

Microsporidioses et cholangiopathies associées à l'infection VIH

Depuis la première description de cholécystite alithiasique chez un patient ayant le SIDA en 1983 [1], des anomalies des voies biliaires ont été rapportées dans environ une centaine de cas chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [2, 3]. Dans une étude rétrospective concernant 15 patients, nous avons défini les données diagnostiques, l'évolution et l'étiologie de ces cholangiopathies du SIDA [4]. Dans une étude prospective, nous nous sommes attaché à préciser l'étiologie des cholangiopathies associées à l'infection VIH pour lesquelles aucune cause n'avait été jusqu'à présent trouvée. Cela nous a permis de mettre en évidence qu'elles étaient fréquemment associées à une infection biliaire à microsporidies.

La cholangiopathie était une complication révélant le SIDA ou l'infection VIH chez quatre de nos 15 patients (27 %) alors que les autres étaient déjà classés dans le groupe IV (C1, C2 ou D) définissant le SIDA. Le chiffre moyen de CD4 était de 80/mm³ (4 à 297) et l'antigénémie p24 présente chez 71 % des patients. Douze d'entre eux (80 %) étaient homosexuels. Les éléments diagnostiques principaux étaient des douleurs abdominales (73 %), une cholestase anictérique (100 %), une cryptosporidiose intestinale (80 %) et des anomalies de l'échographie abdominale (87 %). La cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) apparaissait essentielle pour des raisons diagnostiques : elle confirmait dans l'ensemble des cas l'existence d'une cholangite avec ou sans sténose papillaire*, éliminait les rares diagnostics de sarcome de Kaposi ou de lymphome de la voie biliaire principale, et permettait des prélèvements de bile à visée microbiologique et la réalisation d'une sphinctérotomie endoscopique. Des anomalies

biologiques ou morphologiques pancréatiques étaient notées chez 25 % des patients.

Le rendement des examens microbiologiques était d'autant plus élevé que les prélèvements étaient multiples (biopsies duodénales, papillaires et prélèvement de bile). Les micro-organismes retrouvés incluaient le *Cryptosporidium* (57 %), le cytomégalovirus (28 %) et une microsporidiose chez un patient (7 %). La survie à 12 mois après le diagnostic de cholangite était seulement de 14 %, et les décès étaient rapportés à la progression du SIDA et non à la pathologie bilio-vésiculaire. La sphinctérotomie endoscopique permettait l'amélioration, voire la disparition des douleurs abdominales chez 86 % des patients. Les traitements spécifiques dirigés contre la cryptosporidiose ou le cytomégalovirus ne semblaient pas efficaces.

La cholangiopathie du SIDA apparaissait donc principalement d'origine infectieuse : des micro-organismes potentiellement responsables étaient identifiés chez 60 à 70 % des patients. Le but second de notre travail a été d'évaluer prospectivement la cause des cholangiopathies associées à l'infection VIH chez les patients pour lesquels aucune infection opportuniste n'était identifiée. Les trois premières descriptions d'infection biliaire à *Enterocytozoon bieneusi* suggéraient que la microsporidiose pouvait être l'une des causes des cholangiopathies du SIDA [5-7], comme cela avait été rapporté pour les diarrhées chroniques [8-9]. Les microsporidies sont des protozoaires, parasites intracellulaires obligatoires dont le cycle se décompose en deux phases, l'une proliférative mérogonique, l'autre de développement sporogonique à l'origine de sporoblastes, puis de spores. Dans notre étude [10], huit patients homosexuels infectés par le VIH (six du groupe IV de la classification du *Center for Disease Control and Prevention* et deux du groupe II asymptomatique avec des CD4 inférieurs à 10/mm³) ont

été étudiés entre avril 1990 et septembre 1991 pour une cholangiopathie dont la cause n'avait pas été trouvée par les examens usuels. Tous les patients ont eu une échographie abdominale et une échoendoscopie ou une CPRE autorisant un prélèvement de bile dans la voie biliaire principale. Un patient a eu un prélèvement de bile par cathétérisme trans-hépatique et deux autres au cours d'une cholécystectomie pour cholécystite alithiasique. Les prélèvements de bile, les biopsies duodénales, papillaires, hépatiques ou le tissu vésiculaire ont été étudiés en microscopie optique et, pour certains, en microscopie électronique.

Les huit patients, considérés comme ayant une cholangiopathie inexplicée du SIDA, avaient une microsporidiose biliaire. Des spores intra-épithéliales d'*Enterocytozoon bieneusi* (1 à 2 µm) et des plasmodiums supranucléaires étaient identifiés dans les six prélèvements duodénaux. La coloration au Giemsa des prélèvements biliaires révélait des formes libres de microsporidies chez les huit patients et la microscopie électronique confirmait qu'il s'agissait d'*Enterocytozoon bieneusi*.

E. bieneusi était aussi présent dans les cellules biliaires ductulaires d'une biopsie hépatique et dans le tissu vésiculaire des deux patients cholécystectomisés. Quatre patients avaient une cryptosporidiose associée, mais non détectée antérieurement, biliaire ou duodénale ; un autre patient avait une infection associée par cytomégalovirus et *Mycobacterium avium intra-cellulaire*, diagnostiquée par la biopsie hépatique.

Depuis ce travail, nous avons observé six cas supplémentaires de cholangiopathie inexplicée du SIDA : une microsporidiose biliaire était observée chez cinq patients et une mycobactériose biliaire chez le sixième. Les cholangiopathies du SIDA inexplicées par une infection à cryptosporidies ou à cytomégalovirus sont, probablement, principalement imputables à une infection à microsporidies qui apparaît

* Rétrécissement inflammatoire de la partie distale de la voie biliaire principale.

comme la deuxième cause en fréquence de ces cholangiopathies.

En conclusion

Le diagnostic de cholangiopathie du SIDA est fondé sur des éléments simples cliniques (douleurs abdominales, fébricule, diarrhée chronique), biologiques (cholestase anictérique) et morphologiques (dilatation des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques avec irrégularités pariétales, sténose papillaire). Il s'agit d'une complication souvent tardive, mais parfois révélatrice, de l'infection VIH chez des patients homosexuels ayant des fonctions immunitaires effondrées. Son étiologie est principalement infectieuse liée à des infections, parfois associées, à cryptosporidies, microsporidies et cytomegalovirus. La sphinctérotomie endoscopique apparaît comme un traitement de choix en cas de syndrome hyperalgique ou hyperfébrile, et l'intérêt du traitement spécifique mériterait d'être évalué précocement, avant la constitution de lésions fibrosantes irréversibles. Les progrès futurs dans l'approche de la cholangiopathie du SIDA doivent intéresser : (1) la thérapeutique avec des traitements plus précoces et plus efficaces contre les parasites ou virus responsables, si possible au stade de diarrhée chronique, avant la constitution des lésions cholangitiques ; (2) la compréhension de la physiopathogénie de cette complication : sa fréquence chez les homosexuels suggère une physiopathogénie liée aux habitudes sexuelles, comme cela a été montré pour le sarcome de Kaposi. Des modèles expérimentaux, comme ceux développés chez la souris pour la physiopathogénie de la cholangite sclérosante primitive, devraient permettre de mieux aborder ces problèmes. Un lien entre le profil immunogénétique et le risque de développement d'une cholangiopathie ne semble pas clair dans notre série, à l'inverse de ce qui a été proposé pour la cholangite sclérosante primitive (HLA A1B8 DR3 DQ W52 A) ■

Stanislas Pol

Unité d'hépatologie, hôpital Laënnec, 42, rue de Sèvres, 75340 Paris Cedex 07, France.

RÉFÉRENCES

1. Pitlik SD, Fainstein V, Rios A, Guarda L, Mansell PWA, Hersh EM. Cryptosporidial cholecystitis (letter). *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 967.
2. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy : spectrum of the disease. *Am J Med* 1989 ; 86 : 539-46.
3. Dowsett JJ, Davidson RMR, Vaira D, Polydorou A, Clairns SR, Weller IVD. Sclerosing cholangitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1988 ; 23 : 1267-74.
4. Bouche H, Housset C, Dumont JL, Carnot F, Menu Y, Aveline B, Belghiti J, Boboc B, Erlinger S, Berthelot P, Pol S. AIDS-related cholangitis : features and course in 15 patients. *J Hepatol* 1993 ; 17 : 34-9.
5. Mac Whinney PHM, Nathwani D, Green ST, Boyd JF, Forrest JAH. Microsporidiosis detected in association with AIDS-related sclerosing cholangitis. *AIDS* 1991 ; 5 : 1394-5.
6. Pol S, Romana C, Richard S, Carnot F, Dumont JL, Bouche H, Pialoux G, Stern M, Pays JF, Berthelot P. *Enterocytozoon bieneusi* infection in acquired immunodeficiency syndrome-related cholangitis. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 1778-81.
7. Beaugerie L, Teilhac MF, Delmol AM, Fritsch J, Girard PM, Rozenbaum W, Le Quintrec Y, Chatelet PF. Cholangiopathy associated with *Microsporidia* infection of the common bile duct mucosa in a patient with HIV infection. *Ann Int Med* 1992 ; 117 : 401-2.
8. Desportes I, Le Charpentier Y, Galian A, Bernard F, Cochand-Priollet B, Lavergne A, Ravisse P, Modigliani R. Occurrence of a new microsporidian : *Enterocytozoon bieneusi* n. g., n. sp., in the enterocytes of a human patient with AIDS. *J Protozool* 1985 ; 32 : 250-4.
9. Orenstein JM, Chiang J, Steinberg W, Smith PD, Rotterdam H, Kolter DP. Intestinal microsporidiosis as a cause of diarrhea in human immunodeficiency virus-infected patients : a report of 20 cases. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 475-81.
10. Pol S, Romana C, Richard S, Amouyal P, Desportes-Livage I, Carnot F, Pays JF, Berthelot P. Microsporidia infection in patients with the human immunodeficiency virus and unexplained cholangitis. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 95-9.

TIRÉS A PART

S. Pol.