

Références

[1] Glancy KE. Review of pancreatic trauma. West J Med 1989;151:45-51.

*Zeineb Mzoughi**, *Mohamed Amine Attaoui**, *Lobna Marsaoui**, *Anis Askri***, *Lotfi Hendaoui***, *Hafedh Mestiri**, *Lassaad Gharbi**, *Mohamed Taher Khalfallah**.

* Service de chirurgie viscérale.

** Service de radiologie. CHU Mongi Slim. Sidi Daoued, Tunis, Tunisie.

Faculté de Médecine de Tunis

Université Tunis El Manar

Surinfection par le cytomégalovirus au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le Cytomégalovirus (CMV), ou Humain herpes virus 5, appartient à la famille des Betaherpesviridae [1]. L'infection à CMV est fréquente; elle affecte 40-100% des adultes de la quarantaine [2]. La contamination survient généralement au cours de la petite enfance et l'adolescence. Chez les sujets immunocompétents, la primo-infection est souvent peu sévère voire même asymptomatique alors que chez les immunodéprimés, cette infection est associée, à une morbidité et une mortalité élevées [2]. Ce virus peut être responsable d'une rétinite, d'une colite, d'une pneumopathie ou d'une encéphalopathie [1]. Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la fréquence de l'infection par le CMV est rare variant entre 0,53%-3,4% [3]. Cette fréquence s'élève à 11-36% au cours des poussées sévères [4]. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation virale, plutôt qu'une primo-infection [5]. L'inflammation chronique est considérée en tant que facteur favorisant de l'infection. De même les traitements immunosuppresseurs peuvent majorer ce risque [6]. La distinction entre une surinfection par le CMV et une simple poussée de la maladie peut être difficile. Certains moyens peuvent orienter vers la surinfection à CMV telle que la présence d'une leuco-neutropénie à la numération de la formule sanguine. La sérologie a surtout un intérêt dans le diagnostic des primo-infections et les techniques de biologie moléculaire, notamment la Polymerase Chain Reaction (PCR), sont très sensibles pour la détection du virus. La limite de cette PCR est la possibilité de détecter des virus latents dans les cellules inflammatoires. Actuellement, la plupart des équipes retiennent le diagnostic de colite à CMV sur les données anatomopathologiques et immunohistochimiques des biopsies coliques [1].

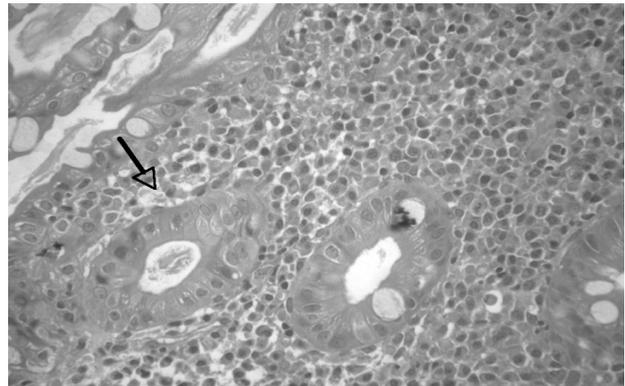
Nous rapportons trois observations de patients suivis pour MICI, hospitalisés pour poussées de leur maladie inflammatoire chronique de l'intestin et chez qui une surinfection par le CMV a été diagnostiquée.

Observation 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 17 ans, chez qui une poussée de

MICI distale a été diagnostiquée en Décembre 2009. La malade a été traitée par une association de 5-amino-salicylés et de corticoïdes en lavement. L'évolution a été marquée par l'aggravation des symptômes avec augmentation du nombre des émissions glairo-sanglantes fécales et afécales à plus de quinze fois par 24 heures, des coliques intestinales et un syndrome rectal. A l'examen physique, elle avait un état général moyen, elle était fébrile à 39°C, son pouls était à 80 battements/minute et son abdomen était sensible au niveau de l'hypogastre. Au plan biologique : elle avait un syndrome inflammatoire avec une C-réactive protéine (CRP) à 107 mg/l et une vitesse de sédimentation (VS) à 42 mm la première heure, une hyperleucocytose à 16000/mm³ avec une anémie à 9g/dl et hypo albuminémie à 24,9g/l. A la coloscopie on a trouvé une pancolite diffusément boursoufflé, peu fragile, parsemée d'ulcérations superficielles et serpigneuses. L'étude anatomopathologique des biopsies coliques a conclu à un aspect de colite chronique pouvant cadrer avec une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) associé à la présence de cellules aux noyaux fortement nucléolés avec sur l'une d'entre elles une authentique inclusion intra nucléaire en œil de hibou témoignant d'une surinfection à CMV (figure 1).

Figure 1 : Biopsie colique : inclusions intranucléaires éosinophiles au niveau des cellules épithéliales infectées par le CMV (flèche) chez une patiente ayant une RCH. (Grossissement x100).



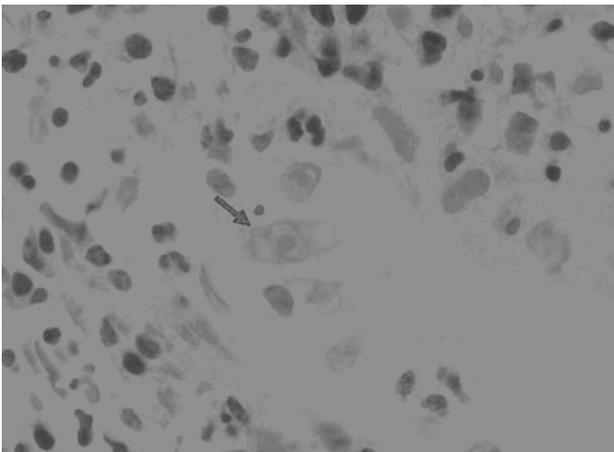
Le diagnostic de colite aigue grave (CAG) de RCH avec une surinfection à CMV a été retenu. La patiente a été mise sous corticothérapie par voie intraveineuse à la dose de 1mg/Kg/jour d'équivalent prednisolone associé à un traitement antiviral : Ganciclovir : 10mg/Kg/jour. L'évolution clinico-biologique n'était pas favorable avec persistance d'une fièvre à 38°, d'un transit fait de 8 selles glairo-sanglantes/24 heures et du syndrome inflammatoire biologique (CRP : 55 mg/l, VS : 38) au 5^{ème} jour de traitement. Le diagnostic de corticorésistance a été évoqué et un traitement de 2^{ème} ligne à base de Ciclosporine à la dose de 2 mg/kg/jour a été instauré, en association avec le traitement anti-viral. L'évolution était favorable avec obtention d'une apyrexie durable, une normalisation du transit à 3 selles non sanglantes/j et une diminution de la CRP à 38 mg/l au 3^{ème} jour du traitement. Au

7ème jour, le relai par ciclosporine orale à la dose de 5 mg/Kg/jour a été réalisé. Le traitement antiviral a été maintenu pendant 15 jours. Le traitement d'entretien par Azathioprine (Imurel 2,5 mg/kg/jour) a été instauré par la suite. La patiente est restée en rémission avec un suivi de 8 mois.

Observation 2

Il s'agit d'un patient âgé de 37 ans, suivi depuis Janvier 2009 pour une RCH gauche traitée initialement par des salicylés et des corticoïdes locaux. L'évolution a été marquée par une extension des lésions au colon transverse, nécessitant le recours à une corticothérapie à la dose de 1mg/Kg/jour dose mais sans amélioration au bout de 10 jours. Le patient faisait 7 à 8 émissions glairo-sanglantes par 24 heures associés à des coliques intestinales. Il fut alors hospitalisé. A l'admission, il était apyrétique, son pouls était à 81 battements/minute, son abdomen était souple mais sensible en péri ombilicale. A la biologie, il avait une anémie ferriprive à 11g/dl, une hyperleucocytose à 13730/mm³, un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP à 131,2 mg/l et une VS à 92 mm la première heure et une hypo albuminémie à 30 g/l. La coloscopie a objectivé une pancolite avec une muqueuse congestive et discrètement ulcérée compatible avec une poussée modérée de RCH. L'examen anatomopathologique des biopsies coliques a mis en évidence un aspect évocateur de RCH en poussée évolutive. Au niveau de l'épithélium, les cellules cubo-cylindriques présentaient un cytoplasme faiblement basophile et un gros noyau tantôt fortement nucléolé avec des inclusions intranucléaires tantôt calcifiées évoquant des stigmates d'infection virale à CMV (figure 2).

Figure 2 : Biopsie colique chez un patient ayant une RCH avec surinfection par CMV: illustration d'une inclusion intranucléaire (Flèche) avec halo clair entourant le nucléole réalisant un aspect en œil de Hibou. (Coloration par hématoxyline Eosine, grossissement x100)



La sérologie CMV ainsi que la recherche de l'Acide désoxyribonucléique (ADN) virale du CMV par PCR sur un prélèvement sanguin étaient positives. Le patient a été traité par salazopyrine à la dose de 6g/jour, 5-amino-salicylé en

suppositoire à la dose de 1g/jour associés au Ganciclovir à la dose de 10mg/Kg/jour en IV pendant 15 jours relayé par la voie orale (Zelitrex 2g/jour) pendant une durée totale de 21 jours. L'amélioration clinique n'était que partielle au bout de 20 jours de traitement avec persistance de 5-6 émissions glairosanglantes/24 heures, il a été mis alors sous corticothérapie orale 1mg/kg/jour en plus du traitement antiviral et l'évolution clinico-biologique était favorable. Le patient est resté en rémission avec un suivi de 6 mois.

Observation 3

Il s'agit d'un patient âgé de 29 ans, suivi depuis Mai 2010 pour une MICI recto sigmoïdienne en poussée modérée, traitée par 5 amino-salicylé par voie orale et locale. Au bout de 3 semaines de traitement, et devant une aggravation des symptômes, le patient a été mis sous corticoïdes par voie orale à la dose de 1mg/kg/jour, sans amélioration (>10 selles sanglantes/24heures, tachycardie à 100/min et fièvre à 38,5°, Hémoglobine : 14g/dl syndrome inflammatoire biologique : CRP : 147/min et VS : 58 mm la première heure). La coloscopie de contrôle a mis en évidence à une pancolite compatible avec une maladie de Crohn avec signes endoscopiques de gravité: des ulcérations creusantes et des décollements muqueux. Le patient fut mis sous traitement intensif de 1^{ère} ligne (Hémisuccinate d'hydrocortisone : 5 mg/kg/jour, antibiothérapie large spectre : métronidazole et quinolone, héparine à faible poids moléculaire, diète et alimentation parentérale). Au bout de cinq jours et devant l'absence d'amélioration clinique, une surinfection virale à CMV a été suspectée. Des biopsies coliques ont été réalisées. Des inclusions intranucléaires en œil de Hibou ont été trouvées lors de l'étude anatomopathologique, associées à des signes en faveur d'une maladie de Crohn. Un traitement antiviral par Ganciclovir 10mg/kg/jour a été associé aux corticoïdes, pendant une durée totale de 15 jours. L'évolution clinico-biologique était favorable. Le patient est resté en rémission après un suivi de 5 mois.

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients.

Conclusion

Bien que la surinfection virale par le CMV au cours d'une poussée de MICI paraît relativement rare. Son diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique des biopsies coliques. Le traitement antiviral associé au traitement de la poussée réduit considérablement la mortalité et le taux de colectomie. La surinfection à CMV doit être évoquée, non seulement devant une cortico-résistance d'une colite de MICI, mais également devant toute poussée sévère de MICI.

Références

- 1- Pofelski J, Heluwert F, Roblin X, et al. Le cytomegalovirus et maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:292-96.
- 2- Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, Wyatt JJ, Howdle PD. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2004; 80:233-35.
- 3- Tortorella D, Gewurz BE, Furman MH, Schust DJ, Ploegh HL. Viral subversion

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (Années)	17	37	29
Sexe	Féminin	Masculin	Masculin
immunosuppression	non	non	oui
Clinique			
Selles sanglantes (/24H)	>15	7 à 8	>10
Température	39°	37°	38,5°
Biologie			
GB (10³/mm³)	16	13,7	12,2
CRP (mg/l)	107	131,2	147
VS (mm)	42	92	58
Hb (gr/dl)	9	11	14
ALB (gr/l)	24,9	30	31
Coloscopie			
Type de la MICI	RCH pancolitique	RCH pancolitique	MC pancolitique
Signes de gravité	non	non	oui
Diagnostic de surinfection à CMV			
Histologie			
Serologie du CMV	+	+	+
PCR de L'ADN virale	--	+	--
	--	+	--
Traitement	Corticothérapie IV+ Ganciclovir IV puis Ciclosporine IV+ Ganciclovir IV x 15 jours	Salicylés+ Ganciclovir IV puis per os x 21 jours.	Corticothérapie IV+ Ganciclovir IV x 15 jours
Evolution	Favorable	Favorable	favorable
Durée du suivi (mois)	8	6	5

of the immune system. Annu Rev Immunol. 2000; 18: 861-926.

4- Olsen S, Gilbert J. Cytomegalovirus infection in Crohn's colitis. J R Soc Med 2004; 97:335-36.

5- Osaki R, Andoh A, Tsujikawa T, et al. Acute Cytomegalovirus Infection Superimposed on Corticosteroid-Naïve Ulcerative Colitis. Inter Med 2008;

47: 1341-44.

6- Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. J Med Microbiol 2004; 53: 1155-60.