

**MALADIE DE CROHN, CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE ET SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES :UNE TRIPLE ASSOCIATION EXCEPTIONNELLE**

Hayfa Romdhane, Sami Karoui, Meriem Serghini, Jalel Boubaker, Azza Filali.

Service de Gastro-entérologie A. Hôpital la Rabta. Tunis.

*H. Romdhane, S. Karoui, M. Serghini, J. Boubaker, A. Filali.*

MALADIE DE CROHN, CHOLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVE ET SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES : UNE TRIPLE ASSOCIATION EXCEPTIONNELLE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 349 - 351

*H. Romdhane, S. Karoui, M. Serghini, J. Boubaker, A. Filali.*

CROHN'S DISEASE, PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: AN UNCOMMON ASSOCIATION

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 349 - 351

**R É S U M É**

**Pré-requis :** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin s'associent fréquemment à de nombreuses manifestations extra-intestinales et d'autres désordres dysimmunitaires.

L'association maladie de Crohn et cholangite sclérosante primitive est établie. Cependant, l'association du syndrome des antiphospholipides à la maladie de Crohn n'a été rapportée dans la littérature que sous forme de cas cliniques isolés.

**Buts :** Rapporter un cas clinique d'association entre maladie de Crohn, cholangite sclérosante primitive et syndrome des antiphospholipides.

**Observation :** Nous rapportons le cas d'un patient présentant une maladie de Crohn colique associée à une cholangite sclérosante primitive et à un syndrome des antiphospholipides. La cholangite était découverte suite à des perturbations du bilan hépatique. Le syndrome des antiphospholipides a été révélé par une thrombose veineuse des membres inférieurs.

**Conclusion :** Bien que les anticorps anti-cardiolipines aient été fréquemment retrouvés au cours de la cholangite sclérosante primitive, l'association du syndrome des antiphospholipides à cette hépatopathie a été exceptionnellement décrite. De même, la triple association maladie de Crohn, cholangite sclérosante primitive et syndrome des antiphospholipides n'a pas été rapportée dans la littérature.

**S U M M A R Y**

**Background:** Inflammatory bowel diseases are frequently associated with extra-intestinal manifestations and other autoimmune disorders. Association between primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease is established. However, the association of antiphospholipid syndrome with Crohn's disease was reported in the literature only in the form of isolated case reports.

**Aims:** To report a Tunisian case of association of Crohn's disease, primary sclerosing cholangitis and antiphospholipid syndrome.

**Case report:** We report the case of a patient presenting a colonic Crohn's disease associated with primary sclerosing cholangitis and antiphospholipid syndrome. Sclerosing cholangitis was diagnosed basing on disturbances of the hepatic biochemical tests. Antiphospholipid syndrome was revealed by a venous thrombosis of the lower limbs.

**Conclusion:** Although the anticardiolipin antibodies were frequently found during the course of primary sclerosing cholangitis, the association with antiphospholipid syndrome is exceptionally described. In the same way, triple association of primary sclerosing cholangitis, Crohn's disease and antiphospholipid syndrome was not brought back in the literature.

**M O T S - C L É S**

Maladie de Crohn – Cholangite sclérosante primitive – Syndrome des anti-phospholipides

**KEY - W O R D S**

Crohn's disease – Primary sclerosing cholangitis – Antiphospholipid syndrome.

مرض كرون : التهاب الأوعية الصفراوية المتصلب الأولي ومتلازمة مضادات التجميات الـفسفورية تزامن ثلاثي استثنائي

الباحثون : رمضان . هـ - قروي . س - سرغيني . م - بوبكر . ج - فيلاي . ع .

تشتمل دراستنا على حالة مريض تزامن عنده الإصابة بمرض كرون و التهاب الأوعية الصفراوية المتصلب الأولي ومتلازمة مضادات الشحميات الـفسفورية وقد اكتشف التهاب الأوعية الصفراوية على إثر خلل في تحاليل الكبد و اكتشفت متلازمة مضادات الشحميات الـفسفورية على إثر ظهور إنسداد الأوعية في الرجلين .

نستنتج أن تزامن هذه الإصابات الثلاثة كان استثنائيا ولم يقع التطرف له في المنشورات الطبية.

الكلمات الأساسية : مرض كرون - التهاب الأوعية الصفراوية الأولي - متلازمة.

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est la principale manifestation hépato-biliaire des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle est associée dans 70 à 80% aux MICI, plus particulièrement mais non exclusivement à la rectocolite ulcéro-hémorragique. Sa fréquence au cours de la maladie de Crohn est estimée entre 0,7 à 3,4 % (1). La prévalence des anticorps anti-phospholipides au cours des MICI est élevée, allant selon les auteurs de 21 à 45,3% (2). Cette fréquence semble être plus élevée au cours de la maladie de Crohn par rapport à la rectocolite hémorragique. Par ailleurs, les accidents thrombo-emboliques artériels et veineux sont fréquemment observés au cours de la maladie de Crohn, avec des taux allant de 1,2 à 6,1 % (3).

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association d'un évènement thrombotique et/ou obstétrical avec la présence durable d'anticorps antiphospholipides (Anticorps anticardiolipine, anti  $\beta_2$ -glycoprotéine I et/ou anticoagulant lupique) (4). Ce syndrome peut s'associer à de nombreuses maladies systémiques et à certaines affections digestives comme les MICI (5,6). Cependant, la triple association entre maladie de Crohn, CSP et SAPL n'a jamais été décrite. Nous en rapportons ici une observation.

## OBSERVATION

Il s'agit d'un patient né en 1968, qui a été exploré en 1990 pour une diarrhée intermittente faite de selles liquides ou molles non glairo-sanglantes. L'examen clinique était normal en dehors d'une fissure anale indolore. Les différents examens biologiques ont montré un syndrome inflammatoire biologique avec une VS à 70mm à la 1ère heure et une fibrinémie à 7,9 g/l, associé à un syndrome carenciel fait d'une anémie hypochrome microcytaire à 11 g/dl et une hypocholestérolémie à 0,93 g/l.

L'iléocoloscopie a mis en évidence une muqueuse colique congestive de façon segmentaire, présentant des ulcérations serpiginieuses et concluant ainsi à une maladie de Crohn colique en poussée modérée. Les biopsies coliques ont montré une colite inflammatoire chronique non spécifique. Le transit du grêle n'a pas montré d'anomalies. Le bilan des manifestations extra-intestinales était négatif (examen ophtalmologique et dermatologique, bilan hépatique et radiographies des sacro-iliaques). Le patient a été mis sous sulfasalazine avec évolution favorable. Il a été régulièrement suivi en consultation externe et il n'a présenté que 2 poussées modérées traitées en ambulatoire. En 2000, il a été hospitalisé pour une nouvelle poussée. L'examen clinique était sans particularités. Le bilan biologique a montré, en dehors d'un syndrome inflammatoire modéré, une cholestase anictérique avec des phosphatases alcalines à 1757 UI/l et des Gamma GT à 353 UI/l associée à une cytolysé avec des ASAT à 66 UI/l et des ALAT à 84 UI/l.

Le bilan étiologique initial de cette cholestase fait de sérologies des hépatites virales B et C, d'une recherche des anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-mitochondries ainsi que d'une échographie abdominale était normal. Par contre, la recherche des p ANCA était positive. La ponction biopsie hépatique a mis en évidence une architecture hépatique conservée avec des espaces portes modérément élargis siège

d'un manchon fibreux autour des structures canales et d'une fibrose collagène étoilée, habitée par un infiltrat inflammatoire modéré, lymphocytaire et à polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, dépassant discrètement la lame bordante, sans nécrose parcellaire et émettant de courts septas sans aucune tendance annulaire. Par ailleurs, dans les lobules, les hépatocytes centrolobulaires sont focalement chargés en pigments biliaires et l'infiltrat inflammatoire ne dépasse pas la zone périlobulaire. Cet examen a permis de conclure à un aspect compatible avec une cholangite sclérosante primitive sans signes histologiques en faveur d'une cirrhose.

L'exploration a été complétée par une bili-IRM qui a mis en évidence un aspect désorganisé des voies biliaires intra hépatiques qui sont le siège de sténoses et de dilatations réalisant l'aspect de « perles enfilées » avec une voie biliaire principale siège également de sténoses étagées.

Le patient a été mis sous acide désoxycolique et a été suivi régulièrement. Les différents bilans hépatiques réalisés ont montré une cholestase anictérique modérée à 1,5 et 2 N. Les taux de CA 19-9 réalisés tous les 6 mois étaient normaux.

En 2006, le patient a été hospitalisé pour une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche. Dans le cadre du bilan de thrombophilie, le dosage des protéines C et S et de l'anti thrombine III était normal. La recherche d'une résistance périphérique à la protéine C activée s'est révélée négative. Par contre, les anticorps anti-cardiolipines étaient positifs à 2 dosages séparés par 8 semaines. De même, la recherche des anti  $\beta_2$  glycoprotéine I était positive. Le patient a été mis sous héparine à bas poids moléculaire relayée par les anti-vitamines K avec évolution favorable.

Sa dernière consultation remonte au mois de janvier 2008 soit un suivi total de 18 ans après le diagnostic de la maladie de Crohn. Il n'a pas présenté de poussées de sa maladie intestinale, ni de décompensation de son hépatopathie.

Sur le plan biologique, le patient a gardé des perturbations minimes du bilan hépatique (PAL : 771, GGT : 251, ASAT/ALAT : 80/110) et le dosage régulier des CA 19-9 était normal. Le dernier contrôle endoscopique remonte à mars 2008 avec une coloscopie normale et des biopsies coliques étagées ne montrant pas de signes de malignité.

## DISCUSSION

La CSP est fréquemment rencontrée au cours des MICI, particulièrement les formes avec atteinte colique (7). Les particularités de la colite associée à la CSP sont l'âge jeune au début de la maladie, une prédominance masculine, une longue durée d'évolution, un caractère souvent quiescent et l'existence d'une pancolite ou de lésions dépassant au moins l'angle colique gauche (8). La colite précède généralement l'atteinte biliaire qui débute souvent insidieusement. Les symptômes cliniques de la CSP sont tardifs, marqués par une asthénie progressive, un amaigrissement, un prurit et un ictère. Les signes biologiques précèdent les signes cliniques et sont à type de cholestase anictérique ou de cytolysé modérée (7). Notre patient a débuté sa maladie de Crohn à l'âge de 22 ans. Il avait une atteinte pancolitique relativement quiescente avec

seulement 4 poussées modérées en 18 ans. Par ailleurs, sa CSP a été découverte devant une cholestase biologique et restée asymptomatique après 8 ans de recul.

L'étude de la fréquence des anticorps anti-cardiolipines au cours de la CSP a fait l'objet de 2 séries prospectives : Dans l'étude de Zachou et al, il a été rapporté une prévalence élevée, mais sans arguments en faveur d'un SAPL (9). De même, Angulo et al ont montré que ces anticorps étaient significativement plus fréquents au cours de la CSP, et ce indépendamment de l'association aux maladies inflammatoires intestinales (10). Cette prévalence élevée pourrait s'expliquer par une altération de la réponse immunitaire au cours de la CSP, comme l'atteste la positivité de plusieurs auto-anticorps et plus particulièrement les pANCA (9). Les auto-anticorps seraient corrélés à l'activité de la maladie, comme en témoigne l'association statistiquement significative de la positivité des anticardiolipines avec les marqueurs biochimiques d'activité (10). La prévalence des anticorps anti-phospholipides au cours des MICI est variable d'une étude à l'autre. Toutefois, la majorité des auteurs s'accordent sur le fait qu'elle soit anormalement élevée (1,2). Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer cette association fréquente. La 1ère consiste en le fait qu'au cours des MICI et plus particulièrement de la maladie de Crohn, il existe une anomalie majeure de l'endothélium vasculaire qui se traduit entre autre par l'exposition anormale des épitopes phospholipidiques immunogènes de la membrane et qui déterminerait l'apparition de ces anticorps. La 2ème hypothèse se base sur des arguments génétiques et plus particulièrement l'allèle DR7, souvent rencontré au cours des maladies inflammatoires intestinales avec antiphospholipides positifs (11). La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique exposent à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques, avec des taux allant entre 1,3 à 6,4% (3). Ces thromboses sont

le plus souvent veineuses, atteignent surtout les membres inférieurs, affectent des sujets jeunes et concernent plus la maladie de Crohn que la rectocolite hémorragique. Leur caractéristique essentielle est la survenue au moment d'une poussée (3). Malgré cette association fréquente avec les accidents thrombo-emboliques, il est actuellement recommandé de rechercher un état préthrombotique associé en cas de survenue de thrombose chez un patient atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (12).

La principale originalité de notre observation tient au fait que ce soit le 1er cas d'association entre ces 3 entités. Pour notre patient, le diagnostic de SAPL est certain puisqu'il a été posé devant la survenue d'une thrombose veineuse profonde associée à une positivité des anticardiolipines de type Ig G et Ig M à 2 dosages séparés de 8 semaines. Par contre, le pronostic à long terme chez notre patient reste dominé par un double risque de carcinogenèse en raison de l'association de la maladie de Crohn à la CSP : En effet, le risque de cancer colo-rectal chez les patients ayant une maladie de Crohn a été estimé à 18% et augmenterait de 0,5 à 1 % par an, 8 à 10 ans après le diagnostic. Ce risque est d'autant plus important que la maladie survient à un âge plus jeune, que l'atteinte est pancolitique et qu'elle s'associe à une CSP. La particularité de ce cancer est qu'il apparaît plus tôt que dans les cas sporadiques et qu'il serait volontiers multifocal (13). De même, la CSP se complique dans 8 à 30 % de cholangiocarcinome. Il survient habituellement au stade de cirrhose après un long passé de maladie inflammatoire intestinale (7).

En conclusion, notre observation illustre à notre connaissance le 1er cas publié d'une triple association de maladie de Crohn, CSP et SAPL. Une surveillance régulière aussi bien sur le plan biliaire que colique est indispensable, ainsi que l'instauration d'un traitement anti-coagulant prolongé pour éviter la récurrence des accidents thromboemboliques.

## RÉFÉRENCES

- Danese S, Semeraro S, Papa A et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
- Riis L, Vind I, Vermeire S et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24-32.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston D, Wajda A. The incidence of venous thromboembolic disease among patients with IBD: a population-based study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-4.
- Levine JS, Branch W, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
- Mevorach D, Goldberg Y, Gomori IM, Rachmilewitz D. Antiphospholipid syndrome manifested by ischemic stroke in a patient with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:141-3.
- Vianna JL, Cruz DP, Khamashta MA, Asherson RA, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies in a patient with Crohn's disease and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:165-8.
- MacFaul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:288-93.
- Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-43.
- Zachou K, Liaskos C, Rigopoulou E, Gabeta S, Papamichalis P, Gatselis N, Georgiadou S, Dalekos GN. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases. *J Clin Immunol* 2006;119: 203-12.
- Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32: 182-7.
- Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML et al. Prevalence and significance of cardiolipin antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1994;39: 1501-4.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
- Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2007; 25: 267-9.