

Item 282 (ex item 303) – Diarrhée chronique chez l'adulte et l'enfant

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

Préambule.....	3
1. Prérequis : histologie de la paroi duodénale.....	3
2. Maladie cœliaque.....	3
2.1. Définition.....	3
2.2. Diagnostic histologique.....	4
2.3. Traitement.....	4
2.4. La résistance au régime sans gluten.....	5
3. MICI.....	5
4. Colites microscopiques.....	5
4.1. Définition.....	5
4.2. Diagnostic anatomopathologique.....	5
4.3. Traitement.....	6
5. Giardiose (lambliaze).....	7
6. Maladie de Whipple.....	7

Objectifs ENC

- Connaître les principales causes de diarrhée chronique.
- Connaître l'apport de l'anatomie pathologique dans le diagnostic.

Préambule

Ce chapitre regroupe les principales causes de diarrhée chronique de diagnostic essentiellement anatomopathologique.

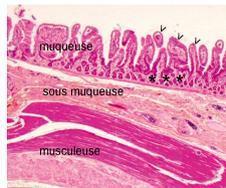
1. Prérequis : histologie de la paroi duodénale

Comme l'ensemble du tube digestif, le duodénum est constitué de quatre couches : la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse), la sous-muqueuse, la musculuse et la sous-séreuse.

Ne sont développées dans ce qui suit que les particularités de l'intestin.

La muqueuse présente des villosités et des cryptes (figure 1).

Figure 1 : Histologie de la paroi intestinale



Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par l'épithélium (entérocytes, cellules caliciformes mucosécrétantes, rares cellules endocrines).

L'épithélium de revêtement se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkuhn.

On retrouve, à l'état normal, des lymphocytes au sein de cet épithélium de revêtement (N < 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau des villosités).

La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner (sécrétion muqueuse alcaline).

2. Maladie cœliaque

2.1. Définition

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique, auto-immune, provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine, contenue dans le gluten (blé, seigle, orge).

C'est une maladie touchant environ 1 personne/1 000.

Elle est définie par :

- un syndrome de malabsorption associant des manifestations cliniques et/ou biologiques ;
- des signes histologiques, **nécessaires au diagnostic** ;
- la régression des symptômes et des carences après un régime sans gluten strict, associée à une amélioration lente des lésions histologiques.

2.2. Diagnostic histologique

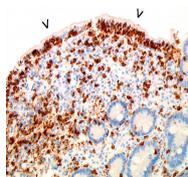
Le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments :

- cliniques (diarrhée avec malabsorption, carences, dermatite herpétiforme...);
- biologiques (anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium ++, en l'absence de déficit en immunoglobulines);
- et histologiques (figures 2 et 3).

Figure 2 : Maladie cœliaque, histologie : biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 pour 100 cellules épithéliales)



Figure 3 : Maladie cœliaque, biopsie duodénale avec immunomarquage des lymphocytes CD3 montrant de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux au niveau de l'épithélium de surface (flèches) (> 30 %)



L'aspect histologique typique est l'association de :

- une atrophie villositaire (totale, subtotale ou partielle);
- une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 LIE/100 cellules épithéliales);
- une hypercellularité du chorion;
- une hyperplasie des cryptes.

Les biopsies duodénales sont faites en général lors d'une endoscopie œso-gastro-duodénale.

Il faut des biopsies multiples (au moins trois, idéalement quatre à six biopsies) du deuxième duodénum et si possible du troisième duodénum (les lésions peuvent être de répartition hétérogène).

L'examen histologique recherchera aussi d'autres causes de diarrhée (giardiose, strongyloïdose, maladie de Whipple, infections associées à un déficit immunitaire [cryptococcose, isosporose]).

L'histologie est nécessaire au diagnostic de maladie cœliaque mais ne suffit pas.

En effet, d'autres pathologies peuvent donner des lésions histologiques comparables avec atrophie villositaire et/ou augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (sprue tropicale, déficits immunitaires, etc.)

L'association d'une atrophie villositaire avec présence d'anticorps sériques anti-endomysium et transglutaminase permet de poser le diagnostic avec quasi-certitude.

2.3. Traitement

Le traitement repose sur un régime sans gluten, à vie.

La bonne observance du traitement est confirmée par :

- l'amélioration clinique ;
- le dosage des anticorps anti-transglutaminase ou anti-endomysium annuel (disparition en six à dix mois).

La régression des signes histologiques se fait en douze mois environ. Il n'est pas obligatoire de faire des biopsies pour prouver la régression des signes histologiques.

2.4. La résistance au régime sans gluten

Elle doit faire évoquer :

- une mauvaise observance du régime en premier lieu (interrogatoire, sérologie) +++ ;
- une sprue réfractaire (« lymphome intra-épithélial ») ;
- une jéjuno-iléite ulcéreuse (aussi considérée comme une pathologie prélymphomateuse) ;
- un lymphome T (infiltration tumorale par un lymphome T de haut grade).

La **sprue réfractaire** correspond à la persistance des signes malgré un régime sans gluten bien suivi pendant au moins six mois, avec infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T intra-épithéliaux de phénotype anormal (CD3 + mais CD8-, alors que dans la maladie cœliaque les lymphocytes intra-épithéliaux sont CD3 +/CD8 +). Il s'agit en fait d'une prolifération clonale de lymphocytes T, qui reste intra-épithéliale (« lymphome intra-épithélial ou in situ »).

N.B : l'histologie sur coloration standard est donc comparable à une maladie cœliaque sensible au régime. Seule la réalisation d'un immunomarquage (CD3 et CD8) pourra faire la différence en mettant en évidence la perte d'expression du CD8.

3. MICI

Concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, voir *supra* item 118.

4. Colites microscopiques

4.1. Définition

Les colites microscopiques se définissent par :

- une diarrhée chronique ;
- un aspect endoscopique normal de la muqueuse colique ;
- une muqueuse colique inflammatoire particulière (colite lymphocytaire ou colite collagène).

Elles surviennent en général chez la femme âgée de plus de 50 ans.

Les colites microscopiques sont considérées par certains comme une maladie auto-immune.

La prise en charge médicale est la même pour les colites lymphocytaire et collagène, c'est pour cela qu'elles sont regroupées sous le terme général de colite microscopique.

Elles peuvent être déclenchées par des médicaments ou être associées à d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite, syndrome de Sjögren...), dont la maladie cœliaque ou la gastrite auto-immune.

4.2. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic de colite microscopique nécessite la réalisation de biopsies étagées multiples au cours d'une coloscopie totale.

Les anomalies histologiques des colites microscopiques sont en général pan-coliques. Cependant, les anomalies histologiques prédominent parfois au niveau du côlon droit (surtout dans la colite collagène) et peuvent être absentes au niveau du rectum. Les deux sites à biopsier systématiquement en cas de muqueuse normale sont le côlon droit et le sigmoïde (3 à 4 biopsies par site).

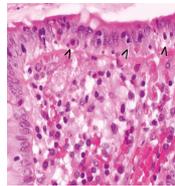
1. Colite lymphocytaire

Histologiquement, on observe dans la colite lymphocytaire au niveau de la muqueuse colique :

- une nette **augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux** (> 20 pour 100 cellules épithéliales). Ces lymphocytes sont de phénotype CD8 + ;
- une altération des cellules épithéliales de surface ;
- un infiltrat inflammatoire du chorion.

Ces lésions sont diffuses, présentes sur toutes les biopsies mais à des degrés différents (figure 4).

Figure 4 : Colite lymphocytaire : histologie avec une muqueuse colique présentant une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 20 pour 100 cellules épithéliales, flèches)



2. Colite collagène

Histologiquement, on observe dans la colite collagène au niveau de la muqueuse colique :

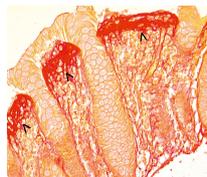
- la **présence d'un dépôt collagène continu (> 10 μ) situé sous l'épithélium de surface**. Cette bande fibreuse ne s'étend pas autour des cryptes en profondeur, reste confinée sous l'épithélium de surface et peut englober des capillaires ;
- une altération des cellules épithéliales de surface ;
- une inflammation du chorion ;
- une légère augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (figures 5 et 6).

Figure 5 : Colite collagène, histologie



Muqueuse colique avec dépôt collagène continu > 10 μ situé sous l'épithélium de surface (X), une altération des cellules épithéliales de surface, une inflammation du chorion et une légère augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux.

Figure 6 : Colite collagène, histologie, coloration de rouge Sirius (fibrose)



Dépôt collagène continu > 10 μ situé sous l'épithélium de surface (flèches). Cette bande fibreuse ne s'étend pas autour des cryptes en profondeur, reste confinée sous l'épithélium de surface et peut englober des capillaires.

4.3. Traitement

Le traitement repose sur l'arrêt d'un médicament suspect éventuel, des médicaments antidiarrhéiques symptomatiques \pm du budésônide.

5. Giardiose (lambliaose)

La giardiose ou giardiose ou lambliaose est une infection digestive fréquente, provoquée par *Giardia intestinalis*, pouvant être responsable de diarrhée chronique.

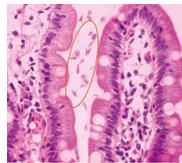
Le diagnostic est habituellement fait par un examen parasitologique des selles.

Cet examen peut être pris en défaut, surtout dans les formes chroniques.

L'examen anatomopathologique de biopsies duodénales prélevées au cours d'une endoscopie œso-gastro-duodénale est une méthode diagnostique sensible et spécifique.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des trophozoïtes qui se voient sur la coloration standard (figure 7).

Figure 7 : Giardiose : biopsie duodénale avec présence de nombreux trophozoïtes de Giardia dans la lumière (cercle rouge)

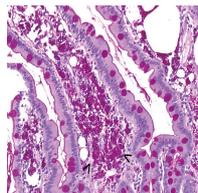


Ils se situent dans la lumière duodénale ou au contact des villosités, en nombre variable. Le parasite est piriforme, mesure entre 9 et 20 μ et contient deux noyaux. On observe un infiltrat inflammatoire chorion de la muqueuse duodénale d'intensité variable. Plus rarement, dans les infections sévères, on peut voir une atrophie villositaire associée.

6. Maladie de Whipple

Il s'agit d'une infection bactérienne très rare causée par *Tropheryma whipplei*, de culture difficile, responsable d'une diarrhée chronique par malabsorption avec polyarthralgies, fièvre, altération de l'état général. Plus rarement il y aura des atteintes neurologiques ou cardiaques (figure 8).

Figure 8 : Maladie de Whipple : biopsies duodénales (coloration par le PAS) : la présence, au sein du chorion de macrophages positifs sur la coloration par le PAS (flèches)



Le diagnostic anatomopathologique se fait par l'analyse de biopsies duodénales et si possible jéjunales, le jéjunum étant plus fréquemment atteint.

L'aspect typique est caractérisé par la présence, au sein du chorion, de macrophages spumeux. Ces cellules sont positives sur la coloration par le PAS. Cet aspect est évocateur du diagnostic, mais la mise en évidence de l'agent pathogène nécessite la réalisation d'une PCR sur les prélèvements tissulaires ou sanguins.

Points essentiels

- Le diagnostic de la maladie cœliaque est posé grâce à la combinaison d'arguments cliniques, biologiques (anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase) et histologiques (biopsie duodénale).

- Le diagnostic de maladie cœliaque nécessite la réalisation de biopsies intestinales qui montreront :

- une atrophie villositaire totale ou subtotal ;

- une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ;
 - une hyperplasie des cryptes ;
 - une hypercellularité du chorion.
- La sprue réfractaire correspond à la persistance des signes malgré un régime sans gluten bien suivi, avec infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T intra-épithéliaux de phénotype anormal (CD3 + mais CD8-).
 - Les colites microscopiques sont la colite lymphocytaire et collagène. Elles se définissent par l'association d'une diarrhée, d'un aspect endoscopique normal et d'un aspect histologique diagnostique (encadrés dans le texte).
 - La giardose peut se diagnostiquer sur des biopsies duodénales.
 - Le diagnostic de maladie de Whipple (très rare) repose sur la mise en évidence de macrophages spumeux PAS + dans le chorion intestinal. La mise en évidence du germe se fait par PCR.