

Typhlite ou entérocolite neutropénique dans les leucémies aiguës.

A propos de 17 cas avec revue de la littérature.

H.Mansour, L.Sahraoui, S.Hadij, M.Djillali, K.Belatche, H.Hamoudou, K.Louafi, SE.Belakchal, A.Bachiri, Service d'Hématologie, Hôpital Central de l'Armée, Mohamed Seghir Nekkache, Alger



Introduction

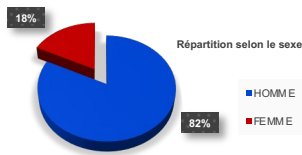
L'entérocolite neutropénique (EN) ou typhlite est une entité clinique décrite principalement chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Elle est caractérisée par une inflammation iléo-colique, de fièvre et de douleurs abdominales, le caecum est le site le plus fréquemment atteint. Nous rapportons dans cette étude rétrospective les aspects cliniques, biologiques et la prise en charge thérapeutique de la typhlite chez 17 patients suivis pour leucémie aiguë.

Matériels et méthodes

Nous avons répertorié 17 patients présentant une leucémie aiguë compliquée d'une entérocolite neutropénique (typhlite) durant la phase d'aplasie post chimiothérapie entre Janvier 2018 et Janvier 2024. La neutropénie fébrile est définie comme une mesure unique de la température $\geq 38,3$ ou $> 38,0$ °C pendant plus d'une heure avec un taux de PNN < 500 clt/mm^3 et la typhlite est définie comme la présence d'une neutropénie fébrile accompagnée de signe digestif et d'un épaississement de la paroi intestinale (> 4 mm à l'imagerie) Le diagnostic de typhlite est posé sur un faisceau d'arguments précédemment décrits. Le traitement a consisté en une mise au repos du tube digestif, une alimentation parentérale, une antibiothérapie et des antalgiques.

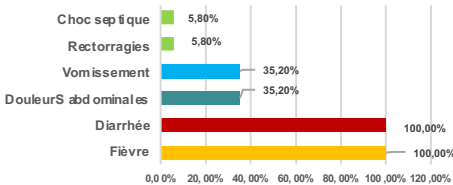
Résultats

Nous avons colligé 17 patients (8,9%) qui ont compliqué d'une typhlite parmi 190 leucémies aiguës, il s'agit de 14 hommes et 03 femmes
Sex-ratio= 4,6

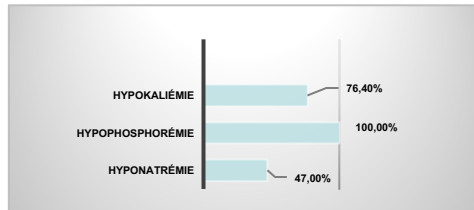


L'âge médian est de 33ans [16, 57 ans].
11(64,7%) LAM (leucémie aiguë myéloblastique)
06 (35,2%) LAL (leucémie aiguë lymphoblastique).

Clinique



Troubles ioniques



- Le taux de globules blancs (GB) moyen est de **331 clt/mm^3** [110, 610 clt/mm^3]
- Le taux de PNN moyen est de **67 clt/mm^3** [0-240 clt/mm^3].
- La durée médiane de la neutropénie est de **15 jours** [14, 30 jours].
- La durée médiane des symptômes est de **8jours**.

Sur le plan microbiologique, on a isolé des bactéries chez 5 patients: Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, Staphylococcus aureus, E-Coli

Sur le plan radiologique,

une **échographie abdominale** est faite chez 04 patients (23,5%) retrouvant un épaississement digestif circonférentiel de 06 mm en moyenne

une **TDM abdominale** est réalisée chez 15 patients (88,2%) retrouvant un épaississement régulier digestif de 16mm (4,5 à 50mm) en moyenne, une atteinte du grêle est retrouvée chez 11 patients (64,7%), une atteinte colique est retrouvée chez 7 patients (41%), le caecum est touché chez 14 patients (82%) des patients.

Commentaires

-Le taux réel de survenue de NE est inconnu, estimé à environ 5% des patients hospitalisés pour hémopathies ou tumeurs solides traitées par chimiothérapie (1).
-La pathogénie exacte de l'EN n'est pas complètement élucidée, le point de départ de la maladie semble être en rapport avec une lésion de la muqueuse intestinale associée à une neutropénie et à l'état d'immunosuppression des patients atteints entraînant un œdème intestinal, des vaisseaux engorgés, une perturbation de la surface de la muqueuse, qui devient plus vulnérable à l'invasion bactérienne. Les agents de chimiothérapie peuvent causer des lésions directes des muqueuses ou peuvent prédisposer à la distension et à la nécrose, modifiant ainsi la motilité intestinale (2,3).

La cytosine arabinoside (cytarabine) est particulièrement associé au développement de l'EN. (4,5).

L'infiltration leucémique intestinale est un autre facteur potentiel de la pathogénèse, qui peut expliquer la présence d'une LAM se présentant comme une EN avant le début de la chimiothérapie (6,7).

Le caecum est quasiment toujours atteint par l'EN (figure1) et s'étend très souvent jusqu'à l'iléon. Dans notre étude on a retrouvé une atteinte caecale dans 82% des cas. Le côlon ascendant et transverse peut également être impliqué. Un cas d'inflammation colorectale diffuse suite à une chimiothérapie chez un patient leucémique pédiatrique a été rapporté (8), cette prédilection du caecum peut s'expliquer par sa distensibilité et son apport sanguin limité (9).

Figure 1



Figure 1: Macroscopie. Muqueuse caecale avec inflammation, nécrose et distension.
Rang Xia and al. Neutropenic enterocolitis: A clinical-pathological review World J Gastroenterol Pathophysiol. 2019 Oct 15; 10(3): 36-41. Published online 2019 Oct 15

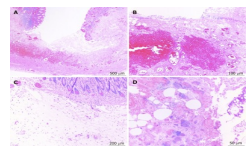


Figure 2: Caractéristiques histologiques de l'entérocolite neutropénique. A: Sécheresse; B: hémorragie et coagulation; C: nécrose muqueuse; D: épaississement de la paroi intestinale avec présence de cellules inflammatoires infiltrantes. Rang Xia and Nuchen Zeng Neutropenic enterocolitis: A clinical-pathological review World J Gastroenterol Pathophysiol. 2019 Oct 15; 10(3): 36-41. Published online 2019 Oct 15

L'infection de la muqueuse endommagée chez le patient neutropénique joue un rôle important dans la pathogénèse de l'EN (1), des bâtonnets à Gram négatif, des Cocci à Gram positif, des entérocoques, des champignons et des virus ont été retrouvés (2).

L'échographie et le scanner sont très utiles pour le diagnostic (10). Une épaisseur de paroi inférieure à 2 mm est considérée comme normale, plus de 2 mm et moins de 5 mm est considérée comme un épaississement de la paroi intestinale non spécifique et une épaisseur de plus de 5 mm est considérée comme anormale et confirme le diagnostic d'entérocolite neutropénique (11).

Cartoni et coll. (12) rapportent un taux de mortalité de 60% par EN chez les patients avec une épaisseur de paroi colique de 10 mm, contre un taux de mortalité de 4,2% chez les patients avec un épaississement mural inférieur à 10 mm.

-La précocité du traitement est un élément déterminant du pronostic, la mise au repos du tube digestif, la correction des troubles hydro-électrolytiques, la réhydratation, la nutrition parentérale et l'antibiothérapie à large spectre adaptée restent les lignes essentielles de la prise en charge. Les antibiotiques devraient couvrir les agents pathogènes gram-positifs, gram-négatifs et anaérobies ainsi que les entérocoques.

Un schéma thérapeutique antibiotique débute généralement par une monothérapie à base de β -lactamine ou en association avec un aminoside (9). D'autres agents de monothérapie tels que le Céfépime, l'imipénème et le Méropénem peuvent également être utilisés. Dans les cas de patients avec des agents pathogènes résistants connus ou suspects, les schémas d'association sont préférés. La tétracycline, l'association de la ceftazidime ou de la Céfépime avec le métronidazole est également une option (9). Chez les patients pour lesquels *Clostridium difficile* ne peut être exclu, le métronidazole ou la vancomycine doivent être ajoutés au schéma thérapeutique (12).

La correction de la thrombopénie et des anomalies de la coagulation est nécessaire (13). L'EN peut aller d'une simple inflammation intestinale légère à la nécrose et à la perforation fulminante (14).

Les chirurgiens et les onco-hématologues hésitent généralement à choisir la chirurgie comme traitement de premier choix en raison des risques potentiels associés à la chirurgie abdominale pendant la neutropénie, qui est d'ailleurs fréquemment associée à la thrombopénie.

Shamberger et coll (15) ont proposé des critères pour les interventions chirurgicales dans les EN, à savoir des saignements gastro-intestinaux persistants, de l'air intra-péritonéal libre indiquant une perforation intestinale, une détérioration clinique malgré un traitement médical optimal et la présence d'autres indications chirurgicales comme l'appendicite et la cholécystite. D'autres complications potentielles rapportées sont une fistule intestinale, une pseudo-obstruction, un iléus et une formation d'abcès intra-abdominal (11,16).

Conclusion

Le diagnostic d'EN doit toujours être envisagé chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux traités par chimiothérapie lorsqu'ils présentent des symptômes évocateurs. La pathogénèse de l'EN est encore incertaine et probablement multifactorielle impliquant des lésions des muqueuses intestinales, une neutropénie et une altération des défenses immunitaires de l'hôte contre les micro-organismes intestinaux.

La présentation clinique est caractérisée par une inflammation du côlon et un épaississement de la paroi intestinale, une neutropénie sévère, et de douleurs abdominales dans un contexte fébrile. Sur le plan histologique, on peut retrouver une nécrose, une hémorragie, un ulcère, un œdème, une perforation, des micro-organismes infiltrants et de manière caractéristique, une déplétion de l'infiltration des neutrophiles.

Le traitement conservateur ou l'intervention chirurgicale doit être adapté à chaque patient. Un diagnostic précoce et un traitement approprié rapide sont essentiels pour réduire le taux de mortalité.

Références

1. Gendalliar M, Mly U, Strel J, Zuhar C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Gassner A (2008) Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Hematol 5: 1-7.
2. Katz JA, Wagner M, Greek MV. Typhilitis. An 18-year experience and postmortem review. Cancer. 1996;68:3041-3047.
3. Hranec M. Neutropenic enterocolitis. Curr Gastroenterol Rep. 2004;4:297-301.
4. Shanon RG, Khan MA, Saral R. Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alterations in squamous differentiated carcinoma: a clinical-pathologic study of 33 patients. Cancer. 1978;41:1771-1779.
5. Stenzel H. The toxicity of cytarabine. Drug Saf. 1990;8:7-27.
6. Ashwin N, Sica D, D'Amico A. Acute enterocolitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. Am J Clin Pathol. 1980;80:407-409.
7. All B, Claus NR, Selinger H. Neutropenic enterocolitis in adults. Review of the literature and assessment of surgical intervention. Ann Surg. 1985;149:402-408.
8. Okami U, Uemura J, Murakami S, Sato K. "Typhilitis" in rectum. Pediatr Int. 2000;42:632-633.
9. Doshi M. Neutropenic enterocolitis. Curr Opin Gastroenterol. 2000;22:44-47.
10. Hatanaka E, Kawanishi A, Ando S, Shimizu T, Ohana H. Neutropenic enteritis being standard case combination chemotherapy with nodogibin and irinotecan for testicular cancer. Jpn J Clin Oncol. 2006;36:69-65.
11. Hatanaka C, Ikenaga S, Kawanishi S. Sonographic signs of neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol. 2005;12:1397-1402.
12. Cartoni C, Drago F, Meozzi A, Puccinelli F, Skaurova S, Cheloni P, Petti MC, Molino G, Mandelli F (2001) Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 19:706-709.
13. D'Amico G, Da Silva C, Wesner SD (2007) Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol 22:42-47.
14. Hatanaka C, Saitohara M, Ikenaga S, Ando S, Shimizu T, Ohana H. Typhilitis: selective organ transplantation. Ann Surg 195:561-566.
15. Shamberger RC, Waxman IR, Lidbury MW, Levy RH (1986) The medical and surgical management of typhilitis in children with acute neutropenic (myelogenous) leukemia. Cancer 57:601.
16. Kirby BW, Penick FM, Reddy JR, Barie BP (2009) Neutropenic enterocolitis. Surg Infect 10:307-314.