, il existait une corrélation positive entre le taux d'ACTH libérée après injection de CRF et les concentrations d'IL-6 suggérant une relation entre stress et inflammation au cours des TFI. Par analogie avec la situation des TFI-PI, l'équipe de Pimentel a montré une prévalence anormalement élevée d'une colonisation bactérienne du grêle chez des patients ayant des TFI, proche de 30 %.

Sur le plan thérapeutique, par analogie avec les maladies inflammatoires intestinales, une corticothérapie (40 mg/j pendant 4 semaines) n'a pas montré d'efficacité au cours des TFI-PI (7). Les probiotiques, en modulant la flore et en régulant la réponse immunitaire pourrait avoir une efficacité au cours des TFI en général. Bien que les premiers résultats soient peu encourageant, quelques études récentes ont montré qu'une souche de bactéries améliorait significativement les symptômes et normalisait le rapport des cytokines pro-inflammatoires sur cytokines anti-inflammatoires (8). La correction de la colonisation bactérienne chronique du grêle par un antibiotique non absorbable, la rifaximine, permettait aussi d'améliorer significativement les symptômes (9).

Ainsi, la réactualisation de la classique « colite post-amibienne » de nos aïeuls ayant séjourné dans les lointaines colonies a permis de déboucher sur un nouveau concept, les TFI post-infectieux. Cette nouvelle hypothèse prend progressivement de l'importance pour aboutir à la notion que les TFI seraient peut-être une maladie micro-inflammatoire du tube digestif. De nombreuses inconnues persistent mais cette nouvelle entité ouvre des perspectives intéressantes sur le plan de la recherche mais aussi sur le développement de nouveaux traitements, d'autant plus que des modèles animaux ont été développés dans cette situation.

- (1) Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1894-1899.
- (2) Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006; 131(2):445-450.
- (3) Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126(3):693-702.
- (4) Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(7):1578-1583.
- (5) Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52(4):523-526.
- (6) Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130(2):304-311.
- (7) Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(1):77-84.
- (8) O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128(3):541-551.
- (9) Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(8):557-563.