

Les causes rares de malabsorption

Rare causes of malabsorption

Jenny Tannoury*, Aurélien Amiot*

Le terme de malabsorption est souvent employé de façon inadéquate, mélangeant les mécanismes et les causes qui aboutissent à un bilan négatif en termes de micro- et/ou macronutriments. Il convient donc de distinguer la maldigestion ou malabsorption préentérocytaire, la malabsorption entérocytaire, et la malabsorption postentérocytaire d'origine veineuse et/ou lymphatique et parfois liée à une perte de substance muqueuse. Une stéatorrhée est classiquement rapportée, mais la diarrhée associée à la malabsorption peut être peu profuse et fluctuante en intensité au cours du temps. La malabsorption s'associe à des fluctuations pondérales et à un syndrome carenciel mis en évidence par le bilan biologique. Au-delà des causes fréquentes liées au syndrome de malabsorption, nous aborderons dans cette revue des causes plus rares ou plus méconnues de malabsorption.

Sprue tropicale et entéropathie environnementale

La sprue tropicale (ST) a été décrite pour la première fois à la Barbade par un médecin anglais, le Dr William Hillary, dans les années 1700. Elle associe historiquement une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption et une anémie mégaloblastique par carence en folates et/ou en vitamine B12, en l'absence de cause bactérienne, parasitaire et/ou virale démontrée. Elle peut atteindre les autochtones et les expatriés mais plus rarement les voyageurs. Elle survient volontiers dans les suites d'une infection gastro-intestinale aiguë (1). Elle survient chez des sujets séjournant ou ayant séjourné en zones d'endémie (Caraïbes, Amérique centrale, péninsule indienne et Asie du Sud-Est). Les biopsies duodénales mettent en évidence une atrophie villositaire, généralement partielle, et un infiltrat inflammatoire non spécifique. La présence de gouttelettes lipidiques au sein d'un matériel collagène dense sous la membrane basale épithéliale est un signe très évocateur. Une

origine infectieuse est généralement suspectée. Le traitement repose sur l'assistance nutritive, une antibiothérapie prolongée (3 à 6 mois) par cyclines, et la correction des carences.

Au cours des années 1960, une autre entité a été décrite, initialement en tant qu'entéropathie tropicale puis, plus récemment, sous l'appellation entéropathie environnementale (EE). En effet, l'EE survient indépendamment du climat et semble étroitement liée aux mauvaises conditions socioéconomiques et à l'insalubrité (2). Elle se manifeste par une altération de la perméabilité intestinale et par des anomalies histologiques assez proches de celles observées au cours de la ST. Elle est généralement paucisymptomatique chez l'adulte et responsable de retards de croissance staturopondérale sévères et d'immunodépression chez l'enfant. Il est fréquemment mis en évidence une dysbiose associant colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle et altération de la diversité microbienne au profit de bactéries pro-inflammatoires (3).

Maladie de Whipple

La maladie de Whipple a été décrite initialement en 1907 par le pathologiste George Hoyt Whipple. Ce n'est qu'en 1961 que les études en microscopie électronique ont évoqué l'origine bactérienne de la maladie, et c'est seulement en 2001 que la bactérie *Tropheryma whipplei* a été identifiée (4). Si la maladie de Whipple reste exceptionnelle, elle se présente classiquement sous la forme d'une diarrhée chronique, d'un syndrome de malabsorption et d'arthralgies. La présentation est néanmoins souvent atypique, et l'évolution insidieuse retarde le diagnostic (5). Il est possible d'observer des manifestations cardiaques, neurologiques et/ou cutanées à des fréquences variables.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une infiltration de la muqueuse duodénale par des macrophages positifs pour la coloration PAS

* Service de gastroentérologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP; équipe universitaire EC2M3 EA7375, université Paris Est Créteil (UPEC), Créteil.

Points forts⁺⁺

- » Les entéropathies tropicales représentent un groupe hétérogène au sein duquel on distingue la sprue tropicale et l'entéropathie environnementale. Leur étiologie semble liée à une pullulation microbienne du grêle et à une dysbiose au profit de bactéries pro-inflammatoires.
- » Une entéropathie médicamenteuse entraînant un syndrome de malabsorption a été décrite avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'olmésartan, le mycophénolate mofétil et les inhibiteurs de *checkpoint*.
- » Après élimination d'une maladie cœliaque, la présence d'une entéropathie atrophique doit faire évoquer une sprue réfractaire et un déficit immunitaire commun variable.
- » La colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle est diagnostiquée par un test respiratoire à l'hydrogène (H₂) après l'ingestion de 50 g de glucose.

(*periodic acid schiff*). Depuis le séquençage du génome de la bactérie, en 1992, le diagnostic est réalisé par PCR (*polymerase chain reaction*) sur des prélèvements duodénaux, voire sur la combinaison de prélèvements sanguins, salivaires et/ou fécaux (6).

Le traitement repose sur une antibiothérapie par doxycycline (200 mg/j) et hydroxychloroquine (600 mg/j) pour une durée de 12 mois. La négativation de la PCR sur des prélèvements fécaux peut être réalisée pour contrôler l'efficacité de l'antibiothérapie et prolonger cette dernière en cas de persistance de la bactérie (7).

Gastroentéropathies exsudatives

Les gastroentéropathies exsudatives (GEE) sont définies par une excrétion excessive de protéines dans le tube digestif. Elles peuvent résulter de très nombreuses causes, soit par augmentation de la pression hydrostatique dans l'interstitium, soit par des anomalies de la perméabilité de la barrière entérocytaire (**tableau**). Le tableau clinique est centré sur l'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie responsables d'œdèmes pouvant aller jusqu'à l'anasarque. Le diagnostic positif repose sur la mesure de la clairance fécale de l' α 1-antitrypsine (α 1-AT), exigeant un recueil fécal complet sur 3 jours, ainsi qu'un dosage plasmatique de la protéine. Une clairance supérieure à 24 ml par jour signe la présence d'une entéropathie exsudative (8). Dans les cas de gastroentéropathie exsudative, l' α 1-AT peut être hydrolysée à pH

acide, nécessitant la réalisation de son dosage sous inhibiteur de la pompe à protons (8).

La stratégie thérapeutique repose principalement sur le traitement de la maladie causale. Une prise en charge nutritionnelle est néanmoins essentielle, de même qu'une prévention de la maladie thromboembolique chez les patients présentant une hypoalbuminémie sévère.

Sprue réfractaire

La sprue réfractaire (SR) est définie par la persistance ou la récurrence d'une atrophie villositaire symptomatique malgré un régime sans gluten (RSG) bien suivi pendant 6-12 mois et en l'absence de complication néoplasique (adénocarcinome de l'intestin grêle ou lymphome T associé à une entéropathie) [9].

La SR est classifiée en 2 types: la SR de type I (SRI) se caractérise par une expansion de lymphocytes intraépithéliaux (LIE) polyclonaux de phénotype normal (expression de surface du CD3 et du CD8), contrairement à la SR de type II (SRII) où la prolifération des LIE est clonale et de phénotype aberrant (absence d'expression de surface du CD3, du CD4 et du CD8 avec internalisation du CD3) [10]. Les symptômes sont ceux de la maladie cœliaque "classique" non traitée, associant une diarrhée chronique et un syndrome de malabsorption. La présence d'adénopathies coéliomésentériques et d'ulcérations jéjuno-iléales est fréquente en cas de SRII. La vérification de la bonne compliance au RSG est primordiale dans la démarche diagnostique. Le pronostic de la SRI est favorable, alors que celui de

Mots-clés

Entéropathies tropicales
Sprue réfractaire
Colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle
Entéropathie médicamenteuse

Highlights

» *Tropical enteropathies form a group of disorders which include environmental and nutritional enteropathies. Recent work has recently proposed dysbiosis and small intestine bacterial overgrowth as the link to intestinal lesions and systemic inflammation.*

» *Drug-induced malabsorption may occur especially with NSAIDs, olmesartan, mycophenolate mofetil and checkpoint inhibitors.*

» *After excluding celiac disease, the presence of enteropathy with villous atrophy and intestinal intraepithelial hyperlymphocytosis should evoke refractory sprue and common variable immunodeficiency.*

» *Small intestine bacterial overgrowth is characterized by abnormal glucose breath test.*

Keywords

Tropical enteropathies
Refractory sprue
Small intestine bacterial overgrowth
Drug-induced enteropathy

Tableau. Principales causes de gastroentéropathie exsudative.

Obstacles au drainage lymphatique	Anomalies de la barrière épithéliale avec ulcérations muqueuses	Anomalies de la barrière épithéliale sans ulcérations patentes
<ul style="list-style-type: none">• Lymphome• Carcinose péritonéale• Tuberculose ou sarcoidose mésentérique• Péricardite constrictive• Thrombose de la veine cave supérieure• Insuffisance cardiaque droite• Lymphangiectasies primitives (maladie de Waldmann)• Hypertension portale	<ul style="list-style-type: none">• Colites infectieuses• Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin• Entérites ou colites radiques• Tumeurs ulcérées du tube digestif• Ulcères	<ul style="list-style-type: none">• Gastropathies à gros plis• Maladie de Whipple• Sprue tropicale• Entérites à éosinophiles• Colites microscopiques• Maladies de système

la SRII est essentiellement lié au risque de transformation maligne. Le développement de lymphome intestinal T a été rarement rapporté dans la SRI, alors que dans la SRII, il survient dans 32 à 67 % des cas, entraînant une survie à 5 ans d'environ 50 % (11). La prise en charge thérapeutique de la SR doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire. En cas de SRI, une prise en charge s'apparentant à celle proposée au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est fréquemment proposée. En cas de SRII, une approche chimiothérapeutique est recommandée.

Manifestations gastro-intestinales des déficits immunitaires primitifs

Les manifestations gastro-intestinales des déficits immunitaires primitifs sont fréquentes et parfois révélatrices. Les déficits de l'immunité cellulaire et de la phagocytose sont généralement précoces dans la petite enfance et dominés par les problèmes infectieux, notamment des infections virales, parasitaires et à germes intracellulaires (12). Dans certains cas, il est possible d'observer de véritables entéropathies associées au déficit immunitaire (entérococolite granulomateuse, syndrome d'immunodérégulation, polyendocrinopathie, entéropathie auto-immune lié au chromosome X [IPEX]). Les déficits de l'immunité humorale peuvent être de diagnostic plus tardif et comporter une augmentation de la fréquence des infections gastro-intestinales (*Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia*, *Salmonella* sp.). Dans certains cas, une entéropathie atrophiante ressemblant à la SR peut être observée chez les patients atteints de déficit immunitaire commun variable et nécessiter une prise en charge spécifique, indépendamment de la supplémentation en immunoglobulines.

Entéropathies médicamenteuses

L'intestin est un des organes les plus souvent impliqués dans les effets indésirables des médicaments. Dans la majorité des cas, la cause réside dans une action prokinétique du médicament et/ou dans une altération de l'homéostasie hydroélectrolytique intestinale. À l'inverse, la présence d'une malabsorption associée à un effet indésirable des médicaments est beaucoup plus rare. Longtemps sous-estimées, les complications intestinales des

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représenteraient environ un tiers des complications digestives des AINS, allant d'une simple augmentation de la perméabilité intestinale à des tableaux d'entéropathie ulcérée responsable d'une entéropathie exsudative, ou à des lésions sténosantes séquellaires (13). Récemment, l'existence de tableaux d'entéropathie atrophiante évoquant une maladie cœliaque a été observée chez des patients traités par olméstartan. Le RSG est constamment inefficace. Les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs peuvent être efficaces. Dans tous les cas, la diarrhée s'amende rapidement après l'arrêt de l'olméstartan (14). Des tableaux d'entérocolite pouvant mimer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont également été observés chez des patients traités par des agents immunomodulateurs, comme le mycophénolate mofétil ou par des agents de biothérapie inhibant le *checkpoint* immunologique (ipilimumab et anticorps anti-PD1) ou le signal de transduction du récepteur des lymphocytes B (idélalisib et ibrutinib) [14]. L'évolution est fréquemment favorable après l'arrêt du traitement mais peut, dans certains cas, nécessiter une corticothérapie ou des immunosuppresseurs.

Colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle

La colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle (CBCG) est définie par la présence dans l'intestin grêle proximal de plus de 10^5 bactéries/ml dont au moins 10^3 anaérobies strictes (15). La cause de la CBCG repose sur un défaut de clairance intestinale (courts-circuits intestinaux, sténose intestinale, pseudo-obstruction intestinale chronique, diverticulose de l'intestin grêle) ou est due à un déficit des défenses antibactériennes de l'intestin grêle (inhibiteurs de la pompe à protons, hypochlorhydrie, déficit immunitaire congénital ou acquis).

Parfois asymptomatique, la CBCG est toutefois souvent responsable d'une diarrhée chronique par malabsorption. Une fois installée, celle-ci induit une maldigestion en altérant les conditions physico-chimiques nécessaires à la digestion et en induisant une réponse inflammatoire inappropriée de la muqueuse grêlique aggravant les symptômes (15). L'examen de référence pour confirmer le diagnostic est le tubage bactériologique du tube digestif mais peu pratiqué car compliqué, long et coûteux. L'indication se pose devant une suspicion élevée de CBCG avec test respiratoire négatif et échec du traitement antibiotique. L'examen de première intention est, par

conséquent, le test respiratoire à l'hydrogène (H₂) après ingestion de glucose (50 g dans 250 ml d'eau). La stratégie thérapeutique repose sur la suppression des facteurs prédisposants, la restitution de la flore intestinale et la résolution des symptômes. Le traitement n'est indiqué qu'en cas de maladie symptomatique. Il est fondé sur le respect des règles hygiéno-diététiques et sur une antibiothérapie à large spectre, sans oublier le support nutritionnel (16).

Conclusion

Outre les causes communes de malabsorption, il existe de multiples étiologies plus rares mais importantes à évoquer. Le diagnostic repose souvent sur un faisceau d'arguments anamnestiques, clinico-biologiques et histologiques. Le support nutritionnel et la correction des carences restent les piliers de la prise en charge thérapeutique.

A. Amiot déclare avoir des liens d'intérêts avec Abbvie, Hospira, Takeda, Gilead et Biocodex (consulting); Abbvie, Grifols, Janssen, Biocodex, Ferring, Takeda et MSD (défraiements pour des conférences ou des frais de transport); Gilead, Takeda et Abbvie (advisory board).

J. Tannoury déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Louis-Auguste J, Kelly P. Tropical Enteropathies. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19:29.
2. Crane RJ, Jones KD, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull* 2015;36:S76-87.
3. Korpe PS, Petri WA Jr. Environmental enteropathy: critical implications of a poorly understood condition. *Trends Mol Med* 2013;18:328-36.
4. Wilson KH. Whipple disease research accelerates. *J Infect Dis* 2011;204:4-5.
5. Dobbins WO 3rd. Whipple's Disease. *Mayo Clin Proc* 1988;63:623-4.
6. Ramzan NN, Loftus EJ, Burgart LJ et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997;126:520-7.
7. Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whipplei* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:529-55.
8. Amiot A. Conduite à tenir devant une diarrhée chronique. *EMC - Gastro-entérologie* 2015;10(3):1-16 [Article 9-001-B-50].
9. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
10. Ryan BM, Kelleher D. Refractory coeliac disease. *Gastroenterology* 2000;119:243-51.
11. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
12. Malamut G, Verkarre V, Suarez F et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: The delineated frontiers with coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2262-75.
13. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis - an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
14. Marietta EV, Cartee A, Rishi A, Murray JA. Drug-induced enteropathy. *Dig Dis* 2015;33:215-20.
15. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2007;3:112-22.
16. Ponziani FR, Gerardi V, Gasbarrini A. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:215-27.

ABONNEZ-VOUS À LA LETTRE DE L'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGUE

Page 95

la lettre
le courrier du spécialiste
DE L'HÉPATO-GASTROENTÉROLOGUE

CAS CLINIQUE
1^{er} lauréat Grand Prix MICI 2018
Hépatite fulminante sous adalimumab
Anne Bazan (Montpellier)

DOSSIER
Les maladies du grêle
Coordonné par le Pr Vered Abitbol (Paris)

Labonnement,
un engagement fort
dans la vie de votre discipline

edimark
Toute l'actualité
de votre spécialité sur
www.edimark.fr

Vol. XXI - n° 2
mars-avril 2018

Revue indexée dans la base internationale ICMJE

Votre soutien
est indispensable
à la vie de la revue !