

Thromboses veineuses au cours de la maladie cœliaque : caractéristiques cliniques et rôle des facteurs de thrombophilie : étude rétrospective a propos de 4 cas.

La maladie cœliaque (MC) est une maladie auto-immune résultant de la rencontre d'un individu génétiquement prédisposé avec un antigène alimentaire très répandu, le gluten. Son spectre de manifestations cliniques est très large allant de la forme asymptomatique jusqu'à la forme évoluée menaçant parfois le pronostic vital avec une diarrhée majeure, une malnutrition protéino-énergétique et des complications carencielles multiples. Son diagnostic repose sur la mise en évidence histologique d'une atrophie villositaire (AV) associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) sur les biopsies du grêle proximal et la positivité d'anticorps sériques spécifiques [1-2]. Le traitement repose sur le régime sans gluten (RSG) à vie. La survenue de thromboses veineuses au cours de la MC est signalée dans la littérature surtout chez l'adulte [3-5]. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses de siège inhabituel : veines sus hépatiques, tronc porte, veine splénique, veine mésentérique, veines du système nerveux central... ; ou plus rarement de siège classique : embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde [3-8]. Des facteurs de risques de thrombophilie associés aux thromboses au cours de la MC ont été signalés à plusieurs reprises : déficit en protéine C et S, hyperhomocystéinémie, anticorps anti phospholipides (AAP).

Les buts de cette étude étaient de déterminer la prévalence et les caractéristiques cliniques des thromboses veineuses au cours de la maladie cœliaque et de préciser le rôle des facteurs de thrombophilie.

Observations

L'étude rétrospective des dossiers a retrouvé 46 cas de MC durant la période de l'étude. Parmi ces patients, 4 cas de thrombose veineuse ont été colligés soit une prévalence de 8,6 % de la thrombose veineuse au cours de la MC (Tableau 1). Il s'agissait de 3 femmes et 1 homme ayant un âge moyen de 32 ans [18 - 47] au moment du diagnostic de la MC et un âge moyen de 31 ans [18 - 52] au moment du diagnostic de la thrombose veineuse. Aucun malade n'avait d'antécédents familiaux de thrombose. La thrombose était de siège portal dans 3 cas et périphérique dans 1 cas. Le diagnostic de la thrombose

veineuse était antérieur à celui de la maladie cœliaque chez 2 patients avec un délai respectif de 4 et 5 ans. Le bilan de thrombophilie a mis en évidence un syndrome des anti-phospholipides (SAPL) dans 2 cas, un déficit combiné en protéine C, S et antithrombine III chez une patiente enceinte et un déficit en protéine S chez un autre patient. En plus du RSG, le traitement était dans tous les cas à base d'anti-vitamines K (AVK) au long court. Après un suivi moyen de 5,6 ans [0,3 - 13], aucune récurrence thrombotique n'a été observée.

Nous rapportons ci-dessous les observations cliniques correspondantes.

1^{re} observation :

Il s'agit d'un homme âgé de 18 ans, sans antécédents notables, admis en 2004 pour l'exploration d'une diarrhée chronique évoluant depuis 4 mois avec augmentation du volume du membre inférieur gauche 24 heures avant son admission. A l'examen physique, le patient était cachectique avec un BMI à 12 kg /m² ; avait une pâleur cutanéomuqueuse et des ongles cassants avec par ailleurs un œdème tendu du membre inférieur gauche remontant jusqu'à la cuisse et un signe de Homans positif. La biologie montrait une hypoalbuminémie à 20,4 g/l, une hypocalcémie corrigée à 80 mmol/l et une hypocholestérolémie à 1,56 g /l ; le bilan d'hémostase était correct. Une échographie des membres inférieurs avec un examen doppler étaient réalisés en urgence objectivant une thrombose veineuse gauche étendue de la veine poplitée jusqu'à la veine iliaque primitive. Le bilan de thrombophilie retrouvait un déficit en Protéine S avec un taux abaissé à 46% (normale entre 65 et 140 %) ; avec un taux normal de Protéine C et d'anti-thrombine III, l'absence de facteur V de Leiden, l'absence d'AAPL et un taux normal d'homocystéinémie. L'évolution clinique était favorable sous anticoagulants avec une disparition de la thrombose au contrôle doppler réalisé à 3 mois. Par ailleurs, devant l'association diarrhée chronique et syndrome carenciel, une FOGD a été réalisée objectivant un aplatissement des plis duodénaux avec à l'histologie la présence d'une atrophie villositaire totale et une augmentation des LIE. Les anticorps anti tansglutaminase et anti endomysium d'isotype IgA étaient positifs. Le diagnostic de MC a été alors retenu et un RSG a été prescrit. L'évolution était favorable sur le plan clinique (prise de poids de 19 Kg en 3 mois) et biologique (normalisation du taux d'albuminémie et de calcémie). Le patient a été gardé sous AVK au long court et aucun accident thrombo-embolique n'a été noté après un suivi de 8 ans.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Sexe	M	F	F	F
Age de diagnostic de la MC (années)	18	47	29	36
Age de diagnostic de la thrombose veineuse (années)	18	52	24	32
Siège de la thrombose	Veine poplitée – iliaque primitive gauche	Branche portale droite	Veine porte Déficit en protéine C,	Veine porte
Bilan de thrombophilie	Déficit en protéine S	SAPL	S et ATIII	SALP
Suivi (mois)	96	156	13	4

2^{ème} observation :

Il s'agit d'une femme née en 1951, sans antécédents personnels ou familiaux de thrombose ni d'antécédents de fausses couches, ayant une MC diagnostiquée à l'âge de 47 ans lors du bilan d'une diarrhée chronique avec syndrome carenciel clinique et biologique. Le diagnostic de MC avait été porté devant la positivité des anticorps anti gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium et l'aspect endoscopique de diminution de la hauteur des plis duodénaux avec atrophie villositaire et augmentation des LIE à l'histologie. La patiente avait été mise sous RSG qui était mal suivi. En février 2003, soit 5 ans après le diagnostic de la MC, une échographie abdominale a été pratiquée devant l'apparition de douleurs épigastriques d'installation brutale, mettant en évidence une thrombose de la branche portale droite sans signes d'hypertension portale. Cette thrombose n'existait pas sur une échographie antérieure de trois mois. La fibroscopie a montré des varices œsophagiennes grade II. Le bilan de thrombophilie a révélé des anticorps anti-cardiolipines de type IgG positifs à 33,4 U par technique Elisa (seuil de positivité : 13 U) avec des anticorps anti $\beta 2$ glycoprotéine I positifs. Les taux de protéine S et de protéine C étaient normaux (respectivement de 80 et de 76 %). Le reste du bilan a montré la positivité des anticorps antigliadine de type IgG et IgA à 1/1600, des anticorps anti-endomysium de type IgG à 1/800 et des anticorps antitransglutaminases tissulaires d'isotype IgA, avec la négativité des anticorps antinucléaires. Le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides a été porté et la patiente a été mise sous AVK au long court avec au contrôle échographique une reperméabilisation du tronc porte ainsi que ses 2 branches. Aucun accident thrombo-embolique n'a été observé après un suivi de 13 ans.

3^{ème} observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 29 ans, enceinte à 20 semaines d'aménorrhée, aux antécédents de thrombose porte diagnostiquée en 2006, non explorée et ayant été traitée par AVK pendant 12 mois. En 2011, au moment de sa prise en charge dans le service, la patiente était asymptomatique avec un examen physique sans anomalies. A la biologie elle avait un syndrome carenciel : une anémie microcytaire à 7.9g/dl (VGM à $68\mu^3$) une hypo albuminémie à 31g/l, une hypocalcémie corrigée à 87mmol/l et une hypocholestérolémie à 1,13g/l ; le bilan d'hémostase était normal. L'échographie abdominale avec examen doppler mettait en évidence une cavernome porte. La fibroscopie digestive haute montrait des varices œsophagiennes grade II avec un aplatissement des plis duodénaux. L'examen anatomopathologique des biopsies duodénales a mis en évidence la présence d'une atrophie villositaire avec augmentation des LIE. Les anticorps anti transglutaminases et anti-endomysium étaient positifs. Le diagnostic de MC a été ainsi retenu et un RSG a été démarré. Par ailleurs, dans le cadre du bilan étiologique de la thrombose porte, le bilan de thrombophilie montrait un déficit en Antithrombine III, en protéine C et en protéine S. Il n'y avait pas de résistance à la protéine C activée et les anticorps anticardiolipines et anti $\beta 2$ glycoprotéine I étaient négatifs. Durant toute la grossesse, la

patiente a été mise sous héparine à bas poids moléculaire vu le risque tératogène des anti vitamines K. La grossesse a été menée à terme sans incidents particuliers mis à part la survenue d'un diabète gestationnel jugulé par insulinothérapie et un accouchement par césarienne d'un nouveau né de ayant un poids de naissance de 2300 Kg. Cependant, il y avait une mauvaise observance du RSG et après un suivi de 13 mois, les tests sérologiques de la MC étaient toujours positifs avec à l'échographie abdominale de contrôle, un cavernome porte avec des signes d'HTP (splénomégalie, circulation veineuse collatérale). Concernant le bilan de thrombophilie, un 2^{ème} prélèvement a été fait en post-partum avant de remettre la patiente sous AVK.

4^{ème} observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 36 ans, aux antécédents de thrombose porte diagnostiquée à l'âge de 32 ans et dont le bilan étiologique avait permis de retenir le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides devant la positivité des anticorps anti- $\beta 2$ GPI. La patiente a été mise sous AVK avec l'obtention d'une reperméabilisation de la veine porte. En 2002, elle présentait un tableau de diarrhée chronique avec un syndrome carenciel. La biologie révélait une anémie à 9,8 g/dl, une hypo albuminémie à 28g/l, une hypocalcémie corrigée à 87mmol/l et une hypocholestérolémie à 1,15g/L. le bilan hépatique était normal. La FOGD ne montrait pas de signes d'hypertension portale et objectivait une diminution de la hauteur des plis duodénaux avec un aspect en mosaïque à large maille de la muqueuse. L'examen histologique des biopsies duodénales mettait en évidence une atrophie villositaire totale associée à une élévation du nombre des LIE. Les anticorps anti transglutaminases étaient positifs. Le diagnostic de MC a été ainsi retenu et la patiente a été mise sous RSG avec un suivi de seulement 4 mois.

Conclusion

Les thromboses veineuses sont fréquentes au cours de la MC. Plusieurs mécanismes physiopathologiques, essentiellement immunologiques et carenciels, ont été évoqués pour expliquer le sur-risque des accidents thrombo-emboliques au cours de la MC. La recherche des facteurs de risque de thrombose est indispensable chez ces patients. La correction des carences par supplémentation vitaminique est nécessaire et une prophylaxie thromboembolique doit être entreprise au cas par cas.

Références

- 1- Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40
- 2- Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128:S25-32.
- 3- Sigrun Alba Johannesdottir, Rune Erichsen, Erzsebet Horvath-Puho, Morten Schmidt, Henrik Toft Sorensen. Coeliac disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study *British Journal of Haematology* 2012; 157:499 – 501
- 4- Berthoux E, Fabien N, Chayvialle JA, Ninet J, Durieu I. Maladie coeliaque de l'adulte et thromboses : à propos de sept cas. Rôle des facteurs thrombophiliques. *Rev Med Interne* 2011 ; 32 : 600 – 4
- 5- Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekblom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with celiac disease. *Br J Haematol* 2007;139:121-7.