



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2007

**‘MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES :
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES.’**

22 novembre 2007

K. Geboes, Département de Pathologie, KULeuven, Belgique (Coordination)

D. Cazals-Hatem, Hôpital Beaujon, Paris,

A. Couvelard, Hôpital Beaujon, Paris,

S. Haouet, E.P.S. La Rabta, Tunis, Tunisie

A. Jouret-Mourin, : Hôpital St Luc, UCLouvain, Belgique

A. Lavergne-Slove, Hôpital Lariboisière, Paris,

SOMMAIRE

Introduction, Karel Geboes	3
Cas N° 1, Dominique Cazals-Hatem	11
Cas N° 2, Dominique Cazals-Hatem	21
Cas N°3, Anne Jouret-Mourin	26
Cas N°4, Slim Haouet	32
Cas N°5, Anne Jouret-Mourin	39
Cas N° 6, Anne Couvelard	43
Cas N° 7, Anne Lavergne-Slove	50
Cas n° 8, Anne Lavergne-Slove	54

Introduction, Karel Geboes

Le diagnostic précis de colite ne peut pas toujours être posé avec les moyens diagnostiques actuels. L'analyse de biopsies multiples permet un diagnostic correct de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (Idiopathiques) (MICI) dans 66 à 75% des cas. Si l'on intègre les données cliniques et endoscopiques, le diagnostic est atteint dans la majorité des cas (>90%). Dans une série de 200 patients présentant des lésions de colite suspectée ou avérée, le diagnostic restait flou chez 2 patients (1,2). Le rendement diagnostique varie cependant en fonction de la composition des séries de patients et est en général faible dans les séries pédiatriques.

Des présentations atypiques de MICI ont été décrites chez des patients présentant des colites sévères fulminantes et chez des patients atteints de maladie hépatique. Le but de cet histoséminaire est de revoir des cas de présentations atypiques de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn et de mettre en évidence les problèmes diagnostiques.

Difficultés diagnostiques au stade initial de la maladie

Au stade initial de la maladie, le diagnostic différentiel le plus important des MICI est la colite infectieuse. La colite infectieuse peut mimer des aspects de MICI tant macroscopiquement que microscopiquement (3). La plupart des patients atteints de colite infectieuse se caractérisent par un début de maladie brutal, marqué par des diarrhées depuis une semaine souvent accompagnées de fièvre. Le début des MICI est souvent plus insidieux (4). Une culture positive des selles n'exclut cependant pas nécessairement le diagnostic de MICI (5). Les infections induisant des diarrhées prolongées (> 4 – 6 semaines) représentent un problème particulier, par le fait même que les aspects microscopiques, les plus souvent utilisés pour le diagnostic de MICI, apparaissent dans le décours de la maladie. Le diagnostic et le traitement dépendent donc de ce processus. Dans les maladies établies, le diagnostic est basé sur l'association d'une plasmocytose basale et d'une distorsion de l'architecture muqueuse. Les stades précoces ne présentent que peu ou pas de critères diagnostiques. La plasmocytose basale est observée dans les biopsies au stade débutant chez 38 à 100% des patients adultes et chez 58% des enfants atteints de colite ulcéreuse. L'irrégularité diffuse de l'architecture des cryptes, critère diagnostique de la colite ulcéreuse, peut être absente dans les biopsies effectuées au stade initial de la maladie. Une étude a montré que l'irrégularité des

cryptes apparaissait entre 16 et 30 jours de maladie et était absent dans les stades précoces alors qu'une autre étude l'a décrite dans toutes les biopsies obtenues dès les premiers jours de la maladie. Dans cette dernière étude, le début de la maladie se définissait par la perte de sang (6,7).

Plusieurs maladies peuvent mimer l'aspect microscopique de MICI, que ce soit la maladie de Crohn (MC) ou la colite ulcéreuse (CU). La colite associée à une diverticulose (synonyme : colite diverticulaire, colite segmentaire, sigmoïdite) est un terme utilisé pour décrire une inflammation chronique active du sigmoïde, siège de diverticulose, c'est-à-dire une inflammation muqueuse avec ou sans inflammation visible des diverticules ou de la muqueuse avoisinante (8). Une colite diverticulaire s'observe dans approximativement 25% des résections coliques sigmoïdiennes (9). Cette pathologie est souvent asymptomatique mais l'endoscopie peut révéler une hyperhémie muqueuse, de l'œdème, des érosions, spécialement dans les plis. Dans les cas symptomatiques, rectorragies, diarrhée et émission de glaires muqueuses peuvent être présents. La pathogenèse reste inconnue mais il s'agit probablement de phénomènes multi-factoriels comprenant l'ischémie et des phénomènes de prolapsus muqueux. Des biopsies réalisées montrent des aspects histopathologiques extrêmement variables, allant d'une inflammation discrète (œdème et télangectasies de la muqueuse prolabée) à une inflammation chronique active incluant une architecture irrégulière des cryptes et une plasmocytose basale pouvant mimer des MICI, particulièrement la CU. La muqueuse du colon proximal et distal est habituellement normale. La relation de la réaction inflammatoire avec une CU vraie n'est pas claire. Il semble que la colite chronique associée à la maladie diverticulaire précède l'apparition de la proctite et de la colite ulcéreuse dans seulement une minorité des cas. Des lésions de pseudo-Crohn incluant des granulomes ont également été observées (10).

La colite en relation avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est un réel problème clinique. Habituellement, les patients sont plus âgés et développent des symptômes qui apparaissent entre 2 mois et 5 ans après la prise d'AINS correspondant à des crampes abdominales, des diarrhées ou pertes de sang. Le mécanisme proposé pour expliquer les lésions repose sur une diminution de la production de COX-2 entraînant une diminution des prostaglandines muqueuses. Les lésions, le plus souvent localisées au niveau du colon droit, sont habituellement des altérations épithéliales, une inflammation légère et une perte de

muscularis mucosae. D'autres lésions plus spécifiques telles que la colite allergique (à éosinophiles) ou la maladie diaphragmatique, décrite en premier lieu dans l'intestin grêle, peuvent également être objectivées au niveau du colon droit, spécialement chez les patients sous traitement AINS. Les biopsies réalisées sont aspécifiques. Le diagnostic est essentiellement macroscopique. La physiopathologie de cette lésion est à mettre en relation avec la cicatrisation d'un ulcère annulaire d'origine médicamenteuse entraînant une constriction endoluminale sténosante. Cette manifestation reste cependant une complication rare de la prise d'AINS (11).

Le diagnostic précis de même que le diagnostic différentiel des MICI apparaissent plus difficiles chez l'enfant que chez l'adulte. Dans une étude prospective s'étendant sur 12 ans, effectuée sur une population du Nord de la France et comprenant 509 cas de maladies inflammatoires coliques de l'enfance (7,2% de tous les cas de MICI), ont été rapportés 367 cas de MC, 122 cas de CU et 20 cas de colite indéterminée (4%). Le diagnostic de colite indéterminée est basé sur une histoire de colite chronique compatible avec un diagnostic de Crohn ou de colite ulcéreuse (12). Dans une autre étude, incluant 202 patients, le diagnostic de colite indéterminée a été posé chez 45 patients (9,8% de tous les patients avec MICI). L'âge moyen est de 13 ans comparé à 14 ans pour les colites ulcéreuses et les maladies de Crohn. Le diagnostic est resté identique chez 7 patients (3,5%) (13). Le pourcentage des cas diagnostiqués comme colite indéterminée lors du diagnostic initial de MICI chez l'enfant varie entre 4 et 23%. Les colites indéterminées semblent plus fréquentes dans le plus jeune âge. Entre 0 et 2 ans, on observe autant de CU (31%), que de MC (36%) et de colite indéterminée (33%). La CU est prévalente dans le groupe d'âge de 3 à 5 ans. La colite indéterminée diminue progressivement avec l'âge mais reste présente chez 9% des patients âgés entre 13 et 17 ans (14). Afin de clarifier cette donnée, un groupe de travail composé de pédiatres a proposé que le terme de « colite indéterminée » soit posé seulement après une mise au point complète incluant l'iléo-coloscopie, une endoscopie du tractus digestif bas et de l'intestin grêle. Le diagnostic histologique de colite indéterminée repose sur l'inflammation chronique et aiguë avec des modifications architecturales localisées au niveau du colon en l'absence d'anomalie suggérant une colite lymphocytaire ou allergique, une MC, un intestin grêle normal et sans possibilité de poser un diagnostic de MC ou de CU à l'histologie (14). Il

est cependant préférable d'employer dans ces cas le terme de « colite difficile à classer » au lieu du terme « colite indéterminée » qui est réservé aux pièces de résection.

Les lésions du tractus digestif supérieur pourraient orienter vers un diagnostic de MC. Traditionnellement, la MC est une maladie qui affecte tout le tractus digestif alors que la CU est limitée au colon. Dans la littérature, la prévalence d'une MC du tractus digestif supérieur chez des patients atteints de MC iléo-colique est de 0.5 à 13%, bien que le manque actuel de larges études de population empêche d'établir les chiffres exacts. Dans la plupart des études, le diagnostic repose sur un des 2 critères : a) la présence d'une inflammation granulomateuse non nécrosante avec ou sans aspect de maladie de Crohn intestinal en l'absence de maladie systémique granulomateuse évidente ; b) une MC intestinale bien documentée radiologiquement et endoscopiquement avec un aspect inflammatoire diffus. Dans la maladie de Crohn gastro-duodénale, des lésions de gastrite chronique active focale sont plus souvent rencontrées que des granulomes. Quoi qu'il en soit, une atteinte du tractus digestif supérieur (duodénale, gastrique ou duodéno-gastrique, sans granulomes) peut être objectivée chez des enfants a priori atteints d'une CU. Ces lésions ne peuvent donc pas aider à résoudre un problème difficile de diagnostic différentiel.

La présentation clinique de la colite infectieuse est très variée et inclut la colite fulminante. Un diagnostic précis et précoce est essentiel pour un traitement approprié. La culture de selles, à la recherche de cytomégalovirus, du *Clostridium difficile* ou de parasites est indispensable. Des biopsies endoscopiques peuvent aider à établir le diagnostic mais des difficultés et des erreurs diagnostiques sont observées dans approximativement 7% des patients présentant des colites sévères. Dans de tels cas, un diagnostic de colite inclassable doit être proposé. Le terme de colite indéterminée ne peut être utilisé quand le diagnostic est imprécisable strictement que sur des pièces opératoires.

On peut rencontrer des présentations atypiques de CU également chez l'adulte. Quelques patients présentent une colite distale et des zones inflammatoires caecales et péri-appendiculaires (16).

Une présentation atypique de MICI avec des foyers d'inflammation dispersés peut également être observée chez des patients atteints de cholangite sclérosante primitive (CSP) avec ou sans aspect clinique de colite et chez des patients atteints de colite distale associée à des zones de colon proximal macroscopiquement lésé. Dans une étude rétrospective

comparant 71 patients atteints de CSP et de MICI et 142 patients atteints de CU sans cholangite sclérosante, le rectum paraissait plus souvent épargné chez les patients atteints de CSP (17,18). Plusieurs papiers ont rapporté que les patients souffrant de CU associée à CSP ont un phénotype d'atteinte colique plus discret par rapport aux patients atteints de colite ulcéreuse sans lésion hépatique. Quoi qu'il en soit et pour des raisons inconnues, une transplantation hépatique et un traitement immuno-suppresseur chez ces patients atteints de CSP et de colite ulcéreuse est clairement associée à une mauvaise évolution clinique des patients qui développent notamment des cancers colorectaux. Ces patients doivent donc être opérés. De plus, chez des patients en suivi de transplantation hépatique pour CSP, un phénotype de CU de novo a été rapporté. Cette association a également été rapportée chez des patients atteints d'hépatite auto-immune, d'hépatite B aiguë et chronique, de maladie de Wilson et de cirrhose cryptogénique. Des études expérimentales animales suggèrent que les cellules régulatrices peuvent circuler et s'étendre des lésions hépatiques vers le colon pour réguler l'inflammation.

Difficultés diagnostiques durant le follow-up.

Dans la CU, le traitement peut induire ou augmenter l'aspect hétérogène des lésions. Un traitement topique du rectum avec des stéroïdes ou du 5-ASA peut induire une rémission complète rectale alors que persistent les lésions localisées dans les autres segments coliques. Des cas de colite ulcéreuse avec des rectums épargnés, bien que moins fréquents ne doivent cependant pas être confondus avec une MC.

Le follow-up des MICI est particulièrement indiqué à la recherche du cancer dont le risque accru est bien documenté dans la littérature. Le développement de cancer colique se fait suivant la séquence « inflammation – dysplasie – adénocarcinome ». La dysplasie est utilisée dans la prévention secondaire. Des programmes de surveillance se base sur la dysplasie comme marqueur de détection précoce de cancer chez les patients atteint de MICI. Le diagnostic microscopique correct de dysplasie, et plus particulièrement de dysplasie de bas grade, est difficile. La variation inter-observateurs dans l'interprétation des lésions est importante et le diagnostic différentiel avec l'inflammation présentant des atypies peut parfois être difficile. Toutefois, un des problèmes les plus importants dans les programmes de surveillance est l'erreur d'échantillonnage.

Le spectre morphologique des lésions dysplasiques ou néoplasiques forme un continuum. Les lésions ne sont pas nécessairement homogènes et un échantillon biopsique ne représente pas nécessairement la lésion entière. L'introduction de nouvelles méthodes endoscopiques, incluant la chromoendoscopie sans ou préférentiellement avec zoom conduit à identifier des zones suspectes en utilisant l'aspect macroscopique en « puits » de la muqueuse. Cet aspect décrit l'apparence des glandes tubulaires du colon en surface. Normalement, ces glandes ont un aspect rond et régulier. Lorsqu'il existe des lésions de dysplasie, l'aspect des cryptes devient plus irrégulier. Une autre technique est l'endomicroscopie confocale. Cette méthode scanne tant la surface que l'épaisseur de la muqueuse. Les nouvelles techniques endoscopiques permettent davantage de biopsies ciblées. Le rendement diagnostique de dysplasie par ces méthodes est nettement majoré par rapport à l'endoscopie conventionnelle avec de multiples biopsies randomisées (19).

Bibliographie

- 1 : Dejaco C, Osterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, Gangl A, Oberhuber G. Diagnosing colitis : a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35: 1004-8.
- 2 : Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Bartletti C, et al. Colonoscopy in IBD : diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987; 92: 181-5
- 3 : De Hertogh G, Geboes K. Crohn's disease and infections : a complex relationship. *Med GenMed** 2004; 6: 14 (article 481513) *MedGenMed (Medscape General Medicine)
- 4 : Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, et al. What is the prognosis in unclassified colitis? Results of a cohort study of 104 patients in Northern-Pas-de-Calais region. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 811-5.
- 5 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, Mollby R. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1077-85.
- 6 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 318-32.

- 7 : Nostrant T, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318-28.
- 8 : Ludeman L, Shepherd NA. What is diverticular colitis? *Pathology*, 2002; 34: 568-572.
- 9 : Ludeman L, Warren BF, Shepherd NA. The pathology of diverticular disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 543-62.
- 10 : Gledhill A, Dixon MF. Crohn's-like reaction in diverticular disease. *Gut* 1998; 42: 392-5.
- 11 : Geboes K, De Hertogh G, Ectors N. Drug-induced pathology in the large intestine. *Current Diagnostic Pathology* 2006; 12: 239-47
- 12 : Auvin S, Molinié F, Gower-Rousseau C, Brazier F, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas JL, Colombel JF, Salomez JL, Cortot A, Turck D. Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease : a prospective population-based study in Northern France (1988-1999). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 41: 49-55.
- 13 : Bentsen BS, Moum B, Ekbohm A. Incidence of inflammatory bowel disease in children in Southeastern Norway. A prospective population-based study 1990-94. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 540-5.
- 14 : Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD) : analysis of a pediatric IBD consortium registry *J Pediatr* 2005; 146: 35-40.
- 15 : IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1-7.
- 16 : D'Haens G, Geboes K, Peeter M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis : a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1275-9.
- 17 : Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD : a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
- 18 : Perdigoto R, Wiesner RH, LaRusso NF, Dezois R. Inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: Incidence, severity and relationship to liver disease. *Gastroenterology* 1991;100:A238.

19 : Geboes K. What are the important endoscopic lesions for detection of dysplasia in inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(Suppl. 3): 50-55.

Cas N° 1, Dominique Cazals-Hatem

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Femme de 43 ans, suivie depuis 6 ans pour une pancolite avec iléite terminale, étiquetée maladie de Crohn non granulomateuse, traitée médicalement. Hospitalisée récemment pour une poussée de colite aiguë grave, résistante au traitement médical. En endoscopie : atteinte inflammatoire de tout le colon sans intervalle de muqueuse saine, débutant dès la ligne pectinée, sans atteinte iléale. Colectomie subtotala.

DESCRIPTION DU CAS

Description macroscopique

Pièce de colectomie subtotala de 75 cm de longueur de calibre régulier sans sténose, ni perforation. A l'ouverture du colon, la muqueuse colique était partout hémorragique, fragile, érodée ou granitée, sans intervalle de muqueuse saine, avec une accentuation des lésions au niveau du colon transverse; l'appendice paraissait normale ; des ulcérations longitudinales de 1 à 2 cm de longueur parcouraient la muqueuse, sans mise à nu de la musculature.

Description histologique

(lame de colon transverse): la muqueuse colique présentait des ulcérations aphthoïdes ou fissuraires jusqu'à la sous-muqueuse ; les glandes étaient dédifférenciées car régénératives ; elles gardaient une répartition régulière et une architecture partiellement conservée. De nombreux abcès cryptiques étaient présents au sein d'un chorion inflammatoire et hémorragique. La sous-muqueuse était oedémateuse et congestive et ne renfermait que de rares follicules lymphoïdes superficiels appendus à la musculature-muqueuse. Il n'existait pas de fibrose, pas d'hyperplasie lymphoïde ni de sclérolipomatose profondes. Absence de granulome. Les lésions histologiques étaient identiques sur tout le cadre colique jusqu'à la recoupe distale de la pièce. Les derniers cm d'iléon présentaient épaississement net de la musculature muqueuse, sans lésion inflammatoire active.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Pancolite inflammatoire chronique en poussée aiguë sévère « **difficile à classer** », évoquant **d'avantage une colite ulcéreuse** qu'une maladie de Crohn.

Evolution

Les suites opératoires ont été simples ; un mois après le rétablissement de continuité par anastomose iléo-sigmoïdienne (rectum décrit alors comme «cicatriciel »), la malade a présenté une récurrence inflammatoire sévère sur son rectum, résistante au traitement médical conduisant à une micro-rectie en imagerie. Une proctectomie complémentaire avec anastomose iléo-anale et réservoir a été réalisée: l'aspect en histologie était celui d'une rectite chronique active avec fissures, hyperplasie lymphoïde profonde en chapelet le long de la musculature externe et nombreux granulomes épithélioïdes profonds et ganglionnaires.

DIAGNOSTIC FINAL : maladie de Crohn pancolique.

Suivi à un an : rémission complète et excellent résultat fonctionnel ; pas de récurrence sur l'iléon en endoscopie.

Commentaires

La CU et la MC sont deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) bien distinctes du sujet jeune (pic de fréquence 15-35 ans) qui évoluent par poussées, entrecoupées de phases de rémission. Un âge avancé n'élimine pas ce diagnostic car 5 à 10% des MICI débutent au-delà de 50-60 ans. Leurs présentations clinique et histologique diffèrent malgré une pathogénie probablement commune : les lésions observées résulteraient d'une réponse immunitaire dérégulée de la muqueuse intestinale au contact de la flore intestinale, via des sécrétions excessives de cytokines pro-inflammatoires (IL12, IL13, IL17, IL23...). La CU et la MC sont donc deux modes d'expression d'un même spectre pathologique et leurs présentations clinique et histologique peuvent naturellement chevaucher. Il n'est donc pas étonnant que le pathologiste ait des difficultés à distinguer une CU d'une MC colique sur biopsies ou même sur pièce de colectomie comme dans le cas présent. On sait que les MC purement coliques, sans atteinte entérique, haute ou anale, développent peu ou pas de sténoses ou de fistules et peuvent emprunter toutes les caractéristiques d'une CU (1).

Dans notre observation, la difficulté diagnostique était double :

- la MICI étiquetée initialement « MC non granulomateuse » avait une présentation de maladie colique pure et non plus de maladie iléo-colique. Nous n'avions pas dans notre

hôpital les biopsies initiales faites 6 ans auparavant, qui avaient montré une iléite terminale associée à la première poussée de pancolite.

- la colectomie sub-totale examinée dans un contexte de colite aiguë grave, présentait des lésions histologiques d'activité très marquée, non discriminantes entre une CU et une MC en poussée aiguë sévère, car il n'existait pas de granulome ni inflammation trans-murale. Le diagnostic final de MC colique a été porté grâce à la présence de granulomes exclusivement dans la partie la plus distale du colon (rectum), appuyant la règle déjà formulée que la fréquence des granulomes est croissante vers la distalité du tube digestif (2).

La distinction entre la CU et la MC est importante pour le clinicien car elle détermine le profil évolutif, le choix des traitements et le pronostic de la maladie. En l'occurrence, la colectomie totale avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir iléal pratiquée dans les CU, n'est pas indiquée dans la MC du fait de complications plus fréquentes de pochite avec perte fonctionnelle du réservoir comparée aux CU (40% versus 10%). Il convient donc de bien connaître les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives de chacune des maladies afin d'aboutir à un diagnostic précis.

Clinique : La CU et la MC génèrent des symptômes digestifs communs avec cependant des différences cliniques, résumées dans le tableau 1. Brièvement, la CU est une maladie du colon affectant le rectum et variablement le colon plus proximal, sans discontinuité, dont la guérison complète est possible au prix d'une colectomie totale. L'étendue de l'atteinte colique définie par la classification de Montréal (E1: CU limitée au rectum, E2 : CU du rectum + colon gauche, E3 : pancolite) doit être confirmée par l'histologie (3): elle détermine le pronostic de la maladie et les risques ultérieurs de néoplasie colo-rectale. Le risque néoplasique des pancolites augmente aussi avec la durée d'évolution de la maladie (2% à 10 ans, 8% à 20 ans). Les autres complications des CU sont la poussée aiguë grave résistante à tout traitement médical (colite fulminante/réfractaire dans 10% des CU), la perforation, et le mégacolon toxique, défini par l'existence en plus d'une dilatation du cadre colique au-delà de 6 cm et d'une dégradation générale avec possible sepsis (1).

Le tabac active la MC alors qu'il atténue la CU. La MC ne peut être guérie et peut toucher tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus, avec une atteinte iléale ou iléo-

colique droite plus fréquente qu'une atteinte colique isolée (70% vs 20%) ; l'atteinte haute symptomatique est rare (<5%) (1). La forme colique pure est de diagnostic difficile en l'absence de granulome ; en outre, elle ne s'accompagne pas de la mutation du gène de susceptibilité (NOD2/CARD15) ni du marqueur sérique spécifique (anticorps ASCA négatif). Les atteintes iléales se compliquent de sténoses et de fistules chez 30 à 50% des patients, nécessitant des résections itératives potentiellement invalidantes ne devant pas conduire à un grêle court.

Biologie : De nouveaux marqueurs sérologiques seraient discriminants entre une CU et une MC : il s'agit des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles dans la CU (pANCA: présents dans 70% des CU) et des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* dans la MC (ASCA: présents dans 50% de MC, surtout lors d'atteinte iléale). Cependant, ils ne doivent pas trop influencer la classification morphologique car leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas parfaites (40-60 et 90% respectivement) (4). Le génotypage (mutations du gène NOD2/CARD15) n'est pas fait en routine.

Histopathologie: Les lésions macroscopiques et surtout histologiques sont assez communes mais diffèrent sur de nombreux points répertoriés dans le tableau 2.

La CU est une maladie de la muqueuse de surface jamais granulomateuse, diffuse et continue, avec nombreux abcès cryptique, conduisant à une déplétion de mucus et une distorsion architecturale marquées, épargnant les couches les plus profondes (1).

La MC est multifocale et segmentaire, avec une atteinte transmurale et discontinue, comprenant : des ulcérations fissuraires séparées d'intervalles sains sans déplétion de mucus, des granulomes épithélioïdes présents dans 60-50% des pièces opératoires et dans seulement 30% des biopsies, et une hyperplasie lymphoïde profonde avec lymphangiectasies visibles dans la musculuse et la sous-séreuse. L'inflammation de la sous-muqueuse et sous-séreuse est floride autour de vaisseaux à paroi épaisse et de plexus nerveux hypertrophiés (1).

Diagnostic initial de MICI sur biopsies : une biopsie intestinale interprétée isolément ne permet un diagnostic de MICI que dans 30 et 60% des CU et MC respectivement (5). Le diagnostic positif nécessite impérativement une confrontation clinique, biologique (ASCA et pANCA), radiologique (entéro-scanner/IRM), et endoscopique (±exploration du grêle par

vidéocapsule). Les biopsies doivent être multiples et étagées dans tous les segments coliques et dans l'iléon terminal, en zones lésées et apparemment saines (6).

Les meilleurs signes histologiques de MICI s'observent dans les colites d'évolution prolongée, (>4-6 semaines) : ils sont l'association de (i) remaniements architecturaux des cryptes (raréfiée, désorganisées) et de la surface muqueuse (pseudo-villeuse), (ii) d'une plasmocytose basale, (iii) la présence de vrais granulomes épithélioïdes et (iv) de lésions de métaplasie pylorique ou à cellules de Paneth au-delà du colon gauche (5,7).

Le granulome épithélioïde n'a de valeur diagnostique discriminante entre la CU et la MC que s'il comporte plus de 5 cellules épithélioïdes (avec ou sans cellule géante), situé à distance de cryptes rompues, volontiers à la base de la muqueuse ou dans des nodules lymphoïdes (8). La présence d'une cellule géante isolée, profonde, et distante des zones ulcérées a la même valeur. Le granulome est plus fréquent chez les patients jeunes et dans les atteintes intestinales basses. Il est retrouvé dans les ganglions du mésentère dans 40% des cas (2,9). Il n'a pas de valeur pronostique. Les granulomes décrits dans les colites de diversion et les pochites sont généralement situés au contact de débris de fils ou de cryptes rompus et n'ont pas de valeur pour un diagnostic de MC (9,10)

Diagnostic de colite « difficile à classer » ou indéterminées : Les difficultés du pathologiste à distinguer la CU de la MC sont rencontrées dans des situations cliniques bien précises (tableau 3):

- *Effets des traitements antérieurs ou phase quiescente de la maladie* : lors d'une CU, les topiques locaux donnés par voie rectale peuvent induire une rémission rectale et les traitements généraux induire des intervalles de muqueuse saine : seules persistent des anomalies architecturales minimales, une inflammation focale dans le 1/3 inférieur de la muqueuse, sans déplétion de mucus, mimant une présentation de MC (11). Il est impératif de rechercher les séquelles d'une inflammation chronique telles l'atrophie muqueuse, la métaplasie pylorique ou à cellules de Paneth ou la dissociation de la musculaire muqueuse, qui sont les stigmates d'une atteinte muqueuse ancienne à prendre en compte dans le bilan d'extension de la CU (3).
- *Colite « fulminante »* : les colectomies pratiquées en urgence lors de poussées aiguës graves résistantes aux traitements médicaux (comme dans notre observation) présentent des lésions

ulcératives et fissuraires profondes en V sans intervalle de muqueuse saine, très marquées au niveau du colon transverse avec parfois un respect du rectum ; l'infiltrat est volontiers polymorphe, sous-muqueux, parfois transmural, rendant dans 10 à 15% des cas la distinction difficile entre une CU et une MC colique. Ces colites «indéterminées» décrites par Price en 1978 (12), doivent plutôt être nommées «difficile à classer », car la plupart aboutissent à un diagnostic définitif de CU (80 à 60% des cas) ou de MC (20 à 40% des cas) (13,14). Moins de 5% des colites restent «indéterminées», car non classées après plusieurs années de suivi malgré de multiples investigations complémentaires à la recherche d'une atteinte entérique ou haute (entéro-scanner/IRM, vidéocapsule, endoscopie haute) ; la présence d'une gastrite focale active *Helicobacter pylori* négative sur biopsies antrales est fortement évocatrice d'une MC intestinale basse mais non exclusive (15). Les sérologies ASCA et pANCA de ces colites indéterminées sont négatives, ce qui présage une entité clinique particulière (16).

- *Atteinte bifocale* : certaines CU limités au colon gauche présentent une atteinte péri-appendiculaire ou caecale: ces formes atypiques de CU dites «bifocales» doivent être connus du pathologiste (17). Les atteintes appendiculaires sont très fréquentes et asymptomatiques lors de CU étendues au caecum (76% des patients) (1).
- *L'iléite de reflux* : lors de CU pancolique, une iléite terminale est présente dans 17% des cas et résulterait d'un reflux transvalvulaire du contenu cæcal, créant une irritation superficielle et focale de la muqueuse du grêle limitée aux 3 derniers cm de l'iléon (cryptite, abcès). Il n'existe pas d'ulcérations, ni de granulome et de métaplasie pylorique. Il peut être difficile d'éliminer formellement une atteinte iléale de MC lors d'iléite terminale franche (18).
- *Complication infectieuse ou ischémique* : lors d'une évolution aiguë grave ou réfractaire ou inhabituelle, une surinfection par du CMV est à rechercher sur les biopsies par une immunohistochimie systématique qui est plus sensible que la recherche d'inclusions nucléaires sur l'H&E.

-

- POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Lors de pièce de colectomie pour colite aiguë grave et réfractaire, un échantillonnage convenable des pièces de colectomie est indispensable (20 blocs au minimum) ; une surinfection par le CMV est à éliminer par immunomarquage systématique.
- Comme pour les biopsies, le pathologiste ne doit pas poser sur une pièce de colectomie un diagnostic ferme de CU ou de MC en l'absence de signes histologiques évocateurs; il est préférable d'utiliser la terminologie de colite «difficile à classer» afin de ne pas engager le malade vers une chirurgie inadaptée (anastomose iléo-anale avec réservoir non recommandée lors de MC).
- Le pathologiste ne peut affirmer la maladie de Crohn qu'en présence de la triade histologique : ulcérations fissuraires avec intervalles sains - hyperplasie lymphoïde transmurale - granulome épithélioïde distant des cryptes rompus, présent dans 60% des MC. En l'absence de ce dernier critère, le diagnostic définitif de MC est le plus souvent porté sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et évolutifs.

« Tableau 1 : présentations cliniques distinctives de la CU / RCH et de la MC :

CLINIQUE	RCH	CROHN
<i>Symptômes</i>	diarrhées sanglantes- ténésme	diarrhées- Koenig- fistule anale
<i>Tabac</i>	améliore	active
<i>Atteinte</i>	colon-rectum	bouche-anus
<i>Iléon</i>	0 (sauf reflux)	>70-80%
<i>Colon</i>	90% (distal)	40% (proximal)
<i>Rectum</i>	100%	20-40%
<i>Anus</i>	0	20%
<i>Evolution</i>	guérison chirurgicale	rechute après chirurgie
<i>Complications</i>	colite aiguë grave- perforation mégacolon toxique- microrectie	fistule- sténose- malabsorption
<i>Sérologies</i>	pANCA +70%	ASCA +50%

Tableau 2 : présentations histologiques distinctives de la CU / RCH et de la MC non traitées

LESIONS INTESTINALES	RCH	CROHN
<i>Macroscopie</i>	aspect granité-fragile- érosions- ulcérations	ulcération aphtoïde- linéaire
<i>Atteinte microscopique</i>	superficielle	transmurale
<i>Inflammation</i>	continue	segmentaire
	homogène	hétérogène
<i>Hémorragie</i>	abondante	minime
<i>Abcès cryptiques</i>	abondants	rare
<i>Sécrétion de mucus</i>	réduite	préservée
<i>Fissure</i>	superficielle	profonde
<i>Fistule / sténose</i>	absente	fréquente
<i>Granul épithélioïdes (>5 cell)</i>	absent	30-60%
<i>Plasmocytose</i>	abondante	modérée
<i>Nodules lymphoïdes</i>	superficiels	profonds
<i>Hyperplasie nerveuse</i>	absente	fréquente

Tableau 3 : Situations cliniques exposant à des difficultés diagnostiques

1. Effets des traitements antérieurs
2. Maladie quiescente peu active
3. Colite fulminante
4. Atteinte bifocale (appendiculaire + gauche) / iléite de reflux
5. Association à une colite infectieuse / ischémique...

Bibliographie

- 1 : Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Inflammatory bowel disease, *in* Gastrointestinal pathology : an atlas and text 2nd eds ; Philadelphia : Pillincott-raven, 1999.
- 2 : Chambers TJ, Morson BC. The granulomas in Crohn's disease. *Gut* 1979; 20: 269-274.
- 3 : Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al. The Montreal classification of IBD : controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55 :749-53.
- 4 : Targan SR. The utility of ANCA ans ASCA in inflammatory bowel disease (IBD). *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 61-3.
- 5 : Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic IBD. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105.
- 6 : Geboes K, Ectors N, D'Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-6.
- 7 : Le berre N, Heresbach D, Kerbaol M, Caulet S, Bretagne JF, Chaperon J, et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J Clin Pathol* 1995; 48:749-53.
- 8 : Mahadera U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis : a reappraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology* 2002; 41: 50-5.
- 9 : Heresbach D, Heresbach-Le Berre N, Ramee MP, Semana G, Gosselin M, Bretagne JF. Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours de la maladie inflammatoire de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1376-85.
- 10 : Warren BF, Shepard NA, Bartolo NA, Bradfield JW. Pathology of the defunctioned rectum in ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 514-6.
- 11 : Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002; 50(3): 1137-42.
- 12 : Price AS. Overlap in the sectrum of non-specific IBD-"colitis indeterminate". *J Clin Pathol* 1978; 31: 567-77.
- 13 : Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1233-44.

- 14 : Martland GT , Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology* 2007; 50: 83-96.
- 15 : Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 383-90.
- 16 : Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 324-31.
- 17 : Mutinga M, Farraye F Wang H et al. Clinical significance of right colonic inflammation in patients with left sided chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: A450.
- 18 : Haskell H, Andrews CW, Sarathchandra IR, Dendrinis JM, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of "Backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1472-81.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Homme 23 ans, tabagique, consultant pour diarrhée chronique depuis 6 semaines. Dans ses antécédents on relève une spondylarthrite ankylosante (SPA), traitée. La coloscopie montre une valvule et un iléon terminal érythémateux et des ulcérations aphtoïdes dans le colon proximal, séparées d'intervalles sains ; le rectum est normal.

Biopsies de l'iléon et du colon droit.

DESCRIPTION DU CAS

Description histologique

L'iléon terminal présentait en dehors des plaques de Peyer un infiltrat inflammatoire dense et polymorphe avec érosion ou abrasion de surface. Les cryptes étaient dédifférenciées et comportaient des lésions d'exocytose de polynucléaires neutrophiles évocatrices de cryptites, sans abcès.

La muqueuse colique droite était également érodée et infiltrée de lymphocytes avec quelques polynucléaires au contact de glandes dédifférenciées, distordues, inégalement réparties au sein d'un chorion peu oedémateux avec disparition de certaines glandes.

Il n'existait pas de granulome sur ces deux séries de prélèvements.

DIAGNOSTIC PROPOSE

iléo-colite aiguë érosive d'évolution prolongée « difficile à classer » :

- une première poussée de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) à type de **maladie de Crohn** est possible mais ne peut être affirmée (absence de granulome).
- dans ce contexte rhumatologique, une entéro-colite **imputable à la prise d'AINS** est possible. A confronter aux données cliniques.

Evolution

L'enquête médicamenteuse a révélé la prise d'anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) depuis 6 mois pour une SPA devenant invalidante : après retrait des AINS, la

symptomatologie s'est amendé en 2 jours et le patient n'a plus présenté de symptômes digestifs depuis 2 ans. Une maladie de Crohn (MC) est pour l'heure exclue.

DIAGNOSTIC FINAL : iléo-colite aiguë érosive secondaire aux AINS.

COMMENTAIRES

Notre patient a donc présenté une entéro-colite aiguë d'évolution prolongée, difficilement distinguable d'une première poussée de maladie de Crohn. Dans un contexte rhumatologique, la prise très répandue d'AINS et la fréquence de leurs effets secondaires sur l'ensemble du tube digestif font que leur imputabilité dans une manifestation digestive est à envisager et impose une enquête médicamenteuse.

Dans notre observation, la difficulté diagnostique était double :

- le patient, jeune, présentait deux facteurs de risque de MC (SPA et tabac), ce qui rendait la maladie de Crohn bien probable (25% des MC ont des manifestations extra-digestives) ;
- la présentation macroscopique et microscopique était évocatrice d'une MC, malgré l'absence de granulome (présent dans 30% des biopsies).

La prise d'AINS à fortes doses peut déclencher dans les 6 premiers mois du traitement, une première poussée de MICI non connue et/ou favoriser de nouvelles poussées de MICI quiescente (1). Si le contexte clinique est propice au développement d'une MICI, le doute sera levé lors du suivi: une MICI a une évolution volontiers prolongée et parfois péjorative, avec la persistance des symptômes au delà de 3 jours après l'arrêt des AINS ; de plus, contrairement à la colite médicamenteuse, une MICI récidive dans les 3 années qui suivent : une étude de 88 patients avec colites aiguës «inclassables » suivis 2 à 3 ans, a montré que 52% d'entre eux récidivaient sous forme d'authentiques MICI (2).

Lors d'une entéro-colite aiguë ou chronique, la possibilité d'une cause médicamenteuse doit toujours être évoquée car les aspects histologiques sont très variés et trompeurs (3-5). Les lésions induites par les AINS sur l'intestin grêle et le colon sont listées dans le tableau 1 : elles sont dose-dépendantes mais leur gravité varie beaucoup d'un sujet à l'autre en fonction de la drogue concernée, de la voie d'administration, de la prise concomitante d'aspirine et/ou

d'alcool et de la susceptibilité individuelle. Selon les séries, les complications digestives basses surviennent chez 10 à 40% des malades sous AINS au long cours pour maladies rhumatologiques (6). Les manifestations cliniques sont multiples allant de la découverte fortuite d'une anémie ferriprive et/ou hypoalbuminémie à une diarrhée aiguë hémorragique sévère.

Une iléite terminale asymptomatique est visible chez 75% des malades sous AINS au long cours et serait due à une augmentation de la perméabilité intestinale et à une irritation locale au contact des sels biliaires. Les ulcérations iléales sont plus rares (10 à 30%) mais peuvent survenir dès le 2^{ème} jour du traitement. Les perforations du grêle sont exceptionnelles et décrites lors de prise conjuguée d'aspirine (6). Des sténoses par diaphragme sont possibles dans le jéjunum et l'iléon, souvent multiples; elles seraient secondaires à une ulcération circonférentielle au sommet d'un pli, compliquée d'une fibrose cicatricielle rétractile de la muqueuse.

Les lésions coliques associées aux AINS sont plus rares et leur fréquence exacte est plus difficile à établir : en dehors de tout symptôme, le colon est histologiquement sain. La diarrhée est souvent hémorragique et tous les segments peuvent être atteints, particulièrement le colon droit et le recto-sigmoïde. En endoscopie, comme en histologie, les lésions causées ne présentent aucune spécificité. Leur pathogénie est inconnue : une augmentation de la perméabilité intestinale comme dans l'iléon est suspectée avec les AINS à libération retardée. Un mécanisme immuno-allergique est évoqué pour certains médicaments, avec en histologie une colite à éosinophiles volontiers associée à une hyperéosinophilie sanguine avec rash cutanée et fièvre (6). Les lésions d'ulcère et de sténose colique par diaphragme sont exceptionnelles : elles surviennent toujours au niveau du colon droit (2-4)

En histologie, les lésions imputables aux AINS sont aspécifiques, allant de la «colite focale active» (polynucléaires dans la ½ superficielle de chorion et cryptite) ou colite microscopique, à la colite aiguë ulcérée similaire à la recto-colite hémorragique (RCH). Il est important de noter que les granulomes de la MC et la distorsion architecturale diffuse de la CU sont absentes (7). La présence de figures d'apoptose au niveau des cellules épithéliales des cryptes est rencontrée dans les GVH digestives, ou les colites post-chimiothérapie (5FU) ;

elles sont également visibles en excès dans les colites à AINS et souvent associée à des éosinophiles et à une hyperlympocytose intra-épithéliale des cryptes (8-9).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Il faut savoir qu'une première poussée de MICI concomitante à une prise récente d'AINS est possible ; elle ne sera affirmée que sur l'évolution au long cours de la maladie après retrait du médicament.**
- **L'imputation d'une colite à une prise d'AINS ne relève pas de l'histologie mais de la clinique, car les lésions induites ne sont spécifiques. Il s'agit le plus souvent d'un diagnostic d'exclusion.**
- **L'histologie des colites aux AINS mime un spectre très large de pathologies allant de la colite microscopique à la MICI, en passant par les colites infectieuses, ischémiques, à éosinophiles...**
- **La règle d'imputabilité comprend des critères sémiologiques et de chronologie: la régression des symptômes à l'arrêt du médicament est très suggestive mais non absolue. La négativité des recherches microbiologiques est un argument supplémentaire mais non suffisant... La récurrence lors d'une réintroduction est concluante mais à éviter !**

Tableau 1 : lésions intestinales basses causées par les AINS

GRÊLE	COLON
ulcère / perforation	ulcère caecal / ano-rectal (suppositoires)
diaphragme / sténose	diaphragme / sténose rectale (suppositoires)
hémorragie	hémorragie
entérite aiguë exsudative	colite aiguë pseudo-«infection/ischémie/MICI»
entérite à éosinophile	colite à éosinophile
atrophie villositaire	colites microscopiques
déclenchement d'une MICI	déclenchement d'une MICI
	déclenchement d'une crise diverticulaire

Bibliographie

- 1 : Ewans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, McDonald TM. NSAID drugs are associates with emergency admission to hospital for colitis due to IBD. *Gut* 1997; 40: 619-22.
- 2 : Notteghem B, Salomez JL, Gower-rousseau C, Marti R, Lemahieu M, Nuttens MC, et al. What is the prognosis in unclassified colitis ? Results of a cohort study of 104 patients in the Northern-Pas de Calais region. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 811-5.
- 3 : Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
- 4 : Davies NM. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995 ; 38(12):1311-21.
- 5 : Lesur G. Non-gastroduodenal digestive toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents *Presse Med*. 1996; 12; 25(30): 1376-80.
- 6 : Beaugerie L, Thiéfin G. Gastrointestinal complications related to NSAIDs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28(3): C62-72.
- 7 : Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Human Pathol* 2007; 38: 527-36.
- 8 : Lee FD. Importance of apoptosis in the histopathology of drug related lesions in the large intestine. *J Clin Pathol* 1993; 46:118-22.
- 9 : Berrebi D, Sautet A, Flejou J F, Dauge M C, Peuchmaur M, Potet F. Ticlopidine induced colitis: a histopathological study including apoptosis. *J Clin Pathol*. 1998; 51(4): 280–83.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Patiente de 20 ans consultant pour des douleurs abdominales accompagnées de diarrhées sanguinolentes depuis 2 semaines sans nausées ni vomissements mais avec perte de poids de 2 kg et perte de l'appétit. La patiente est apyrétique.

Dans ses antécédents, on relève une hypercholestérolémie familiale et des lithiases rénales récidivantes. Son frère et sa mère sont atteints de maladie de Crohn.

L'examen clinique est sans particularité. La biologie pratiquée met en évidence une hémoglobine à 12.1 et une CRP à 8.3 mg/l. La colonoscopie réalisée montre une hyperémie muqueuse, des pétéchies et quelques érosions muqueuses. L'iléon apparaît normal.

Lames : lames du colon

DESCRIPTION DU CAS

Description histologique.

1. Prélèvements de muqueuse grêle portant sur 3 fragments dont les villosités sont bien conservées ; le rapport cryptes –villosités est normal. L'infiltration inflammatoire des axes n'est pas majoré. La recherche de giardias est négative. Il n'existe pas d'argument en faveur d'une pathologie spécifique.

2. Prélèvements étagés de muqueuse colique portant respectivement sur plusieurs fragments dont les cryptes sont le plus souvent régulières et normocrines fréquemment ponctuées de polynucléaires neutrophiles qui pénètrent et détruisent l'épithélium cryptique donnant à la fois une image de cryptite et d'abcès cryptiques. L'infiltration de la lamina propria est sévère, mixte et diffuse, hétérogène s'étendant sur toute la hauteur de la muqueuse. On n'objective pas de granulomes ni de microgranulomes.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Colite aiguë d'évolution prolongée (diagnostic basé sur l'ensemble de la clinique et la microscopie).

Diagnostic différentiel : colite infectieuse, colite idiopathique, colite inclassable.

Contrôle dans 6 semaines.

Evolution

Une culture de selles réalisée met en évidence des *Campylobacters* species.

Le suivi de la patiente, après 2 ans d'évolution, n'objective pas de lésions résiduelles.

COMMENTAIRES

Une colite aiguë peut être la manifestation inaugurale d'une colite idiopathique ou être d'origine infectieuse ou ischémique. Chez des patients présentant des symptômes de colite évoluant depuis plusieurs jours sur un mode aigu, le recours à l'anatomopathologie peut apporter des éléments contributifs et même déterminants.

L'aspect histologique d'une colite ischémique au stade aigu, peu fréquente chez une femme jeune, est en général caractéristique (œdème et hémorragie de la muqueuse, nécrose plus ou moins étendue des cryptes).

L'aspect histologique qualifié par les auteurs anglosaxons de colite aiguë d'évolution limitée (acute self limited colitis) et de colite aiguë focale (focal active colitis) présente les critères diagnostiques suivants respectivement : un œdème important du 1/3 ou des 2/3 superficiel de la muqueuse, des érosions muqueuses, des cryptites ainsi que la présence d'abcès de cryptes ou des abcès cryptiques isolés au sein d'une muqueuse par ailleurs normale. Au stade précoce, une infiltration inflammatoire de la lamina propria à prédominance de polynucléaires neutrophiles est objectivée. Par contre, la distorsion architecturale des cryptes et la plasmocytose basale sont rares et leur absence aide au diagnostic (1-5).

Le diagnostic de colite infectieuse repose sur un ensemble de données anamnestiques, cliniques et bactériologiques. Le diagnostic différentiel le plus difficile est la colite infectieuse évoluant depuis quelques semaines donc passant à la chronicité car elle peut mimer certains aspects histopathologiques de MICI. Certains germes tels que le *Yersinia*, le *Campylobacter*, le *Shigella* affectionnent tout particulièrement ce mode d'évolution. L'examen endoscopique est peu évocateur et ne décèle que des érosions ou des ulcérations d'aspect variable source de confusion avec une MICI.

Le diagnostic différentiel d'une colite infectieuse avec une CU a été étudié dans une série de travaux. Dans une étude prospective reprenant 105 patients atteints de colite aiguë, la plasmocytose basale a été décrite chez 3% des patients atteints de colite infectieuse et chez

69 % des patients atteints de colite ulcéreuse ; la distorsion des cryptes est objectivée chez 28 % des colites ulcéreuses contre 3% des infections. L'association de ces 2 critères se rencontre chez 71 % des colites ulcéreuses. A l'inverse, des cryptes parallèles et le présence d'histiocytes prédisent d'avantage un diagnostic de colite infectieuse (1). Ainsi, une inflammation histiocytaire est visualisée chez 60% des patients atteints de colite infectieuse au stade précoce de la maladie (1-3 jours). A noter cependant que la distorsion des cryptes ne s'observe qu'après 2 semaines d'évolution et que la plasmocytose basale, présente focalement dans 38% des cas examinés entre 1 et 15 j d'évolution, n'apparaît de manière diffuse qu'après 15 jours d'évolution (54% des cas), tout comme la distorsion des cryptes (23 % des cas). Après 1 mois d'évolution, la plasmocytose est objectivée dans 81 % des colites ulcéreuses alors que 87 % des colites infectieuses n'ont plus aucun symptôme (1). L'atrophie muqueuse peut se voir après 1 mois d'évolution. Certains critères diagnostiques tels que des variations de diamètre, des branchements horizontaux des cryptes ou une raréfaction des cryptes ne doivent pas être considérés comme une atrophie muqueuse mais plutôt comme des altérations de la muqueuse.

Une culture positive des selles n'est pas un critère d'exclusion de MICI. En effet, des études ont montré qu'une infection concomitante peut exister avec une MICI ou en révéler l'existence (6).

En ce qui concerne la MC, l'absence de granulome ne peut pas exclure le diagnostic. Les travaux effectués sur de grandes séries ne relèvent la présence de granulomes que dans 30 % des cas. Leur présence oriente vers une MC mais n'est pas un critère pathognomonique de l'affection (6, 7). Certains germes peuvent en effet provoquer des états granulomateux. Il ne faut accorder qu'une importance très relative à la présence de microgranulomes , formations correspondant à des amas de cellules épithéloïdes mêlées à des lymphocytes au contact de glandes détruites ou situées dans la lamina propria superficielle. Ces formations se rencontrent dans la MC mais également dans la CU et dans la colite infectieuse de longue durée (4). Dans une étude reprenant 279 cas de colites : 75 cas de CU, 54 cas de colite infectieuse, 93 cas de maladie de Crohn et 57 cas de colite aspécifique, nous avons mis en évidence la présence de microgranulomes respectivement dans 7, 13 , 22 et 4 % des cas (8). Le consensus

européen exprime clairement que la présence de cellules géantes isolées n'est pas diagnostique de la MC (9).

L'évolution de la maladie entre en ligne de compte dans l'établissement d'un diagnostic précis. La plupart des colites difficiles à classer au stade débutant de la maladie sont des colites idiopathiques mais un nombre statistiquement significatif correspondent à des colites infectieuses, médicamenteuses ou autres...

Dans une étude du Nord de la France portant sur 104 patients biopsiés pour colite aiguë et suivis pendant 2.5 à 3 ans, 52.3 % sont atteints de MICI (10). Ces résultats sont superposables à d'autres études. Il est donc utile d'employer le terme de colite inclassable lorsque le diagnostic histologique de colite aiguë est posé sans renseignements endoscopiques, radiologiques, bactériologiques et anamnestiques. En cas de doute, il faut impérativement demander de nouvelles biopsies dans un délai de 4 à 6 semaines plutôt que de cataloguer erronément le patient de MICI (3).

PS. Le terme de colite indéterminée ne doit pas être utilisé lorsqu'il s'agit de biopsies endoscopiques car sur base de biopsies endoscopiques, tous les critères ne peuvent pas être mis en évidence (inflammation transmurale, fissure...). Ce terme a été utilisé par Kent et al en 1970 pour décrire dans une étude rétrospective portant sur 222 colectomies pour colite chronique ou sévère (fulminante) des colites dont les données endoscopiques, radiologiques, chirurgicales et anatomopathologiques étaient insuffisantes pour poser un diagnostic précis de colite idiopathique de type Crohn ou CU (11).

Par la suite, le terme a été galvaudé et plusieurs auteurs utilisèrent ce terme pour évoquer un diagnostic imprécis de colite sévère à un stade précoce de la maladie. Le suivi des patients est cependant totalement différent selon la maladie. En 2007, le working group IOIBD (International Organization of Inflammatory Bowel Diseases) et le working group du congrès mondial recommandent de ne plus utiliser le terme de colite indéterminée, trop confus et d'employer le terme de colite d'étiologie incertaine dans les cas de colectomies (12).

La colite à *Campylobacter* est une des causes de colite infectieuse les plus fréquentes tant chez l'adulte que chez l'enfant. Elle représente 4 à 11 % des cas de diarrhées aux USA. Son incidence est sous estimée car la culture n'est pas faite en routine dans les laboratoires de

biologie. Outre les symptômes de diarrhées, elle s'accompagne de fièvre (90 % des cas) et de douleurs abdominales (70 % des cas) (7). La transmission se fait habituellement par contamination alimentaire. Dans la plupart des cas, la colite à *Campylobacter* guérit spontanément (self limited) et ne provoque que de très rares complications allant jusqu'au colon toxique (13, 14). L'examen endoscopique révèle des érosions muqueuses s'accompagnant parfois d'ulcérations segmentaires larges et profondes et de pseudopolypes (7, 14). Le diagnostic différentiel peut s'avérer difficile. Il faut mettre en œuvre d'autres techniques y compris l'histologie pour éviter de poser un diagnostic erroné de MICI. En effet, l'utilisation de corticostéroïdes peut aggraver l'évolution d'une colite infectieuse.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Les critères diagnostiques des MICI n'apparaissent qu'après 15 jours d'évolution.**
- **La plasmocytose basale focale est le critère diagnostique le plus précoce de la colite ulcéreuse.**
- **L'absence de critères histologiques des MICI plaide pour un diagnostic de colite infectieuse.**
- **En cas de doute, il faut utiliser le terme de colite inclassable et demander un contrôle histologique 6 semaines plus tard pour suivre l'évolution de la maladie et détecter l'apparition d'éventuels critères diagnostiques.**
- **Une culture de selles positives n'exclut pas une MICI.**
- **Il est essentiel de corrélér les données histologiques à la notion de durée de la maladie.**

Bibliographie

1 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 318-32.

2 : Nostrant T, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 318-28.

- 3 : Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 104-13.
- 4 : Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93-105.
- 5 : Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease : diagnostic implications. *Gut* 1991; 32: 1514-20.
- 6 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, Mollby R. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1077-85.
- 7 : Quondamcarlo C, Valentini G, Ruggeri M, Forlini G, Fenderico P, Rossi Z. Campylobacter jejuni enterocolitis presenting as inflammatory bowel disease. *Tech Coloproctology* 2003; 7: 173-7.
- 8 : Jouret-Mourin A, Van Eeckhout P, Haot J. Valeur du granulome et du microgranulome dans le diagnostic de la maladie de Crohn. *Acta Endoscopica* 1986 ; 16 : 189-93.
- 9 : Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Scholmerich J, Reinisch W. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl I: i1-i15.
- 10 : Notteghem B, Salomez JL, Gower-Rousseau C, et al. What is the prognosis in unclassified colitis? Results of a cohort study of 104 patients in Northern-Pas-de-Calais region. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 811-5.
- 11 : Kent TH, Ammon RK, DenBesten L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis. *Arch Pathol* 1970; 89: 20-29.
- 12 : Silverberg M; Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : report of a working party of the 2005 Montreal World congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A): 1A-32A.
- 13 : Siegal D, Syed F, Hamid N, Cunha BA. Campylobacter jejuni pancolitis mimicking idiopathic ulcerative colitis. *Heart Lung* 2005 ; 34 : 288-9.
- 14 : Larvol L, Zeitoun E, Barge J, Valverde A, Delaroque I, Soulé JC. Toxic megacolon with colonic perforation complicating Campylobacter jejuni ileo-colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 281-4

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Une femme de 22 ans dont la sœur est atteinte d'une maladie de Crohn se plaignait depuis plusieurs mois de douleurs abdominales et d'une diarrhée glaireuse, parfois sanglante évoluant par poussées brèves. Elle consultait pour une exacerbation de la symptomatologie douloureuse, de la diarrhée et des émissions sanglantes (8 à 10 selles/24h) ainsi que l'apparition d'une fièvre à 38,5° évoluant depuis 3 jours. L'examen clinique trouvait une malade fébrile, avec un pouls à 100 battements/minute. La biologie notait un syndrome inflammatoire marqué (Leucocytose : 13100/ml ; VS : 75 mm ; CRP : 225 mg/l). L'endoscopie montrait des lésions de pancolite avec des ulcérations moyennement creusantes, sans abrasions muqueuses ni ulcérations en puits. Des prélèvements biopsiques ont été réalisés pour une étude histopathologique et microbiologique. L'examen histopathologique concluait à une rectocolite chronique ulcérée avec d'importants signes d'activité. L'examen direct et la culture du broyat tissulaire isolaient une *Klebsiella Pneumoniae*. La malade a été mise sous traitement anti infectieux. Après une amélioration clinique et biologique, on notait vers le 15^{ème} jour une reprise évolutive clinico-biologique. Le contrôle endoscopique retrouvait une aggravation des lésions avec l'apparition d'ulcérations creusantes et d'un aspect polypoïde et vallonné de la muqueuse prédominant sur le colon gauche et le transverse. Une corticothérapie intraveineuse associée à une double antibiothérapie a été instituée. L'absence d'amélioration faisait indiquer une colectomie. Une colectomie totale avec iléostomie sigmoïdostomie a été ainsi réalisée.

DESCRIPTION DU CAS

Description macroscopique

Le colon est diffusément pathologique. A l'ouverture, le colon gauche et le transverse sont le siège d'une multitude de formations polypoïdes réalisant un aspect en « tapis de haute laine ». Les polypes sont sessiles ou pédiculés, filiformes et millimétriques ou globuleux et plus volumineux atteignant 1 cm de diamètre. Ailleurs, du colon transverse au caecum, la muqueuse colique est de couleur rouge sombre, parsemée d'ulcérations volontiers profondes, sans espace de muqueuse saine.

Description histologique

Lame 1 : Muqueuse colique d'aspect polypoïde avec une multitude de pseudopolypes limités de part et d'autre par des ulcérations plus ou moins profondes atteignant par place la musculature. Les cryptes sont allongées et fortement distordues, profondément invaginées. Le revêtement épithélial est volontiers dédifférencié. La lamina propria est le siège d'un infiltrat inflammatoire dense, lymphocytaire et plasmocytaire avec de très nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les lésions de cryptite et les abcès cryptiques sont très nombreux. Quelques cellules géantes multinucléées sont également observées ; il n'est pas vu de granulome épithélioïde. L'inflammation s'étend à la sous muqueuse et en partie à la musculature. La séreuse est par place tapissée d'un enduit fibrineux et leucocytaire.

Lame 2 : Le prélèvement a porté sur une formation polypoïde globuleuse. Les cryptes sont extrêmement allongées, sinueuses, kystisées en profondeur, réalisant par place un aspect « amphora like ». Le revêtement épithélial est dédifférencié par endroits, hypercrine ailleurs, avec une importante sécrétion muqueuse. Les abcès cryptiques sont nombreux. Le chorion est congestif, très inflammatoire et présente des fibres musculaires lisses remontant vers la surface.

Problèmes soulevés

L'observation rapportée soulève essentiellement trois questions :

- S'agit il ainsi d'une Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale (MICI) dans sa forme grave ou d'une colite infectieuse? Les éléments cliniques et anatomo-pathologiques plaident en faveur du premier diagnostic. Les antécédents familiaux de MICI et la dissociation entre la leucocytose, la VS et la CRP sont effectivement en faveur d'une maladie inflammatoire chronique intestinale. L'infection à *Klebsiella Pneumoniae* serait ainsi secondaire (surinfection) et non primitive. Les données histopathologiques et notamment les signes de chronicité viennent confirmer ce diagnostic.
- Le diagnostic de MICI posé, s'agit il d'une maladie de Crohn ou d'une CU? La profondeur des ulcérations faisant partie intégrante de la définition de colite aiguë grave, qu'elle qu'en soit l'étiologie, la relative intégrité de la paroi colique entre les ulcérations permet de porter le diagnostic de CU.
- Enfin, et quant aux formations polypoïdes observées, elles correspondent à des pseudopolypes et non pas à de véritables polypes hamartomateux.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Colite aiguë grave de CU dans sa forme polypoïde diffuse.

Evolution

Rétablissement de la continuité digestive en iléorectal devant le caractère conservable du rectum et l'âge jeune de la patiente (fertilité).

COMMENTAIRES

La colite aiguë grave est une entité anatomique définie sur une pièce de colectomie par des ulcérations creusantes mettant à nu la musculature, étendues sur tout ou partie du côlon ou du rectum. Elle peut être inaugurale ou compliquer une MICI déjà connue. Sa fréquence est estimée entre 5 et 25% des MICI dans la littérature.

Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital et dont le diagnostic repose sur des critères clinico-biologiques et évolutifs ainsi que sur des critères endoscopiques. Les critères clinico-biologiques, initialement décrits par Truelove et Witts (1), également connus sous la dénomination de critères d'«Oxford», ont pendant longtemps été considérés comme les seuls éléments du diagnostic. Il s'agit:

- D'une diarrhée ≥ 6 émissions glairosanglantes/jour
- D'une tachycardie ≥ 90 battements/minute
- D'une fièvre $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$
- D'une anémie définie par une hémoglobine $< 75\%$ de la normale
- Et d'une vitesse de sédimentation accélérée (> 30 mm)

Ces Critères dits d'Oxford ont été par la suite modifiés (2), ramenés à l'association:

- D'une diarrhée ≥ 6 émissions glairosanglantes/jour
- D'au moins 2 des autres critères d'«Oxford»
- Et d'une albuminémie < 35 g/l.

A ces critères clinico-biologiques se sont adjoints par la suite des critères endoscopiques, fort controversés au départ, mais aujourd'hui unanimement reconnus (3). Ils reposent sur la mise en évidence de l'une des trois lésions suivantes :

- Ulcérations profondes mettant macroscopiquement à nu la musculature,

- Ulcérations profondes ne mettant pas à nu la musculature, mais occupant > 1/3 de la superficie d'un des 4 segments du recto côlon,

- Décollement muqueux avec ou sans ulcérations en puits.

L'examen histopathologique au cours d'une colite aiguë grave se heurte, du fait de l'importance des signes morphologiques de gravité, à de grandes difficultés d'interprétation. La majoration des signes histologiques d'activité et la présence d'ulcérations étendues compliquent effectivement notablement le diagnostic histologique. Sur des prélèvements biopsiques, notamment lors d'une colite inaugurale, l'objectif essentiel est de porter un diagnostic de MICI et d'éliminer les éventuels diagnostics différentiels, au premier rang desquels on trouve la colite infectieuse. Sur une pièce opératoire, le diagnostic étiologique de MICI, c'est-à-dire la différenciation d'une CU d'une MC doit être en revanche porté sans ambiguïté, car dicte l'acte chirurgical et le type d'anastomose à réaliser.

Sur des prélèvements biopsiques, le diagnostic différentiel essentiel des MICI est la colite infectieuse. Dans ce contexte l'étude bactériologique des selles ou mieux encore des biopsies après broyat tissulaire revêt une importance capitale, car permet d'isoler le germe en cause. Si elle en représente le premier diagnostic différentiel, l'infection peut également s'associer aux MICI. La mise en évidence d'un germe n'élimine donc pas automatiquement le diagnostic de MICI (4,5). En effet, une infection bactérienne ou virale, notamment à CMV, peut se greffer sur une colite chronique pré existante. Le contexte clinique et la présence d'éléments histologiques de chronicité : diminution de la sécrétion de mucine, désorganisation architecturale des cryptes ou des glandes (bifidité, raccourcissement ou distorsion cryptique, modification de la disposition des glandes...), infiltrat inflammatoire chronique du chorion, permettront d'orienter vers le diagnostic de MICI et d'écartier ainsi les possibilités d'une colite infectieuse. La différenciation d'une MC d'une CU, dans le cadre d'une colite aiguë grave, est en revanche peu utile sur des prélèvements biopsiques, car modifie peu la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic étiologique de MICI est en effet particulièrement difficile dans ce contexte, du fait de l'importance des signes d'activité qui ont tendance à surestimer le diagnostic de CU et de la discrétion voire de l'absence des signes de chronicité dans les formes inaugurales de la maladie. Il semble donc inutile de s'acharner sur cet exercice difficile voire périlleux.

Sur une pièce opératoire, un diagnostic étiologique précis est en revanche indispensable, car permet de porter l'indication du type d'anastomose à pratiquer (anastomose iléorectale/anastomose iléoanale). Le diagnostic morphologique se heurte ici à l'extension des ulcérations qui par définition sont profondes et peuvent même dépasser la musculature. L'évaluation de leur étendue, par l'intermédiaire du grading de Buckell (6), permettra de corréler les aspects endoscopiques et évolutifs aux données morphologiques de la maladie (Tableau 1). De telles ulcérations risquent de surestimer le diagnostic d'une MC, d'autant plus que les remaniements inflammatoires sont importants à leur contact, pouvant donner le change à une inflammation transmurale (7). L'interprétation des territoires situés entre les pertes de substance et la réalisation de prélèvements multiples, sur des zones peu ou pas ulcérées, donc sans remaniements inflammatoires secondaires, permettra dans ce cadre de redresser un diagnostic hésitant ou douteux. Malgré cela, le diagnostic reste parfois « d'étiologie incertaine », du fait d'éléments anatomopathologiques contradictoires ou d'une discordance entre les aspects morphologiques et évolutifs (8). Ce diagnostic de colite indéterminée ne doit bien évidemment être porté que sur pièce opératoire et en dernier recours et ne doit en aucun cas prêter refuge à notre ignorance ou à une technique inadéquate.

Quant aux pseudopolypes, ils sont tout à fait habituels dans les MICI, notamment au cours de la CU. La forme polypoïde diffuse est cependant inhabituelle et sa présentation morphologique sous la forme d'une polypose est tout à fait exceptionnelle. Cette présentation morphologique est volontiers observée au cours des colites aiguës graves et représenterait vraisemblablement un mode de cicatrisation exubérante de la muqueuse colique aux ulcérations profondes et étendues. A l'examen histologique, ces pseudopolypes peuvent en imposer pour d'authentiques polypes hamartomateux. Le contexte clinique, l'importance des remaniements inflammatoires pariétaux et la présence d'ulcération de part et d'autre des pseudopolypes est en faveur du diagnostic de MICI

- | |
|------------------------------------------|
| A: Ulcération muqueuse |
| B: Ulcération sous muqueuse |
| C1: Ulcération musculature superficielle |
| C2: Ulcération musculature profonde |
| D: Ulcération séreuse |

Tableau 1 : Grading de Buckell

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Le diagnostic de colite aiguë grave repose sur les données de la clinique et de l'endoscopie.**
- **Il est corrélé aux données histologiques, notamment à la profondeur des ulcérations.**
- **Le diagnostic différentiel essentiel sur biopsie est la colite infectieuse, sachant que l'association des deux pathologies est possible. Il est fondamental pour un diagnostic de certitude de réaliser des prélèvements à visée anatomopathologique et bactériologique.**
- **Le diagnostic différentiel entre Maladie de Crohn et RCH repose sur l'examen de la paroi colique entre les ulcérations. Un granulome inflammatoire profond, s'il est situé au pourtour d'une perte de substance, n'implique pas obligatoirement le diagnostic de maladie de Crohn.**
- **La forme pseudopolypoïde diffuse est inhabituelle et simule une polypose hamartomateuse. La présence d'ulcérations de part et d'autre de la formation polypoïde ainsi que les remaniements inflammatoires de la paroi permettent d'exclure une polypose vraie.**

Bibliographie

- 1 : Truelove SV, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Preliminary report on therapeutical trial. *BMJ* 1954; 2: 375-8
- 2 : Jewell DP. Medical management of severe ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 1988; 3: 186-9.
- 3 : Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M. et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-7
- 4 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, Jorup C, Grillner L, Ljungh A, Mollby R. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and non-relapsing colitis. Microbiologic findings. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1077-1085

5 : Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 318-332

6 : Buckell N.A, Williams, G.T, Bartram C.I, Lennard-Jones J.E. Depth of ulceration in acute colitis. Correlation with outcome and clinical and radiologic features. *Gastroenterology* 1980; 79: 19-25.

7- Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (12): 1511-5.

8 : Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis. How important is it to differentiate? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64 (2): 197-200.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Patient né en 1974. Antécédents familiaux : pas de problème. Dans ses antécédents personnels : on relève une hyperthyroïdie mise en évidence en mars 1995 et traitée par strumazol et indéral. Traitement arrêté en septembre 1996.

En avril 2003, le diagnostic de Cholangite Sclérosante Primitive est posé sur base de la clinique et de la biopsie hépatique qui montre un stade II-III. Dans la mise au point de la Cholangite Sclérosante une coloscopie à été réalisée et met en évidence des lésions de colite ulcéreuse quiescente. En octobre 2005 : suite à de multiples récurrences de cholangite et à la mise en évidence d'une sténose diffuse des canaux biliaires intrahépatiques, une transplantation lui est proposée. Dans le bilan pré-transplantation, une colonoscopie est réalisée compte tenu des antécédents du patient.

DESCRIPTION DU CAS

Biopsies étagées pré transplantation :

Description histologique

- 4 : Prélèvements de muqueuse colique siège de cryptes focalement raréfiées et raccourcies avec tendance à la bifidité et hypercrinie en l'absence de signe d'activité.
- 5 : Prolifération villose dont l'épithélium présente une pseudostratification associée à des atypies cytologiques de haut grade et tendance à l'adossement des glandes. On note une infiltration secondaire de la lamina propria. L'aspect histologique correspond à une tumeur villose avec néoplasie intraépithéliale de haut grade.

Colectomie totale :

Description macroscopique

- Aspect irrégulier, finement nodulaire de la muqueuse colique sur toute la surface.
- Pas de surélévations muqueuses suggestives de DALM. Prélèvements étagés.

Description histologique

- Adénocarcinome de type entéroïde moyennement à bien différencié infiltrant la paroi colique : T 2 N0 Mx (lame non soumise)

- 8 : Muqueuse de voisinage siège de cryptes tantôt normo à hypercrines tantôt raréfiées et légèrement irrégulières. Pas de signe d'activité. Absence d'abcès cryptiques.

DIAGNOSTIC PROPOSE

A ; biopsies : Lésions de colite ulcéreuse quiescente dans le cadre d'une cholangite sclérosante avec foyers de tumeur villositaire siège de carcinome intramuqueux.

B ; colectomie : Adénocarcinome moyennement à bien différencié développé sur des lésions de colite ulcéreuse en phase quiescente dans le contexte d'une Cholangite sclérosante primitive.

COMMENTAIRES

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie des voies biliaires d'étiologie inconnue caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra et extra hépatiques. Elle peut progresser vers la cirrhose. Le risque de cholangiocarcinome est élevé.

La CSP se développe fréquemment dans un cadre de MICI de type colite ulcéreuse (70 à 80 % des patients). Cependant la relation inverse est nettement plus faible puisque seuls 2 à 7.5 % des colites ulcéreuses développent une CSP (1). Le risque de CSP est plus important dans les cas de pancolite. La CU est nettement plus fréquente que la MC. Dans une étude (17) portant sur 71 patients atteints de CSP et CU comparés à 142 patients atteints de CU sans CSP, il s'avère que l'association CSP- MICI est caractérisée par :

- une haute prévalence de pancolite associée à un rectum épargné et une iléite de reflux.
- Une augmentation significative du risque de cancérisation de la CU (dysplasie – cancer)
- Une diminution de la survie comparée au groupe témoin.

Ces résultats conduisent les auteurs à envisager que les MICI associées à la CSP pourraient correspondre à un phénotype distinct. Une autre explication proposée est qu'une maladie hépatique en soi influence l'intensité de l'inflammation colique en la diminuant. Des expérimentations conduites sur des modèles animaux supportent cette dernière hypothèse (voire ultérieurement).

Le mécanisme par lequel la CSP est associée à une augmentation du risque de cancérisation des CU reste peu clair. Plusieurs hypothèses sont envisagées :

- On sait que la durée d'une colite ulcéreuse et son extension (pancolite) sont potentiellement des arguments bien connus de risque accru de cancérisation, Chez les patients porteurs de CSP , bien que la CU soit en général peu active parfois même asymptomatique (2, 3), des foyers de dysplasie peuvent être mis en évidence suggérant une maladie de longue durée .

- D'autres mécanismes peuvent expliquer cette association. Des altérations de la bile ou une déficience en folate ont été envisagés. Des études portant sur le traitement des patients par l'acide ursodeoxycholique prouve que la bile peut jouer un rôle protecteur (4).

Les patients , porteurs de CSP, doivent être enrôlés dans un programme de surveillance colique immédiatement après la mise en évidence de la CSP même en l'absence de symptômes coliques.

La CSP peut être très agressive et conduire à une série de complications telles que des sténoses des voies biliaires ou un cholangiocarcinome/(7% des cas) . Ces complications justifient à une transplantation.

Chez ces patients transplantés, recevant une médication immunosuppressive, on peut observer, alors que les MICI étaient latentes voire asymptomatiques avant la greffe, une recrudescence voire une exacerbation de la colite. Dans plusieurs études, on peut en outre voir se développer une CU de novo chez des patients dont le colon apparaissait normal au moment de la greffe (5).

L'exacerbation de la CU peut s'expliquer par des changements d'immunité liés à la greffe hépatique. Selon des modèles animaux et des observations cliniques, une maladie hépatique au stade terminal est caractérisée par une dépression des lymphocytes T provoquant une quiescence de la colite. La transplantation entraînant la réapparition d'une bonne fonction hépatique conduirait à une réactivation des cellules T et des phénomènes immunitaires spécialement HLA B8 et DR3 qui stimuleraient la colite.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **La CSP est fréquemment associée à une CU.**
- **Dans ce cas, la CU est en général peu active, voire asymptomatique ; la présentation peut être atypique : elle est souvent étendue à l'ensemble du colon (pancolite) en l'absence d'atteinte rectale.**
- **Le pronostic peut être aggravé par un risque accru de cancérisation.**
- **La CU associée à la CSP doit donc entrer dans un cadre de surveillance intensive en vue de dépister des foyers de dysplasie et de cancérisation.**
- **La transplantation hépatique peut entraîner une recrudescence des lésions de colite par un mécanisme immunitaire encore mal défini.**

Bibliographie

- 1 : Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Jewell DA, Sandborn WJ. PSC-IBD : a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
- 2 : Perdigoto R, Wiesner RH, LaRusso NF, Dezois R. Inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: Incidence, severity and relationship to liver disease. *Gastroenterology* 1991;100:A238.
- 3 : Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis : evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22: 1404-8.
- 4 : Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.
- 5 : Riley TR, Schoen RE, Lee RG, Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 279-82.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Homme de 37 ans. Maladie de Crohn avec pancolite suivie depuis 20 ans. Lésion polypoïde sessile de 3 cm située à 5 cm de la valvule de Bauhin. Biopsies : lames de la lésion polypoïde (5) et de la muqueuse adjacente (6).

DESCRIPTION DU CAS

La maladie intestinale de ce patient a été diagnostiquée en 1981 à l'âge de 10 ans. Il avait une atteinte iléo-rectale, traitée au début par une faible dose de corticoïdes puis Salazopyrine et Pentasa. Le patient est perdu de vue pendant 10 ans de 1991 à 2001. Il est revu à l'occasion de l'exploration de polypes nasaux. Il n'a pas de récurrence clinique de sa maladie depuis plusieurs années. L'exploration digestive par endoscopies haute et basse avec biopsies systématiques montre des lésions surtout quiescentes avec quelques rares foyers inflammatoires et pas de polype colique ni de dysplasie. Le patient est à nouveau perdu de vue pendant 5 ans jusqu'en 2006. Il a présenté entre temps un abcès péri-anal opéré en ville. Il présente de temps à autres des épisodes de douleurs abdominales associées à des selles molles avec automédication de corticoïdes oraux lors de ces accès. La coloscopie de contrôle effectuée en 2006 montre une plaque villose hémicirconférentielle située à 5 cm de la valvule de Bauhin. Le reste de l'examen ne montre pas de maladie active. Des biopsies de la lésion et de la muqueuse adjacente ont été effectuées (2 lames à examiner) ainsi que des biopsies étagées sur le reste de la muqueuse colo-rectale et iléale terminale d'aspect normal.

Description histologique

Les biopsies (5) intéressent une muqueuse d'architecture désorganisée comprenant une prolifération de tubes glandulaires bordés par des cellules cylindriques basophiles, modérément irrégulières, avec des pseudostratifications nucléaires. Il n'est pas identifié d'image d'invasion du chorion muqueux. Ces images correspondent à des foyers de dysplasie ou néoplasie intraépithéliale de bas grade. Au voisinage de la lésion (4), la muqueuse, désorganisée, ne présente pas de foyer dysplasique.

A distance de cette lésion polypoïde, les biopsies de la muqueuse colorectale montraient des signes de remaniements chroniques, des zones atrophiques de la muqueuse avec des cryptes

en nombre nettement diminué de disposition désorganisée au sein d'un chorion comprenant quelques cellules inflammatoires dispersées. Il n'existait pas de signe d'activité inflammatoire.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Lésion dysplasique de bas grade polypoïde, isolée sans lésions dysplasique plane associée développée sur une maladie de Crohn évoluant depuis 25 ans en zone inflammatoire chronique, correspondant à une « ALM » ou *Adenoma-Like Mass*.

Evolution

Une nouvelle endoscopie est réalisée avec colorations vitales et biopsies multiples systématiques confirmant la dysplasie et ne retrouvant pas d'autre atteinte dysplasique plane ou surélevée. Une décision de colectomie totale avec anastomose iléo-rectale est prise après ultime vérification d'absence de lésion dysplasique dans le rectum par endoscopie avec coloration à l'indigo carmin. Cette décision chirurgicale est prise en raison du nombre d'années d'évolution et de la grande taille de la lésion polypoïde en nappe irrésécable endoscopiquement. La pièce de colectomie comportait 120 cm de colon et 8 cm d'iléon. L'iléon était macroscopiquement normal et la muqueuse colique était par endroits érythémateuse. La lésion polypoïde, hémicirconférentielle mesurait 3x2 cm. Son aspect histologique était comparable à celui décrit ci-dessus. A noter l'intrication de glandes dysplasiques et non dysplasiques au sein de la lésion. La muqueuse juxta-lésionelle était inflammatoire avec des images de cryptite et des modifications architecturales sans dysplasie. Il était de plus observé une lésion plane en dysplasie de haut grade mesurant 5mm non visible lors de l'examen macroscopique, prélevée systématiquement, située à 1 cm de la recoupe basse, sans image de cancer infiltrant. Une proctectomie complémentaire était décidée, malgré l'absence de dysplasie sur des biopsies rectales multiples afin d'éviter le développement ultérieur d'un cancer dans ce contexte et parce qu'un aspect de micro-rectum ne permettait pas d'envisager un bon résultat fonctionnel de l'anastomose iléorectale. Dans la pièce de proctectomie, il n'était pas observé de lésion dysplasique.

COMMENTAIRES : MICI et Cancer

Cette observation souligne les difficultés de la surveillance et de la prise en charge des patients atteints de MICI pour éviter le développement d'un cancer : 1/ Problèmes de compliance-suivi des malades dans des programmes de dépistage sur de nombreuses années, 2/ Problème du dépistage des lésions dysplasiques planes qui doit s'aider des nouvelles techniques de colorations avec grandissement et 3/ Problème de la prise en charge des lésions dysplasiques, notamment de bas grade et difficultés du choix du type de résection.

Ces commentaires seront séparés en 4 chapitres :

1/ Généralité sur les MICI et le risque de cancer - MC vs RCH – Données actualisées.

Le cancer colorectal est un risque connu des MICI d'évolution prolongée. Le cancer se développe selon la séquence inflammation-dysplasie-adénocarcinome. Le risque de cancer est considéré actuellement comme similaire pour la MC et la RCH (1, 2). Ce risque est augmenté : 1/ en cas de maladie ancienne (la durée d'évolution est le principal facteur de risque), 2/ d'inflammation étendue, 3/ d'antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou CCR et 4/ en cas d'association, nous l'avons vu dans l'observation précédente, à une cholangite sclérosante primitive. D'autres critères, moins bien établis, sont des facteurs de risque possibles : 1/ non prise de 5ASA, 2/ aspect endoscopique d'iléite de reflux, sténose, pseudopolypes, aspect tubulé ou raccourci, 3/ absence d'aspect normal du colon et inflammation macroscopique ou histologique (3-6).

2/ Comment réaliser la prévention ? Nouvelles techniques endoscopiques - Biopsies ciblées et systématiques protocolisées.

Un moyen de prévenir l'apparition du cancer est de réaliser une colectomie préventive. Celle-ci sera recommandée chez les patients à risque « le plus » élevé de développer un cancer, c'est-à-dire présentant une dysplasie (nous verrons plus loin de quel type) histologiquement prouvée. L'identification de la dysplasie, à la fois par les endoscopistes et les pathologistes est donc un challenge majeur dans les stratégies de prévention et de diagnostic du cancer sur MICI. La première coloscopie de dépistage est conseillée après 8 à 10 ans d'évolution en cas de colite extensive/pancolite pour RCH ou d'atteinte colique sur au moins 1/3 de la longueur pour MC ; ou 15 ans en cas de colite gauche ou rectum restant. Les conditions de réalisation des biopsies pour dépister la dysplasie sont les suivantes : 1/ en période de rémission (la reconnaissance de la dysplasie est difficile à la fois en macroscopie et histologie en muqueuse

inflammatoire) ; 2/ avec des techniques de pan-chromoendoscopie qui augmentent le nombre de lésions détectées ± optique grossissante (l'utilisation d'un coloscope zoom permettra de reconnaître et classer les lésions selon la classification de Kudo qui repose sur l'aspect des puits glandulaires à fort grossissement et permet de prédire la dysplasie avec une VPP de 83% et VPN de 98%) et 3/ en réalisant des biopsies systématiques au hasard (4 sur chacun des 10 segments anatomiques dans des flacons séparés de 1 à 10) et ciblées sur d'éventuelles lésions visibles (sur et autour de chaque lésion dans 2 flacons séparés) (3, 7-9).

3/ Les lésions dysplasiques planes et en relief - Définitions et difficultés diagnostiques.

La dysplasie est définie comme une transformation néoplasique non invasive (respectant la membrane basale) de l'épithélium à l'exclusion de toute modification réactionnelle (10). La muqueuse peut ainsi être non dysplasique, indéfinie pour la dysplasie, ou dysplasique de bas ou haut grade. La reproductibilité inter-observateurs est meilleure pour l'évaluation de la dysplasie de haut grade que de la dysplasie de bas grade (11).

On sépare, lors de l'endoscopie et de l'examen macroscopique des pièces de résections chirurgicales, 4 types de lésions dysplasiques, planes ou surélevées, en fonction de critères macroscopiques et histologiques:

1/ les dysplasies sur muqueuse plane sont les plus fréquentes (>95%) ; leur détection est améliorée par les nouvelles techniques de chromo-endoscopie avec grossissement. Des biopsies systématiques en muqueuse strictement normale sont toujours associées pour l'instant aux biopsies ciblées grâce à ces nouvelles techniques.

2/ les DALM « *Dysplasia Associated Lesions or Mass* » correspondent à des lésions dysplasiques surélevées, souvent irrégulières et sessiles (très souvent de haut grade, prouvée sur des biopsies ciblées sur la lésion) **situées dans une muqueuse inflammatoire** (intéressée ou connue pour avoir été intéressée par la MICI au cours de son évolution ; en histologie, MICI quiescente ou non) **et dysplasique** (de bas ou de haut grade, prouvée sur des biopsies réalisées au pourtours de la lésion).

3/ les ALM « *Adenoma-Like Mass* » sont caractérisées par la présence de lésions dysplasiques surélevées polypoïdes (de bas ou haut grade, prouvées sur des biopsies ciblées sur la lésion) **situées dans une muqueuse inflammatoire** (intéressée ou connue pour avoir été intéressée par la MICI au cours de son évolution ; en histologie, MICI quiescente ou non) **et non dysplasique** (prouvé sur des biopsies réalisées au pourtours de la lésion).

4/ les adénomes sporadiques correspondent à des lésions dysplasiques polypoïdes (de bas ou haut grade, prouvées par les biopsies ciblées sur la lésions) **situées en muqueuse non inflammatoire** (dans un segment non touché par la MICI, d'histologie normale). Ils sont traités comme des polypes adénomateux « classiques, sporadiques » le plus souvent par polypectomie (8).

On voit bien **l'importance des biopsies réalisées au pourtours des lésions polypoïdes**. A noter que le terme DALM est souvent utilisé par les gastroentérologues endoscopistes pour décrire toute lésion polypoïde en muqueuse inflammatoire touchée par la MICI (dénomination imprécise avant histologie, pouvant par exemple correspondre finalement une ALM ou à des pseudopolypes inflammatoires très inquiétants macroscopiquement mais pas forcément dysplasiques).

4/ Prise en charge - Difficultés particulières liées à la dysplasie de bas grade.

Avant de résumer les principales indications thérapeutiques, il faut préciser que la dysplasie doit être confirmée par une deuxième lecture anatomopathologique si elle entraîne un traitement radical (surtout pour la dysplasie de bas grade), qu'une étude immunohistochimique avec la p53 peut aider à renforcer l'hypothèse diagnostique de dysplasie, que de nouvelles biopsies peuvent être nécessaires en cas de doute, notamment pour des lésions « peut-être dysplasiques » et après traitement en cas de remaniements inflammatoires importants, avec les techniques de chromo-endoscopie et grossissement et la pratique de biopsies systématiques nombreuses évoquées plus haut.

La classification des lésions dysplasiques en 4 types tels que nous les avons décrits ci-dessus est importante pour la prise en charge des patients. Si la décision thérapeutique est bien codifiée dans certains cas, elle peut être très discutée dans d'autres cas, notamment en présence de dysplasie de bas grade :

1/ Les lésions dysplasiques en muqueuse plane doivent être traitées par colectomie en cas de dysplasie de haut grade. La prise en charge de la dysplasie de bas grade est plus controversée, certains préconisant la colectomie rapide, d'autres la surveillance coloscopique rapprochée (à noter, en cours d'évaluation, l'indication d'une mucosectomie pour des lésions isolées de dysplasie de bas grade si une surveillance étroite peut être assurée (12).

2/ Les DALM doivent être traitées par colectomie.

3/ Les adénomes sporadiques sont traités, en fonction de leur aspect macroscopique, le plus souvent par polypectomie.

4/ Les ALM posent le plus de problèmes thérapeutiques, avec le choix entre la colectomie et la polypectomie. Une nouvelle endoscopie avec respect d'une méthodologie rigoureuse pourra permettre d'avancer si elle objective d'autres lésions dysplasiques associées à celle observée précédemment, faisant indiquer la colectomie. La discussion prendra en compte aussi « terrain », durée d'évolution, association à une CSP, extension de la MICI. En cas d'ALM en dysplasie de haut grade, le traitement par colectomie sera généralement préféré. En cas de dysplasie de bas grade, la polypectomie pourra être proposée si la taille du polype le permet et sous strictes conditions (pouvoir assurer un suivi plus rigoureux) (13, 14).

Répondre dysplasie de bas grade sur une biopsie colique chez un patient porteur de MICI (en particulier en muqueuse plane, mais aussi pour une lésion polypoïde dans certaines conditions, en particulier au pourtour d'une lésion polypoïde) n'est jamais « anodin ». Dans la littérature, beaucoup des patients avec une dysplasie de bas grade vont présenter des lésions plus avancées au cours du suivi de leur maladie (53% de progression à 5 ans vers la dysplasie de haut grade, la DALM ou le cancer ; 20% vers le cancer ce qui plaide pour une attitude chirurgicale agressive chez ces patients (14).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Le risque de cancer est considéré comme similaire pour la MC et la RCH**
- **Le dépistage endoscopique de la dysplasie nécessite des conditions optimales (chromoendoscopie, optique grossissante, biopsies systématiques et ciblées étiquetées).**
- **4 types de lésions dysplasiques sont décrits : en muqueuse plane ; DALM « Dysplasia Associated Lesions or Mass »; ALM « Adenoma-Like Mass »; adénome sporadique.**
- **L'analyse histologique de la muqueuse adjacente aux lésions dysplasiques surélevées est fondamentale pour classer ces lésions.**
- **La découverte d'une dysplasie de bas grade peut, dans certains cas, faire indiquer une colectomie.**

Bibliographie

- 1 : Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18 Suppl 2:1-5.
- 2 : Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L, et al. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis : a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathology* 2007; 50: 5744-83.
- 3 : Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-60.
- 4 : Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323(18): 1228-33.
- 5 : Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120(6):1356-62.
- 6 : Rubin D. Editorial: The changing face of colorectal cancer in inflammatory bowel disease : progress at last! *Gastroenterology* 2006;130:1350-62.
- 7 : Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene Blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124: 880-88.
- 8 : Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases *Gastroenterology* 2004;126: 1634-48.
- 9 : Huang Q, Fukami N, Kashida H, et al. Interobserver and intra-observer consistency in the endoscopic assessment of colonic pit patterns. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 520-6.
- 10 : Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, et al. Dysplasia in inflammatory Bowel Disease : standardized classification with provisional clinical applications. *Human Pathol* 1983 ; 14 :931-68.
- 11 : Goldblum J. The histologic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass and adenoma : a pathologist's perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S63-9.
- 12 : Hurlstone DP, Sanders DS, Atkinson R, et al. Endoscopic mucosal resection for flat neoplasia in chronic ulcerative colitis: can we change the endoscopic management paradigm? *Gut* 2007; 56: 838-46.
- 13 : Lewis J. Editorial: The many faces of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2003 ; 125 :1531-8.
- 14 : Ullman TA, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003 ; 125 :1311-9

Cas N° 7, Anne Lavergne-Slove

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Homme 75 ans. Diarrhée depuis 15 jours. Rectosigmoïdoscopie : colite grave au niveau du sigmoïde, avec ulcérations creusantes et îlots de muqueuse saine. Bas rectum normal. Maladie de Crohn?

DESCRIPTION DU CAS

Biopsies du sigmoïde

Description histologique.

La muqueuse colique est par place ulcérée ; les ulcérations reposent sur la sous-muqueuse, fibreuse et inflammatoire. L'architecture de la muqueuse de voisinage est le plus souvent modifiée avec des cryptes ramifiées, parfois horizontalisées ou regroupées en bouquets, de répartition inégale. Leur mucosécrétion est souvent diminuée. La lamina propria est siège d'un infiltrat inflammatoire dense, polymorphe associant plasmocytes et polynucléaires et les plasmocytes, sur certains fragments, s'accumulent à la partie profonde de la muqueuse.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Très probable colite segmentaire associée aux diverticules, « pseudo-Crohnienne », après communication de renseignements cliniques complémentaires ...diverticulose. Le diagnostic de diverticulose est confirmé sur la pièce de colectomie segmentaire. Sinon...maladie de Crohn.

Evolution

Après colectomie segmentaire gauche, aucune récurrence 5 ans plus tard

COMMENTAIRES

Au cours de la diverticulose colique la muqueuse des diverticules eux-mêmes peut être le siège d'ulcérations et de remaniements architecturaux et inflammatoires et constitue alors une diverticulite. La muqueuse intercalaire est le plus souvent normale. Elle est parfois siège de modifications histologiques minimes, comme une hypervascularisation, une congestion, avec ou sans thrombose, un œdème et parfois des phénomènes de dissociation hémorragiques avec présence de sidérophages ou de dépôts de fer. Beaucoup plus rarement (1% des cas environ) elle présente des modifications plus marquées, et apparaît érythémateuse et granitée à l'examen endoscopique. Les lésions peuvent siéger autour des ostia ou être plus diffuses, mais restent localisées dans le territoire où existent les diverticules et épargnent constamment le rectum et le colon sus-diverticulaire. Dans les formes les plus sévères, la muqueuse est en galets et peut être le siège d'ulcérations linéaires longitudinales « en griffe d'ours », ressemblant ainsi à des lésions de MICI, et en particulier à une MC compte tenu de la normalité du rectum. La ressemblance avec une colite inflammatoire est aussi histologique et on observe alors des modifications de l'architecture de la muqueuse, avec des cryptes ramifiées, horizontalisées, une mucosécrétion diminuée, des lésions de cryptite et des abcès cryptiques, et une inflammation plasmocytaire de la lamina propria avec même une plasmocytose basale et des granulomes épithélioïdes péricryptiques. Ces aspects ont été décrits sous plusieurs dénominations : colite diverticulaire, colite chronique associée à la maladie diverticulaire, sigmoïdite isolée et colite segmentaire associée aux diverticules (1,2,3). Parmi les patients présentant une colite segmentaire associée aux diverticules, un petit nombre d'entre eux (environ 20 %) développe une authentique recto colite hémorragique avec une atteinte distale, et l'évolution seule pourra permettre d'être formel sur le diagnostic.

La pathogénie de ces lésions est mal connue, peut-être en rapport avec le prolapsus de la muqueuse aboutissant à des remaniements inflammatoires et ischémiques, et à une surexposition aux toxines et aux antigènes intraluminaux, avec des modifications de la flore secondaires à la stase.

Dans les pays occidentaux 50% de la population de plus de 60 ans est atteinte de diverticulose (4). La MC est surtout une maladie de l'adulte jeune, et se révèle le plus souvent entre 20 et 35 ans, mais il existe un deuxième pic après 60 ans.

Au-delà de 60 ans il est donc impératif devant la présence de lésions coliques gauches évocatrices à l'endoscopie d'une MC de se renseigner sur la présence éventuelle de diverticules, car dans un petit nombre de cas les lésions muqueuses peuvent mimer une MICI. Les diverticules peuvent passer inaperçus à l'examen endoscopiques, les ostium étant enfouis dans les plis habituellement hypertrophiques de la diverticulose, et d'autres investigations sont parfois nécessaires. En dehors de la diverticulose il est aussi nécessaire de mentionner le piège que peut constituer une dérivation colique. La colite de dérivation est définie par une inflammation, plus ou moins symptomatique, du recto-sigmoïde exclus, mis à la peau, après colectomie subtotal. La première description des colites de dérivation par Glotzer et coll (5) remonte à 1981. Les auteurs décrivaient chez dix patients sans pathologie inflammatoire intestinale préexistante, une atteinte localisée rectale basse ou plus rarement diffuse du segment colique " exclus " du flux fécal ; les patients étaient peu ou pas symptomatique et, après rétablissement de continuité, les lésions étaient résolutive. L'atteinte était focale, associant des lésions dégénératives et régénératives épithéliales, des abcès cryptiques, et une inflammation aiguë et chronique de la *lamina propria*. Les lésions peuvent être tout à fait similaires à une MICI, avec même des granulomes épithélioïdes, et il s'y associe le plus souvent une hyperplasie lymphoïde folliculaire marquée (6,7).

Il apparaît donc raisonnable d'être extrêmement prudent sur un éventuel diagnostic de colite inflammatoire sur un moignon rectal ou colique, et dans certains cas seule l'évolution des lésions après rétablissement de la continuité, permettra de retenir ou d'invalider le diagnostic de colite inflammatoire. Il est également recommandé de ne pas transformer un diagnostic de RCH en maladie de Crohn si on découvre des lésions tuberculoïdes sur se segment exclus.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Un premier diagnostic de MICI peut être porté à tout âge, mais à partir de 60 ans, en cas de localisation colique gauche il faut penser à s'assurer de l'absence de diverticules, car les lésions peuvent être tout à fait similaires**
- **Les lésions de type MICI ne peuvent être éventuellement imputables à la diverticulose que si elles sont localisées au segment diverticulaire. Seule l'évolution, après traitement, permettra seulement quelquefois d'être formel sur le diagnostic.**

Bibliographie

- 1 : Ludeman L, Shepherd NA. What is diverticular colitis? *Pathology* 2002; 34: 568-72
- 2 : Gledhill A, Dixon MF. Crohn's like reaction in diverticular disease. *Gut* 1998, 42, 392-95
- 3 : Goldstein NS, Leon Armin C, Mani A. Crohn's colitis-like changes in sigmoid diverticulitis specimens is usually an idiosyncratic inflammatory response to the diverticulosis rather than Crohn's colitis. *Am J Surg Pat*, 2000; 24: 668-75
- 4 : Ye H, Losada M, West AB. Diverticulosis coli: update on a western disease. *Adv. Anat Pathol* 2005; 12: 74-80
- 5 : Glotzer DJ, Glick ME, Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of the fecal stream. *Gastroenterology* 1981; 80:438-41.
- 6 : Warren B, Shepherd N, Bartolo D, et al. Pathology of the defunctioned rectum in ulcerative colitis. *Gut* 1993; 34: 514-516.
- 7 : Ma C, Gotlieb C, Haas P. Diversion colitis : a clinicopathologic study of 21 cases. *Human Pathol* 1990; 21: 429-36.

Cas n° 8, Anne Lavergne-Slove

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

En 2005 : Femme de 52 ans, diarrhée depuis 3 ans. Coloscopie : gros plis inflammatoires du rectum, ulcérations du colon transverse et du colon droit. Le diagnostic alors retenu est celui de maladie de Crohn. Traitée par Pentasa, pendant 1 an, avec amélioration des symptômes. En 2006 : ulcérations du colon droit et du rectum, avec intervalles de muqueuse saine. Aspect endoscopique d'une maladie de Crohn.

DESCRIPTION DU CAS

Biopsies rectales en 2006.

Description des lésions

L'architecture de la muqueuse est normale ou légèrement modifiée sur l'un des fragments. La lamina propria est inflammatoire, avec un infiltrat polymorphe fait de plasmocytes et polynucléaires, avec une densité très inégale d'un territoire à l'autre. Il s'y associe une fibrose discrète et des érosions, avec dans l'exsudat de très nombreuses amibes.

DIAGNOSTIC PROPOSE

Amibiase

Evolution

Sous Flagyl, disparition de la symptomatologie clinique, et régression des lésions. Pas de récurrence à 1 an.

COMMENTAIRES

Une infection digestive se traduit le plus souvent par une symptomatologie aiguë et pose alors rarement le problème d'une MICI. Néanmoins plusieurs infections, bactériennes, et surtout parasitaires évoluent de façon prolongée ou chronique et peuvent alors, cliniquement, endoscopiquement et histologiquement, poser le problème du diagnostic différentiel avec une MC ou une CU.

L'amibiase touche environ 10% de la population mondiale. Ses manifestations cliniques vont du syndrome dysentérique aigu avec une colite aiguë fulminante jusqu'à l'absence quasi complète de symptômes. Elle peut se manifester par une diarrhée chronique, parfois hémorragique, et des douleurs abdominales. Dans les formes chroniques on sait depuis longtemps (1,2,3,4) que peut se poser le diagnostic différentiel avec une colite inflammatoire idiopathique

Macroscopiquement ces formes d'évolution prolongée sont caractérisées par des ulcérations larges, serpiginieuses ou en cartes de géographie, avec des pseudo polypes et des intervalles de paroi saine. Elles s'accompagnent parfois de décollements, à l'origine d'ulcérations en « bouton de chemise ». Le caecum est plus souvent atteint mais les lésions peuvent atteindre n'importe quel segment colique et l'appendice.

Histologiquement on observe des ulcérations, parfois creusantes et accompagnées de décollements sous-muqueux.. La muqueuse intercalaire peut être normale ou montrer des modifications architecturales et un infiltrat inflammatoire associant des plasmocytes et des polynucléaires (5,6). C'est en surface des ulcérations évolutives, dans l'exsudat et la nécrose, que l'on trouvera les amibes. Elles peuvent être difficile à trouver et ressemblent à des macrophages, avec un cytoplasme un peu spumeux et un noyau bien arrondi, excentré. La présence de globules rouges dans le cytoplasme est caractéristique d' *Entamoeba histolytica*

L'ensemble des lésions mime le plus souvent une MICI, d'autant que les microorganismes peuvent être extrêmement peu nombreux. Il est impératif de rechercher les amibes dans l'exsudat, et en l'absence d'ulcération évolutive sur les biopsies, il est tout à fait possible de passer à côté du diagnostic.

L'absence d'identification des amibes, par l'examen parasitologique des selles, les biopsies ou la sérologie peut avoir des conséquences dramatiques, et une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseurs peuvent être fatals pour le patient.

La Bilharziose (7) atteindrait selon l'OMS 200 millions d'individus dans le monde. Quoique de diagnostic rare sous nos climats, sa fréquence augmente avec les mouvements de population et le diagnostic ne doit pas être méconnu. Une bilharziose peut mimer, cliniquement, endoscopiquement et histologiquement, une MC, d'autant qu'il peut exister une inflammation tuberculoïde, ou une CU, compte tenu de la localisation rectale et colique gauche fréquente. Les œufs de bilharzie siègent plus fréquemment dans la sous-muqueuse et des biopsies trop superficielles peuvent ne pas permettre de les mettre en évidence. On peut alors n'observer que les modifications architecturales de la muqueuse, l'infiltrat souvent riche en plasmocytes et en polynucléaires éosinophiles et la fibrose, ce qui peut conduire à porter un diagnostic de MICI d'autant que la symptomatologie est habituellement chronique.

Des agents bactériens, en plus de la tuberculose, peuvent en imposer pour une MICI (8). C'est le cas en particulier des *Yersinia* (*enterocolitica* et *pseudo-tuberculosis*), des *Salmonelles*, des *Shigelles*, des *Campylobacter* et d'*Aeromonas*.

Au cours des *Yersiniose*s, les lésions peuvent être tout à fait similaires à une maladie de Crohn. Elles atteignent préférentiellement l'iléon, le colon droit et l'appendice et s'accompagnent d'adénopathies mésentériques. Elles comportent des ulcérations parfois aphtoïdes, des abcès cryptiques, une nécrose et un infiltrat inflammatoire à polynucléaires des plaques de Peyer, parfois des follicules tuberculoïdes et une hyperplasie lymphoïde transmurale. Seules les études moléculaires bactériologiques permettent parfois d'établir le diagnostic.

Au cours des *Salmonellose*s, et plus souvent des *Shigellose*s, des modifications architecturales peuvent être associées aux ulcérations et à l'infiltrat inflammatoire, ce qui peut alors en imposer pour une maladie de Crohn.

Les examens bactériologiques sont essentiels au diagnostic.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Certains agents infectieux, bactériens et surtout parasitaires, en augmentation sous nos climats compte tenu des mouvements de population, sont à l'origine d'infections à évolution prolongée et peuvent mimer, cliniquement, endoscopiquement et histologiquement une MICI.
- Au cours de certaines pathologies infectieuses des modifications architecturales de la muqueuse colique peuvent être observées et ne sont pas pathognomoniques d'une MICI.
- L'amibiase doit être recherchée systématiquement dans l'exsudat en regard des ulcérations. Les parasites sont le plus souvent peu nombreux, et ne doivent pas être pris pour des macrophages.
- Les œufs de bilharzie doivent être recherchés plutôt dans la sous-muqueuse, et des biopsies trop superficielles peuvent ne pas permettre de les identifier.

Bibliographie

- 1 : Tucker PC, Webster PD, Kilpatrick ZM. Amebic colitis mistaken for inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1975; 135: 681-5.
- 2 : Staritz M, Hess G, John HD, Arnold W, Ewe K. Amebic colitis –differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn disease. *Z Gastroenterol* 1984; 22: 139-46.
- 3 : Korelitz BI. When should we look for amebae in patients with inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 373-5.
- 4 : Patel AS, DeRidder PH. Amebic colitis masquerading as acute inflammatory bowel disease : the role of serology in its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 407-10.
- 5 : Hansen LH, Lund C. Amebiasis- a differential diagnosis from inflammatory bowel disease *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 5514-5.
- 6 : Ibrahim TM, Iheanunekwu N, Gill V, Vanapool H. Differentiating amoebic ulcero-haemorrhagic recto-colitis from idiopathic inflammatory bowel disease : still a diagnostic dilemma.. *West Indian Med J* 2005; 54: 210-2.
- 7 : Rizzo M, Mansueto P, Cabibi D, Barresi E, et al. A case of bowel schistosomiasis not adhering to endoscopic findings *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7044-7.
- 8 : Lamps LW. Infective disorders of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2007; 50: 55-63