

Infections de l'intestin grêle

C. CUVELIER

Department of Pathology, Ghent University (Belgium)

Infections of the small intestine

RÉSUMÉ

Les infections intestinales grêles sont, avec les infections coliques, les maladies les plus fréquentes au monde et particulièrement agressives, spécialement chez les jeunes enfants, où elles peuvent causer un nombre élevé de décès dus aux diarrhées. Elles sont causées par des agents pathogènes les plus divers et leurs aspects pathologiques et épidémiologiques comme leur incidence peuvent être différents d'une contrée à l'autre.

Dans cet article, nous traiterons des causes les plus communes des infections grêles et décrirons leurs caractéristiques cliniques et leurs aspects histologiques. Les maladies infectieuses sont classées en deux catégories, aiguës et chroniques; le type d'infiltrat inflammatoire peut aider à poser un diagnostic correct.

SUMMARY

Small intestinal infections are, together with colonic infections, amongst the most frequent occurring diseases worldwide and they harass mankind. Especially among young children there are enormous numbers of deaths due to diarrhoeal disease. They can be caused by a great diversity of pathogens and their pathological and epidemiological features as well as their incidence can often differ in different areas of the world.

In this paper the most common causes of small intestinal infections are reviewed and some characteristics of their clinical and histological aspects are described. Moreover, the different infectious diseases are classified into acute and chronic as the recognition of the type of inflammatory infiltrate may be helpful to make a correct diagnosis.

INTRODUCTION

Les infections intestinales grêles sont très courantes et sont un fléau mondial. Les agents pathogènes couvrent un large éventail de bactéries, virus, protozoaires et helminthes. Les infections peuvent provoquer des diarrhées chroniques, aiguës ou persistantes. Dans les pays sous-développés, les infections bactériennes sont responsables de la majorité des diarrhées aiguës alors que les virus sont plus fréquemment en cause dans les pays industrialisés. Dans les pays en voie de développement, des millions d'enfants, le plus souvent âgés de moins de 5 ans, meurent d'infections intestinales qui auraient pu être traitées ou jugulées préventivement. Dans la majorité de ces cas, l'agent causal exact n'est pas connu. Les biopsies ne sont certainement pas la méthode de choix pour un diagnostic. Ce sont les cultures de selles, la sérologie ou l'identification du parasite sur des frottis de selles qui apportent davantage de renseignements. Cependant, le pathologiste doit connaître l'existence des différents pathogènes si bien que leur reconnaissance au niveau des biopsies peut permettre de poser

un diagnostic. De nombreux agents pathogènes intestinaux peuvent être retrouvés à la fois au niveau du côlon et au niveau de l'intestin grêle (Tableau I). Leur incidence diffère cependant s'il s'agit de pays développés ou sous-développés (Tableau II) [1-4].

Ce papier passe en revue la plupart des maladies infectieuses qui apparaissent plus ou moins fréquemment et dont la localisation est essentiellement grêle. De plus, ils classent ces infections suivant leur présentation clinique, c'est-à-dire soit des infections aiguës, chroniques ou persistantes.

INFECTIONS AIGUËS

Entérite bactérienne

Choléra

Le choléra, maladie endémique dans l'estuaire du Gange, peut également être rencontré occasionnellement dans un contexte de désastre naturel, dans

Tirés à part : Prof. Dr C. CUVELIER, MD, PhD, Department of Pathology, UZ Ghent, Ghent University, De Pintelaan 185, B9000 Ghent (Belgium).

Mots-clés: cellules M, MALT, entérite aiguë, entérite chronique, infections de l'intestin grêle.

Key-words: acute enteritis, chronic enteritis, MALT, M cells, small intestinal infections.

TABLEAU I
AGENTS PATHOGÈNES DU CÔLON ET DE L'INTESTIN GRÊLE

<p>Bactérie <i>Aeromonas</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Chlamydia</i> spp. (<i>lymphogranuloma venereum LGV and non-LGV immunotypes</i>) <i>Clostridium</i> spp. (<i>difficile, perfringens, septicum</i>) <i>Escherichia coli</i> spp. (<i>enterotoxigenic, enteroinvasive, enteropathogenic</i>) <i>Escherichia coli</i> verotoxigenic O157 <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Plesiomonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Spirochaetosis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Yersinia</i> spp.</p> <p>Protozoaires <i>Balantidium coli</i> <i>Coccidia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Isospora belli</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Microsporidia</i> <i>Trypanosoma</i> spp.</p>	<p>Virus <i>Adenovirus</i> <i>Astrovirus</i> <i>Calicivirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i> <i>Norwalk virus</i> <i>Rotavirus</i></p> <p>Helminthes <i>Anisakis</i> <i>Ankylostoma duodenale</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Capillaria philippinensis</i> <i>Oxyuris vermicularis</i> <i>Schistosoma</i> spp. <i>Spirometra mansonioides</i> (Diphyllobothrium) <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Taenia</i> spp. <i>Trichuris trichuria</i></p> <p>Micoses <i>Actinomyces</i> spp. <i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma</i> spp. <i>Zygomycetes</i> (mucormycosis)</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABLEAU II
POURCENTAGE D'IDENTIFICATION DES BACTÉRIES
PATHOGÈNES ENTÉRIQUES DANS LES PAYS
EN VOIE DE DÉVELOPPEMENT ET DANS LES PAYS
INDUSTRIALISÉS

Agent	Pays industrialisés %	Pays en voie de développement %
<i>V. cholerae</i>	< 1	0-3
<i>Salmonella</i>	3-7	4-6
<i>Shigella</i>	1-3	5-9
<i>Campylobacter</i>	6-8	7-9
<i>Yersinia</i>	1-2	?
<i>E. coli</i>	2-5	14-17
<i>C. difficile</i>	?	?
<i>Aeromonas, Plesiomonas and Edwardsiella</i>	0-2	4-5

d'autres parties de l'Asie, en Afrique et en Amérique. Le choléra est causé par le *Vibrio Cholerae*, un organisme en forme de virgule qui s'attache, colonise et prolifère au niveau des entérocytes. Il produit une entérotoxine qui s'unit au ganglioside GM1 à la surface des entérocytes et ainsi stimule l'adénylcyclase, ce qui entraîne une augmentation de l'AMP cyclique cellulaire et la sécrétion d'eau et d'électrolytes. Ce phénomène provoque une diarrhée massive et la perte d'électrolytes qui est rapidement fatale.

L'organisme n'infiltré pas la muqueuse; la muqueuse reste le plus souvent intacte chez les patients atteints de choléra. La biopsie ne met donc en évidence qu'une déplétion en mucine des cellules à gobelet, un œdème muqueux et une dilatation

capillaire. Il n'existe pas de signe histologique d'inflammation aiguë.

Salmonella

L'infection grêle par le *Salmonella typhimurium* et le *Salmonella enteritidis* peut causer la fièvre typhoïde, un empoisonnement alimentaire et la diarrhée du voyageur.

Dans la fièvre typhoïde, le bacille infiltre la muqueuse iléale via les cellules M au départ desquelles il pénètre le tissu lymphoïde des plaques de Peyer vers les ganglions lymphatiques mésentériques et atteint ainsi le système hématopoïétique du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Après nécrose de ces cellules, une septicémie survient dans la semaine et les organismes sont sécrétés dans la bile et atteignent l'intestin grêle. Comme la muqueuse grêle est infiltrée, une réaction inflammatoire au sein du tissu lymphoïde sensibilisé induit les ulcérations typiques de la typhoïde. Ces ulcères sont longitudinaux, ovales et couverts d'une membrane. Le défaut muqueux peut être profond et causer des hémorragies, voire des perforations de la paroi.

A l'examen histologique, on note une ulcération située au niveau du tissu lymphoïde nécrotique, de l'œdème, une hyperhémie muqueuse et une infiltration de cellules de Mallory, macrophages ayant phagocyté des globules rouges et des bacilles. Ceux-ci peuvent également se retrouver au niveau des cellules épithéliales iléales. A distance des ulcères, de plus petites ulcérations peuvent apparaître et la lamina propria est alors infiltrée de cellules mononucléées et siège de granulomes. Il existe également une

augmentation des cellules intra-épithéliales. La guérison s'accompagne d'une disparition du tissu nécrotique et d'une régénération de la muqueuse au départ des berges de l'ulcération accompagnée par la présence d'un tissu de granulation ou d'une fibrose.

Empoisonnement alimentaire

En plus du *Salmonella typhimurium* et du *Salmonella enteritidis*, les empoisonnements alimentaires peuvent être causés par les *Staphylocoques pyogènes* et le *Clostridium*, le plus souvent *Clostridium perfringens*.

Ce terme implique l'ingestion de boissons ou d'aliments contaminés par des bactéries ou leur toxine, en excluant la typhoïde, la paratyphoïde, le *Shigella* ou le choléra.

L'entérotoxine préformée du *Staphylocoque aureus* cause une entérite aiguë dans les 2 à 8 heures après ingestion. La guérison se produit dans les 3 jours. En fait, cette maladie est davantage une intoxication qu'une infection. Les aspects histologiques sont une atrophie des entérocytes avec aspect cuboïdal, distension des axes villositaires, élongation des cryptes et infiltration muqueuse par des polynucléaires neutrophiles.

Après ingestion d'aliments contenant des *Salmonella typhimurium* ou *Salmonella enteritidis*, cause la plus commune des empoisonnements alimentaires, la muqueuse intestinale apparaît hyperhémisée, siège de petites ulcérations et d'une hyperplasie lymphoïde sans nécrose. L'infiltration à polynucléaires est rare, voire absente.

Le *Clostridium perfringens* peut causer également une entérite aiguë. Une souche peu résistante et de relativement faible toxicité peut se développer dans un plat de viande cuit la veille et qui refroidit lentement durant plusieurs heures. Ces circonstances sont idéales pour développer une prolifération d'organismes anaérobies qui se multiplient et sécrètent leur toxine. Cette entérite résultant de l'infection et de l'intoxication débute après 12 heures et cause des coliques et une diarrhée qui s'apaisent rapidement.

Entérite à Campylobacter jejuni

C'est la forme la plus fréquente d'infection diarrhéique aiguë bactérienne dans les pays industrialisés. Les porteurs sont les animaux sauvages et domestiques. Plus de 75 % de volailles et moins de 5 % de porc et de bœuf vendus aux Etats-Unis sont contaminés par le *Campylobacter jejuni*. Du fait que ce réservoir animal est très développé, toutes les surfaces aquatiques sont virtuellement contaminées. Les patients présentent des diarrhées, des douleurs abdominales crampiformes, de la fièvre, des maux de tête, des douleurs musculaires avec ou sans rectorragie.

A l'examen microscopique, la muqueuse intestinale montre une iléojéjunite aiguë avec de larges ulcères hémorragiques iléaux, parfois en relation avec les plaques de Peyer.

Entérite à Yersinia

Les infections à *Yersinia* dues soit aux *Yersinia enterocolitica* soit aux *Yersinia pseudotuberculosis* sont fréquemment diagnostiquées en Europe et spécialement en Belgique [5]. Les *Yersinioses* sont responsables de 60 à 80 % des cas d'iléite terminale et de lymphadénite mésentérique. La source principale de cette affection est habituellement une contamination alimentaire, spécialement au départ de viande hachée crue. Les diarrhées sont le symptôme habituel chez les enfants mais les entérocolites aiguës et de courte durée peuvent survenir à tout âge.

Les aspects histopathologiques du *Yersinia pseudotuberculosis* comprennent quatre stades :

1. hyperplasie lymphoïde avec activation des centres germinatifs ;
2. augmentation diffuse des macrophages avec une apparence de « ciel étoilé » ;
3. formation de granulomes à cellules épithélioïdes, siège occasionnellement de cellules géantes tant au niveau des ganglions lymphoïdes que dans les centres germinatifs appendiculaires ;
4. nécrose de coagulation centrale des granulomes associée à un infiltrat à polynucléaires neutrophiles et formation de micro-abcès. Dans l'iléon, ces abcès peuvent s'extérioriser et causer de larges ulcérations muqueuses. Dans l'infection à *Yersinia enterocolitica*, les granulomes sont peu visibles. En général, les entérites à *Yersinia* ne passent pas à la chronicité.

Iléites aiguës non spécifiques et lymphadénite mésentérique

Les iléites aiguës et la lymphadénite mésentérique peuvent survenir ensemble ou séparément [7]. Le plus souvent, les patients sont des enfants qui présentent un syndrome appendiculaire clinique mais à l'opération, il n'existe pas de signe d'appendicite. L'iléon terminal apparaît congestif et œdématisé ; les ganglions lymphatiques mésentériques sont augmentés de volume. Occasionnellement, l'inflammation iléale peut être à ce point importante qu'elle cause des péritonites localisées ou éventuellement des adhérences fibrineuses.

L'étiopathogénie de cette affection n'est pas connue mais peut être une manifestation d'une réponse du tissu lymphoïde à une infection intestinale, réponse qui apparaît aspécifique et qui peut être comparée aux lésions d'amygdalite décrites chez l'enfant. Il est établi cependant que la plupart de ces cas sont dus à une infection à *Yersinia enterocolitica* (Fig. 1).

Entérite virale

Les entérites virales sont la cause la plus commune des entérites en pays industrialisés. Le diagnostic n'est habituellement pas effectué sur biopsies mais sur culture, biologie moléculaire ou étude des selles. Quatre groupes de pathogènes peuvent être distingués :

1. ceux qui induisent des diarrhées chez l'enfant, de type rota- ou reovirus ;

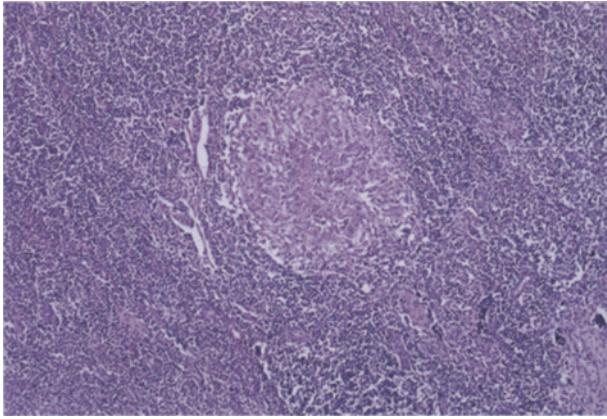


Fig. 1

Lymphadénite mésentérique à *Yersinia* prenant la forme d'un granulome volumineux présentant centralement une nécrose de coagulation et formation de microabcès centraux. H.E. × 10.
Yersinia mesenteric lymphadenitis, featuring a large granuloma with coagulative necrosis and central microabscess formation. Haematoxylin-eosin × 10.

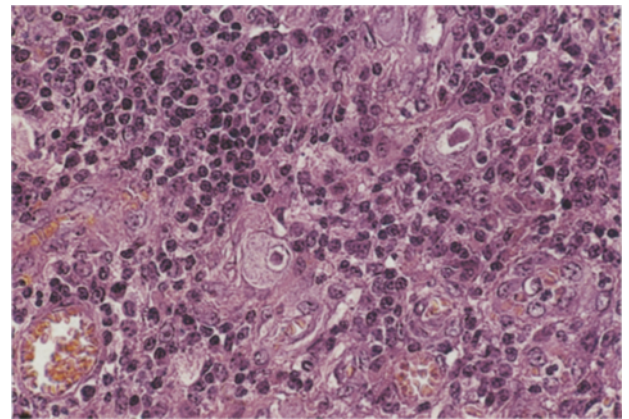


Fig. 3

Entérite à cytomégaovirus avec aspect histopathologique spécifique : volumineuse inclusion intranucléaire éosinophile visualisée dans quelques cellules stromales. H.E. × 40
 Cytomegalovirus enteritis with typical cytopathic effect resulting in a large eosinophilic intranuclear inclusion in some stromal cells. Haematoxylin-eosin × 40.

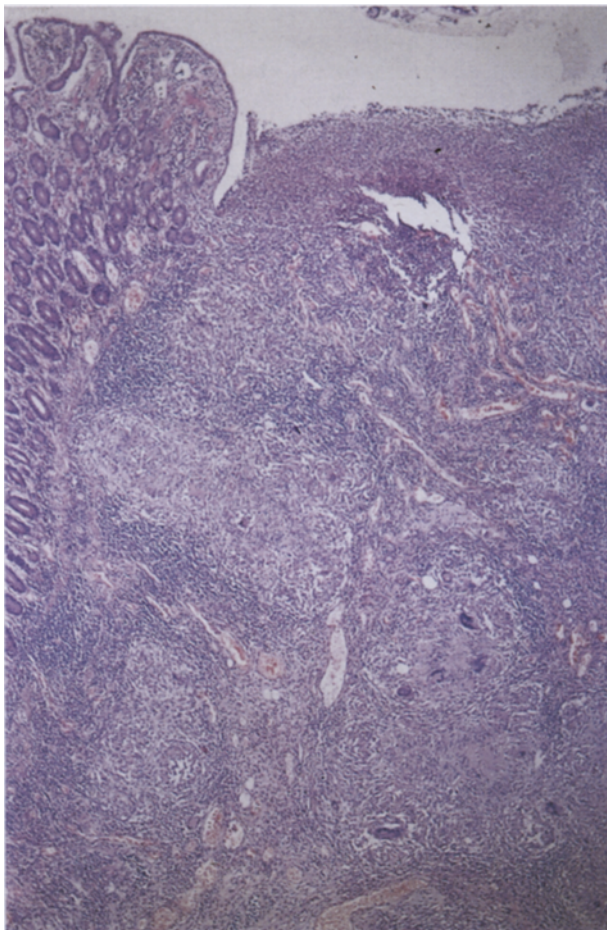


Fig. 2

Tuberculose : la muqueuse de l'intestin est ulcérée et contient en profondeur de nombreux granulomes confluents à cellules éphélioïdes. Quelques cellules géantes de type Langhans sont visualisées au sein des granulomes. H.E. × 4.
 Tuberculosis : the small intestinal mucosa is ulcerated and underneath are numerous confluent tubercloid granulomas. Some multinucleated Langhans-type giant cells are discernible in the granulomas. Haematoxylin-eosin × 4.

2. ceux qui sont responsables des diarrhées chez des jeunes adultes, de type *agent Norwalk* ;
3. ceux qui infectent les patients immunodéprimés, tels que l'herpès et le CMV ;
4. les entérites dans le contexte de sida.

Le *rotavirus* est un virus RNA de 70 nm qui se fixe aux entérocytes villositaires non cryptiques, les détruit et de ce fait cause leur remplacement par des cellules cryptiques immatures. L'activité de disaccharidase est donc réduite, ce qui entraîne une diminution de la capacité d'absorption de l'iléon [8]. La maladie dure environ 1 semaine et la réparation de la muqueuse s'accomplit dans les 2 à 3 semaines.

Le *reovirus*, virus RNA 70 nm, s'attache essentiellement au niveau des cellules M. Il induit un changement cuboïdal des cellules épithéliales.

L'*agent Norwalk*, virus DNA de 27 nm, provoque une diarrhée aqueuse chez les adultes jeunes, s'étendant sur 2 à 3 jours avec vomissements, fièvre et douleurs musculaires. Les biopsies mettent en évidence un aspect identique à une sprue tropicale avec raccourcissement des villosités et hyperplasie des cryptes. La *lamina propria* est infiltrée de polynucléaires neutrophiles et de cellules mononucléées et l'on observe une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux. La réparation muqueuse se fait dans les 6 semaines.

INFECTIONS CHRONIQUES

Entérite bactérienne

Tuberculose

La tuberculose intestinale se développe sous deux formes : la première par infiltration du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (GALT) et envahisse-

ment secondairement des ganglions lymphatiques mésentériques ; la deuxième forme par une infection secondaire après contamination par des expectorations infectées au départ d'une tuberculose pulmonaire.

La *tuberculose primaire intestinale* est rare depuis la pasteurisation du lait. Elle se caractérise principalement par une atteinte des ganglions mésentériques sans lésion intestinale initiale. Les ganglions lymphatiques sont le siège d'une caséification suivie de fibrose et de calcification. En Inde et dans le delta du Gange, la tuberculose primaire est fréquente et des formes ulcératives ou ulcéro-hypertrophiques peuvent apparaître, causant un diagnostic différentiel difficile avec la maladie de Crohn. Dans de tels cas, le diagnostic correct ne peut être fait qu'après démonstration de la présence de bacilles acido-résistants étant donné que les aspects tant macroscopiques que microscopiques sont fort semblables à ceux de la maladie de Crohn. Bien que l'incidence de la tuberculose soit faible dans les pays industrialisés, il reste important d'inclure la tuberculose dans le diagnostic différentiel systématique des lésions granulomateuses de l'intestin grêle.

La *tuberculose intestinale secondaire* présente des aspects d'ulcérations des follicules lymphoïdes ou des plaques de Peyer après pénétration au niveau des cellules M. Les ulcères sont petits ou étendus, parfois multiples, transverses, fréquemment localisés au niveau de la région iléocaecale. Quelques lésions peuvent être annulaires étant donné que le processus inflammatoire pénètre à travers les lymphatiques de la paroi grêle formant d'éventuelles zones en bagues. La forme hypertrophique commence au niveau des plaques de Peyer provoquant une importante masse inflammatoire de fibrose, de graisse, une caséification des ganglions lymphatiques avec présence de tissu de granulation. Une masse palpable peut faire l'objet d'un diagnostic différentiel entre les abcès appendiculaires, les carcinomes ou la maladie de Crohn. La muqueuse montre des aspects en pavés, des pseudopolypes ou apparaît aplatie tandis que la paroi est épaissie par la fibrose.

Microscopiquement, les granulomes caséux contiennent des cellules géantes de type Langhans, caractéristiques de la maladie (Fig. 2). Comme toute situation inflammatoire chronique, des ulcérations peuvent être retrouvées. Une coloration de Ziehl négative ne permet pas d'exclure une tuberculose étant donné que le nombre de bacilles par millilitre requis avant qu'un bacille soit mis en évidence est de 10 HPF.

Mycobactérie Avium intracellulaire (MAI) se développe dans un contexte de Sida. Dans la *lamina propria* comme dans la sous-muqueuse, on objective des amas de macrophages spumeux. Ces macrophages doivent être distingués de ceux de la maladie de Whipple (les deux maladies contiennent des bacilles intracellulaires PAS diastase positif, mais aussi positifs à la coloration acide pour les *Mycobactérium Avium*). Il n'y a pas de granulome dans le cadre du MAI.

Actinomycose

Occasionnellement, les *actinomycooses israeli*, un commensal oral, infectent la partie distale de l'intestin grêle et produisent des cavités abcédées inflammatoires au sein desquelles on retrouve des grains constitués au centre d'organismes filamenteux Gram-positifs, entourés par un matériel amorphe rosé. Certains grains d'actinomycose peuvent également être mis en évidence dans les biopsies iléales.

La *Syphilis* a été décrite dans l'intestin grêle. Sur biopsies, on objective une infiltration lymphoplasmo-cytaire importante de la *lamina propria*. Cet infiltrat inflammatoire peut également être accompagné de micro-granulomes au voisinage des petits vaisseaux. Des spirochètes sont mis en évidence par la coloration de Warthin-Starry.

Entérite virale

Le *cytomégalovirus (CMV)* est le virus le plus fréquemment rencontré chez des patients immuno-déprimés. Il cause de larges ulcérations muqueuses. D'un point de vue histologique, l'aspect est typique, constitué de cellules présentant une inclusion éosinophile au sein du noyau de cellules épithéliales et stromales (Fig. 3). Les inclusions nucléaires peuvent être objectivées tant au niveau du tissu de granulation qu'au niveau de la muqueuse normale.

Entérite mycotique

Les plus fréquemment rencontrées sont les candidoses, les aspergilloses, les mucormycoses et les histoplasmoses. La candidose intestinale grêle est rare et cause des diarrhées ou des perforations.

Le *Torulopsis glabrata*, organisme de 3 à 5 µm, considéré comme un agent pathogène opportuniste, cause des entérocrites nécrosantes et peut être observé comme des spores bourgeonnants sans aspect filamenteux ou pseudo-filamenteux.

D'autres mycoses, telles que les *Aspergillus fumigatus* et les *Paracoccidioides brasiliensis*, sont rarement rapportées dans le contexte de maladies inflammatoires du grêle.

Toutes les infections mycotiques se développent le plus souvent chez des patients immuno-déprimés type sida.

Entérite à protozoaires

La globalisation de l'économie, l'augmentation des voyages interplanétaires et le nombre croissant de patients immuno-déprimés chroniques augmentent statistiquement les infections à protozoaires.

Giardiase

Pour un diagnostic de giardiase, la pratique d'une biopsie d'intestin grêle proximal est l'examen de choix. Les trophozoïdes peuvent être retrouvés dans l'iléon terminal mais l'espace intervillitaire jéjuno-

duodéal ou la base des cryptes semble être leur lieu privilégié. Lorsque le trophozoïde est présent, il est attaché aux cellules cylindriques et non aux cellules M. Dans l'iléon, il peut induire une iléite légère avec une augmentation du nombre de lymphocytes et de granulocytes.

Les coccidioses, les cryptosporidioses, les isosporias et les microsporidioses sont également rencontrées chez des patients immuno-déprimés de même que les toxoplasmoses et les infections à *Pneumocystis carinii*.

Les amibes, causées par l'*Entamoeba histolytica*, peuvent être observées dans les ulcères iléaux ou au sein des exsudats inflammatoires tapissant les ulcérations.

Entérite helminthique [9]

Trematodes

La *Shistosomiase* est une infection tropicale due au *Shistosoma mansoni* ou au *Shistosoma japonicum*. Les œufs, entourés d'un granuloème bien délimité, peuvent occasionnellement être mis en évidence dans les biopsies iléales.

Cestodes

Tenias

Le parasite adulte, *Taenia saginata* ou *Taenia solium*, est fréquent de par le monde dans l'intestin grêle humain et cause rarement des lésions tissulaires. Cependant, si des œufs sont ingérés, la cystocercose peut se développer chez l'homme.

Le *Diphyllobothriasis* est plus fréquent dans les régions baltiques et peut être retrouvé dans l'intestin des mammifères mangeurs de poisson. Chez l'homme, une anémie macrocytaire peut provenir de la compétition entre ce pathogène et l'hôte en ce qui concerne la vitamine B12.

Nématodes

L'*Ascaris lumbricoides* est le ver rond le plus grand et dont la prévalence est peut-être la plus importante chez l'homme. La forme adulte vit dans l'intestin grêle et particulièrement chez les enfants; quand ils pullulent, ils peuvent former une masse et obstruer la lumière.

Le *Strongyloides stercoralis* est répandu partout dans le monde mais est plus fréquent dans les zones tropicales.

L'*Ankylostome duodéal* et les *Necator Americanus* sont les formes les plus fréquentes qui infectent l'intestin grêle humain. Cependant, ces pathogènes sont rares dans nos contrées.

Le *Capillariasis* est rencontré dans les pays du Levant qui consomment des poissons frais.

L'*anisakiase* est relativement fréquente chez les mangeurs de maatjes qui vivent dans les polders et il y a une prévalence non négligeable au Japon chez les mangeurs de sushi et de sashimi [10].

L'infection est secondaire à une ingestion de poisson cru contenant des larves de nématodes. Cette maladie commence subitement avec des douleurs aiguës abdominales de type colique et une éosinophilie. Parfois, les symptômes ne sont que de vagues douleurs abdominales chroniques non spécifiques. La maladie peut également se présenter comme un abdomen aigu, les patients étant admis en urgence chirurgicale. L'aspect microscopique typique est un œdème diffus d'un segment grêle parfois suggestif de maladie de Crohn ou de lymphome malin. Histologiquement, les larves peuvent ou non être mises en évidence au sein de l'intestin grêle qui apparaît épaissi par l'œdème, siège d'un infiltrat éosinophile relativement marqué, d'érosions ou d'ulcérations au sommet des plis. On peut également retrouver, dans le voisinage immédiat des larves, des abcès à éosinophiles. Si la larve pénètre et perfore la paroi grêle, des péritonites à éosinophiles peuvent se développer.

RÉFÉRENCES

1. FASANO. — Bacterial infections : small intestine and colon. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2001, 17, 4-9.
2. CIARLET M., ESTES M.K. — Rotavirus and calicivirus infections of the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2001, 17, 10-16.
3. HUSTON C.D., PETRI Jr W.A. — Emerging and reemerging intestinal protozoa. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2001, 17, 17-23.
4. MÖNKEMÜLLER K.E., WILCOX C.M. — Gastrointestinal infections in children. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2001, 17, 35-39.
5. VAN SPREEUWEL J.P., DUURSMA G.C., MEIJER C.J.L.M., BAX R., ROSEKRANS P.C.M., LINDEMAN J. — *Campylobacter colitis* : histological, immunohistochemical and ultrastructural findings. *Gut*, 1985, 26, 945-951.
6. VAN TRAPPEN G., AGG H.O., PONETTE E., GEBOES K., BERTRAND Ph. — *Yersinia enterocolitica* : gastroenterological aspects. *Gastroenterol.*, 1977, 72, 220-227.
7. CUVELIER C., DEMETTER P., MIELANTS H., VEYS E.M., DE VOS M. — The interpretation of ileal biopsies : morphological features in normal and diseased mucosa. *Histopathology*, 2001, 38, 1-12.
8. OBERT G., PEIFFER I., SERVIN A.L. — Rotavirus-induced structural and functional alterations in tight junctions of polarized intestinal Caco-2 cell monolayers. *J. Virol.*, 2000, 74, 4645-4651.
9. MERLIN T.L., GIBSON D.W., CONNOR D.H. — Infectious and parasitic diseases, pp. 337-452. In : E. Rubin, H. Farber, Pathology, 2nd ed., 1994.
10. IKEDA K., KUMASHIRO R., KIFUNE T. — Nine cases of acute gastric anisakiasis. *Gastrointest. Endosc.*, 1989, 35, 304-308.

Infections of the small intestine are very common and a worldwide plague. Pathogens include a wide variety of bacteria, viruses, protozoa and worms and infection may result in acute, persistent and chronic diarrhoea. In less-developed countries bacterial infections are responsible for most cases of acute diarrhoea, whereas viruses are a more common cause in westernised countries. In poorer countries millions of children, mostly under 5 years of age, die of treatable or preventable infectious enteritides. In these cases the exact causative agents are in a large proportion unknown.

Biopsy is certainly not the first choice method for a diagnosis as this is usually made on stool cultures, serology or identification of the parasite on stool smears, but the pathologist has to be aware of the existence of the different pathogens as the recognition of their presence may result in a diagnostic biopsy. A feature of many enteric pathogens is that they can be found both in small and large intestine (Table I). Their incidence differs, depending on whether developing or industrialized countries are considered (Table II) [1-4].

It is the purpose of this paper to review these diseases that occur more or less frequently and that are most typical in their small intestinal localisation. Moreover, they will be classified according to their clinical presentation, namely, whether they are generally accompanied by acute or persistent and chronic infections.

Bacterial enteritis

Vibrio cholerae

Cholera, an endemic disease in the Ganges estuary, can also occasionally be seen in the context of natural or human-generated calamities in other parts of Asia, Africa and parts of the Americas. It is caused by *Vibrio cholerae*, a motile comma shaped organism, that attaches to, colonises and proliferates on enterocytes. It produces an enterotoxin that binds to the GM1 ganglioside on the luminal surface of enterocytes and so stimulates the adenyl cyclase cascade that results in increased cellular cyclic AMP and secretion of water and electrolytes. This causes massive diarrhoea and electrolyte loss and is rapidly fatal.

The organism does not invade the mucosa and the mucosa remains intact in cholera patients. The biopsy findings are mucin depletion in the goblet cells, mucosal edema and capillary dilatation. There are no histological signs of acute inflammation.

Salmonella

Small intestinal invasion by *Salmonella typhimurium* and *S. enteritidis* can cause typhoid fever, food poisoning and traveller's diarrhoea.

In typhoid fever the bacilli invade the ileal mucosa after uptake via M cells, from where they are taken to the lymphoid tissue of the Peyer's patches, to the mesenteric lymph nodes, thoracic duct and via the bloodstream to the monocytic/phagocytic system of

TABLE I
PATHOGENS IN SMALL AND LARGE INTESTINE

<p>Bacteria <i>Aeromonas</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Chlamydia</i> spp. (lymphogranuloma venereum LGV and non-LGV immunotypes) <i>Clostridium</i> spp. (<i>difficile</i>, <i>perfringens</i>, <i>septicum</i>) <i>Escherichia coli</i> spp. (enterotoxigenic, enteroinvasive, enteropathogenic) <i>Escherichia coli</i> verotoxigenic O157 <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Pleisomonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Spirochaetosis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Yersinia</i> spp.</p> <p>Protozoans <i>Balantidium coli</i> <i>Coccidia</i> spp. <i>Cryptosporidium</i> spp. <i>Isospora belli</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Microsporidia</i> <i>Trypanosoma</i> spp.</p>	<p>Viruses <i>Adenovirus</i> <i>Astrovirus</i> <i>Calicivirus</i> <i>Coronavirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i> <i>Norwalk virus</i> <i>Rotavirus</i></p> <p>Helminths <i>Anisakis</i> <i>Ankylostoma duodenale</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Capillaria philippinensis</i> <i>Oxyuris vermicularis</i> <i>Schistosoma</i> spp. <i>Spirometra mansonioides</i> (<i>Diphyllobothrium</i>) <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Taenia</i> spp. <i>Trichuris trichuria</i></p> <p>Fungi <i>Actinomyces</i> spp. <i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma</i> spp. <i>Zygomycetes</i> (mucormycosis)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABLE II
PERCENTAGE IDENTIFICATION OF BACTERIAL
ENTERIC PATHOGENS IN DEVELOPING
AND INDUSTRIALIZED COUNTRIES

Agent	Industrialized countries %	Developing countries %
<i>V. cholerae</i>	< 1	0-3
<i>Salmonella</i>	3-7	4-6
<i>Shigella</i>	1-3	5-9
<i>Campylobacter</i>	6-8	7-9
<i>Yersinia</i>	1-2	?
<i>E. coli</i>	2-5	14-17
<i>C. difficile</i>	?	?
<i>Aeromonas, Plesiomonas</i> and <i>Edwardsiella</i>	0-2	4-5

liver, spleen and bone marrow. After necrosis of these cells a septicaemia occurs within one week and the organisms are secreted in bile and enter the small intestine. As the small intestinal mucosa is invaded, an inflammatory reaction in the sensitized hyperplastic lymphoid tissue induces the typhoid ulceration. The ulcers are typically longitudinal and oval and covered with a crust. The mucosal defects may be deep and hence cause haemorrhage or perforation of the wall.

Histologically there is an ulceration covering necrotic lymphoid tissue, edema, hyperaemia and infiltration by Mallory cells, macrophages filled with red blood cells and bacilli. These can also be found in ileal epithelial cells. At distance from the ulcers, smaller ulcerations occur and the lamina propria is infiltrated by mononuclear cells and granulomas. There is also an increase in intraepithelial cells. Healing is accompanied by repelling of the necrotic tissue and regeneration of the mucosa starting at the edge of the ulcer and little formation of granulation tissue or fibrosis.

Food poisoning

In addition to *Salmonella typhimurium* and *S. enteritidis*, food poisoning can be caused by *Staphylococcus pyogenes* and *Clostridia*, mainly *C. perfringens*.

It is a term that implies ingestion of drink or food contaminated with bacteria or their toxins, with exclusion of typhoid, paratyphoid, *Shigella* or cholera.

S. aureus enterotoxin preformed in the food causes an acute enteritis after 2-8 hours which returns to normal within three days. Thus, in fact, this disease is an intoxication rather than an infection. Features are cuboidalization of the enterocytes, villus swelling and distention, crypt elongation and infiltration by granulocytes.

After ingestion of food containing living *Salmonella typhimurium* or *S. enteritidis*, the more common cause of food poisoning, the small intestinal mucosa features hyperaemia, shallow ulcers and lymphoid hyperplasia without necrosis. As a rule, polymorphonuclear cell infiltration is rare or absent.

C. perfringens may cause an acute enteritis. A strain that is unusually heat-resistant and of relatively low toxicity, can develop in a meat dish that was cooked overnight and had the possibility to cool slowly over many hours. These circumstances are ideal to allow anaerobic, spore-bearing organisms to multiply and to form its toxin. The enteritis resulting from the infection and intoxication starts after 12 hours and causes sharp colics and diarrhoea that subsides quickly.

Campylobacter jejuni enteritis

This is the most common bacterial form of acute infective diarrhoeal disease in developed countries. It is widespread in the intestines of wild and domestic animals. Up to 75 % of raw poultry but less than 5 % of pork and beef on sale in the USA are contaminated with *Campylobacter jejuni*. Because of its extensive animal reservoir virtually all surface waters are contaminated, even the subarctic waters. Patients have diarrhoea, crampy abdominal pain, fever, chills, headache and muscle pain, with or without rectal bleeding.

Histologically, the small intestinal mucosa features acute jejuno-ileitis with ileal haemorrhagic ulcers, often in relation with Peyer's patches.

Yersinia enteritis

Infections with both species of *Yersinia*, *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis*, are frequently diagnosed in Europe, and especially in Belgium [5]. The genus *Yersinia* is responsible for 60-80 % of cases of terminal ileitis and mesenteric lymphadenitis. The main source is food contamination, especially from raw minced meat. Diarrhoea is a common symptom in children but enterocolitis with acute onset and short duration may occur at any age.

The histopathological changes in *Y. pseudotuberculosis* comprise four stages:

1. lymphoid hyperplasia with active germinal centers;
2. diffuse increase of macrophages with "starry sky" appearance;
3. formation of multiple epithelioid granulomas with occasional giant cells, also in the lymph nodes and in the germinal centers in the appendix;
4. central coagulative necrosis of the granulomas associated with granulocytic infiltration and microabscess formation. In the ileum these abscesses may break down and cause ulceration of the mucosal surface. In *Y. enterocolitica* infection granulomas are not conspicuous. In general, *Yersinia* enteritis does not become chronic.

Acute non-specific ileitis and mesenteric lymphadenitis

Both acute ileitis and mesenteric lymphadenitis can occur together or separately [7]. Mostly, patients are children and they present with an acute appendicitis-like syndrome but at operation there are no signs of appendicitis. However, the terminal ileum looks congested and edematous whereas the mesenteric

lymph nodes are enlarged. On occasion the ileal inflammation may be sufficient to cause local peritonitis or even fibrinous adhesions.

The etiology of this condition is not clear but acute ileitis and mesenteric lymphadenitis might be manifestations of a non-specific response of the lymphoid tissue to intestinal infection, analogous to what is seen in tonsillar tissue in children. It is established, however, that a number of these cases are the consequence of *Y. enterocolitica* infection (Fig. 1).

Viral enteritis

Viral enteritis is the most common cause of infectious enteritis in industrialized countries. The diagnosis is usually not made on biopsies but with cultures, molecular probes, or stool examination. Four groups of pathogens can be distinguished:

1. those inducing diarrhoea in children, rota- and reovirus;
2. those responsible for diarrhoea in youngsters like Norwalk agent;
3. those occurring in immunocompromised patients, herpes and CMV;
4. enteritis in the context of AIDS.

Rotavirus is a 70 nm RNA virus that attaches to the villous but not the crypt enterocytes, kills them and so causes replacement of the villous epithelium by immature crypt cells. As a consequence a reduced disaccharidase activity results in reduced absorptive capacity [8]. The illness lasts \pm 1 week and morphological repair of the mucosa is accomplished within 2-3 weeks.

Reovirus, a 70 nm RNA virus, attaches to and is taken up by M cells. It induces cuboidal changes in epithelial cells.

Norwalk agent, a 27 nm DNA virus induces a 2-3 day-lasting watery diarrhoea with vomiting, fever and muscle pain in young adults. The biopsy findings resemble tropical sprue with villous blunting, shortening and crypt hyperplasia. The lamina propria is infiltrated by neutrophils and mononuclear cells and there is an increase in intraepithelial lymphocytes. Mucosal repair occurs within 6 weeks.

CHRONIC INFECTIONS

Bacterial enteritis

Tuberculosis

Intestinal tuberculosis occurs in two forms: primary with involvement of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and spread to the mesenteric lymph nodes or secondary infection after swallowing infected sputum in cases of open pulmonary tuberculosis.

Primary intestinal tuberculosis has become rare since the pasteurization of the milk. Characteristic features are that the disease affects mainly the mesenteric

lymph nodes without recognizable initial intestinal lesion. The nodes undergo caseation and later fibrosis and calcification. In India and the Ganges delta primary tuberculosis is frequent and ulcerative or ulcerohypertrophic forms occur which can be difficult to distinguish from Crohn's disease. In such cases the only certain way to a correct diagnosis can be the demonstration of acid-fast bacilli as macro- and microscopic aspects are very similar. Although the incidence of tuberculosis is still low in industrialized countries, it remains important to be aware of its occurrence in the differential diagnosis of chronic small intestinal granulomatous conditions.

Secondary intestinal tuberculosis features ulceration of the lymphoid follicles or Peyer's patches after uptake by M cells. The ulcers are small or large, often multiple, transverse, undermining and located in the ileocaecal region. Some lesions become annular as the inflammatory process spreads through lymphatic channels of the intestinal wall with eventual napkin-ring formation. The hypertrophic form starts in the Peyer's patches producing a large inflammatory mass of fibrosis, fat, caseous lymph nodes and granulation tissue. This palpable mass has to be distinguished from appendiceal abscess, carcinoma or Crohn's disease. The mucosa shows cobblestoning, pseudopolyposis, or flattening, whereas the wall is thickened by fibrosis.

Histologically the caseating granulomas containing Langhans-type giant cells are the hallmark of the disease (Fig. 2). As in other chronic inflammatory situations the ulcer-associated cell lineage may be found. A negative Ziehl-Neelsen stain in this condition does not rule out tuberculosis because 1.10^6 bacilli/ml is required before one bacillus is seen in 10 HPF.

Mycobacterium Avium Intracellulare (MAI) occurs in the context of AIDS. In the lamina propria and submucosa nodular collections of foamy macrophages occur. They have to be distinguished from those in Whipple's disease (both contain diastase-resistant PAS positive intracellular bacilli that are also acid fast in MAI). There are no granulomas formed in MAI.

Actinomycosis

Occasionally, *Actinomycosis israeli*, an oral commensal, infects the distal small bowel wall and induces an inflammatory abscess cavity in which sulfur granules occur with central core of gram-positive filamentous organisms surrounded by amorphous pink Splendore-Hoeppele material and a gram-negative area with club-shaped structures. The sulfur granules may occur in ileal biopsies.

Syphilis has been described in the small intestine. On biopsies a prominent lymphoplasmocytic infiltration of the lamina propria can be seen as well as microgranulomas in the vicinity of small vessels. The spirochetes can be recognized in a Warthin-Starry stain.

Viral enteritis

Cytomegalovirus (CMV) is most frequently seen in immunocompromised patients like in AIDS. It causes

large mucosal ulcers. Histological features are typical with the large eosinophilic inclusions in the nuclei of epithelial and stromal cells (Fig. 3). The nuclear inclusions may be present in intact mucosa or in granulation tissue.

Fungal enteritis

Most frequently encountered are candidiasis, aspergillosis, mucormycosis and histoplasmosis. Small intestinal candidiasis is rare and causes diarrhoea or perforation.

Torulopsis glabrata, a 3-5 µm yeast can also be seen as opportunistic pathogen. It causes a necrotising enterocolitis and can be observed with polar budding without hyphal or pseudohyphal formation.

Other fungi like *Aspergillus fumigatus* and *Paracoccidioides brasiliensis* have rarely been reported in the context of small intestinal disease.

All these fungal infections occur mostly in immunocompromised patients such as in AIDS.

Protozoan enteritis

As a consequence of globalization of the economy, increased world travel and the growth of the number of chronically immunosuppressed patients, the occurrence of protozoal infections has become more important.

Giardiasis

For a diagnosis of giardiasis a proximal small intestinal biopsy is best taken. The trophozoites can be found in the terminal ileum, but the intervillous duodenojejunal area and the crypt bases appear to be their favorite shelters. If present, trophozoites attach to the columnar cells and not to the M cells. In the ileum they will also induce a mild ileitis with increased number of lymphocytes and granulocytes.

Coccidiosis, cryptosporidiosis, isosporiasis and microsporidiosis are seen in the context of immunocompromised patients, like are also toxoplasmosis and infections with *Pneumocystis carinii*.

Amoebiasis, caused by *Entamoeba histolytica* can be observed in ileal ulcers or in the ulcer's inflammatory exudate.

Helminthic enteritis [9]

Trematodes

Schistosomiasis is a tropical infection due to *Schistosoma mansoni* or *S. japonicum*. The ova surrounded

by a sharply defined granuloma may occasionally be seen in ileal biopsies.

Cestodes

Taeniasis

The adult parasites, *Taenia saginata* and *Taenia solium*, that occur worldwide live in the human small bowel and rarely cause tissue injury. However, if their ova are ingested cysticercosis develops in man.

Diphyllobothriasis is most frequent in the Baltic area and is found in the intestine of fish-eating mammals. In man, macrocytic anaemia can be the result of competition between worm and host for vitamin B12.

Nematodes

Ascaris lumbricoides is the largest and maybe most prevalent roundworm in man. The adult worm lives in the small intestine and, particularly in children, when becoming tangled, they can form a mass and obstruct the lumen.

Strongyloides stercoralis occurs worldwide but is most frequent in tropical areas.

Ankylostoma duodenale and *Necator americanus* are the most frequent hookworms that infect human small intestine, but these also are rare in western countries.

Capillariasis is seen in the Far East amongst consumers of raw freshwater fish.

Anisakiasis used to be seen relatively frequently amongst devotees of fresh green ("maatjes") herring in the lowlands and is still prevalent in Japan and amongst sushi and sashimi lovers [10]. Infection is caught after eating raw fish containing the larvae of sea mammal nematodes. The disease onset can be typically abrupt with acute colicky abdominal pain and eosinophilia. Alternatively there may be vague chronic non-specific abdominal complaints. The disease can present as an acute abdomen and patients may undergo emergency surgery. The specimen features a diffuse edematous small intestinal segment, sometimes suggestive of Crohn's disease or of malignant lymphoma. Histologically the larvae may or may not be found and the small intestinal wall is thickened by edema, a prominent eosinophilic infiltrate and erosions or ulcerations at the top of the plicae of Kerkring. In the immediate surrounding of the larvae eosinophilic abscesses can be seen. If the larvae succeed into penetration and perforation of the bowel wall, peritonitis with eosinophilia can develop.