

Une association rare : maladie de Crohn et maladie cœliaque

Rabia BENCHEQROUN *, Ch. FLORENT *, K. NAWAL **,
Najia DAFIRI **, Benaisa ABDELKAMAL **

* Service d'hépto-gastro-entérologie, hôpital Saint-Antoine, Paris (France)

** Service d'hépto-gastro-entérologie, hôpital Avicenne, Rabat (Maroc)

A rare association : Crohn's disease and coeliac disease

RÉSUMÉ

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 23 ans, hospitalisée pour bilan d'une diarrhée glairo-sanglante. La colonoscopie et les biopsies coliques ont permis le diagnostic de maladie de Crohn (MC). La patiente a été mise sous mésalazine. L'évolution a été marquée par la disparition des émissions glairo-sanglantes et une diminution de la diarrhée. Une gastroscopie pratiquée à la recherche d'une localisation gastrique et/ou duodénale a révélé l'existence d'une atrophie villositaire totale. Devant la suspicion d'une maladie cœliaque (MCA), le bilan a été complété par une étude immunologique qui a mis en évidence des anticorps anti-gliadine et des anticorps anti-endomysium. La patiente a été mise sous régime sans gluten associé à la mésalazine. Une rémission clinique, biologique et histologique a été notée pendant deux ans, puis une atteinte proctologique de la maladie de Crohn est apparue.

A l'occasion de cette observation, nous soulignons la rareté de l'association de la maladie de Crohn et de la maladie cœliaque. Nous insistons également sur l'étiopathogénie complexe de la maladie cœliaque qui pourrait avoir des points communs avec celle de la maladie de Crohn, particulièrement aux plans immunologiques et génétiques.

SUMMARY

We report the case of a 23 year-old female patient, hospitalized for the evaluation of bleeding diarrhea with glairs. The colonoscopy and colonic biopsies allowed for a diagnosis of Crohn's disease (CD). The patient was treated with mesalazine. The evolution showed the disappearing of the bloody and glairy emissions and a decrease of the diarrhea. A gastroscopy performed in order to search for a duodenal and/or gastric localization revealed a total atrophy of the villi. In the face of a suspicion of coeliac disease (CoD), the evaluation was completed with an immunological study which revealed anti-gliadine and anti-endomysium antibodies. The patient was subjected to a gluten-free diet associated with mesalazin. A clinical, biological and histological remission was observed for two years, then a proctologic form of Crohn's disease occurred.

In the face of this observation, we want to emphasize that the association of Crohn's disease with coeliac disease is a very rare occurrence. We also insist on the complex etiopathogeny of coeliac disease which could have common points with that of Crohn's disease, in particular from immunological and genetic points of view.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) pouvant affecter l'ensemble du tube digestif et évoluant par poussées entrecoupées de rémission [1]. La maladie cœliaque (MCA), définie par une intolérance de la muqueuse intestinale au gluten [2], se manifeste par un syndrome de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle proximal et régressant après exclusion alimentaire du gluten [2]. La prévalence de la MCA est estimée à 1/100 000 habitants et celle de la MC entre 1 et 6/100 000 habitants en Europe [3]. Au Maghreb, la prévalence de la MCA est inconnue ; en revanche, celle de la MC a été estimée à 1,24/100 000 habitants dans une étude portant sur le Centre-Est tunisien [4].

Ces maladies touchent avec prédilection l'adulte jeune.

L'association chez un même malade de ces deux affections a été très rarement décrite. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente présentant cette association.

OBSERVATION

M^{lle} E. K., âgée de 23 ans, sans antécédent personnel ou familial pathologique notable, est hospitalisée il y a 3 ans dans notre unité pour le bilan d'une diarrhée chronique glairo-sanglante chiffrée à 6 selles par jour, accompagnée de douleurs abdominales et d'un amaigrissement apparu 6 mois auparavant. L'exa-

Tirés à part : D' Rabia BENCHEQROUN, Résidence Médicale, 18, rue du Général-Sarrail, Appt 75, 94000 Créteil (France).

Mots-clés : association, maladie cœliaque, maladie de Crohn.

Key-words : association, coeliac disease, Crohn disease.

men clinique met en évidence une patiente amaigrie, pesant 40 kg pour 1,56 m, une pâleur cutanéomuqueuse, une peau sèche et une glossite. L'examen proctologique note des ulcérations multiples et superficielles de la marge anale et un orifice fistuleux avec émission de pus. La biologie trouve une anémie hypochrome microcytaire (hémoglobine = 8,4 g/dl, VGM = 75 μ^3 , CCMH = 28 %), un syndrome inflammatoire (VS = 80 mm à la première heure, fibrinémie = 5 g/l), et un syndrome carenciel. Le bilan hépatique et l'ionogramme sanguin sont normaux. La parasitologie des selles et la coproculture sont négatives. La coloscopie trouve une atteinte segmentaire du rectum, du côlon gauche et du côlon transverse, caractérisée par des ulcérations superficielles en carte de géographie, sans atteinte de la dernière anse iléale. Les biopsies coliques notent un infiltrat inflammatoire, des abcès cryptiques et un granulome épithélioïde sans nécrose caséuse. Le diagnostic de MC est alors posé et la patiente est traitée par mésalazine à la dose de 4 g/j. Le transit baryté du grêle et l'échographie abdominale sont normaux. L'évolution est marquée par la disparition des émissions glairo-sanglantes mais avec persistance de la diarrhée, de l'anémie, et de l'altération de l'état général. La patiente est réhospitalisée trois mois plus tard ; une endoscopie œsogastroduodénale est alors réalisée et se révèle optiquement normale et des biopsies systématiques gastriques et duodénales sont réalisées. Les biopsies duodénales révèlent une atrophie villositaire totale, un infiltrat lymphoplasmocytaire et une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux. Au plan immunologique, il existe dans le sérum des anticorps anti-gliadine de type IgA (1/1 600 mis en évidence par technique ELISA) et des anticorps anti-endomysium (1/800, mis en évidence par technique d'immunofluorescence). Le diagnostic de maladie cœliaque est alors retenu et la patiente est mise sous régime sans gluten (RSG), associé à la mésalazine. La patiente est revue régulièrement en consultation, le RSG est correctement suivi. L'évolution est marquée par une disparition de la diarrhée, une reprise du poids (48 kg), une négatation des anticorps anti-gliadine et anti-endomysium associée à une repousse villositaire quasi complète avec un recul de deux ans. Il y a un an, la patiente a fait une rechute clinique et endoscopique de sa MC qui a nécessité l'adjonction de corticoïdes et de métronidazole par voie orale. Une amélioration des lésions coliques a été notée mais les lésions proctologiques continuent à constituer un handicap pour la patiente à ce jour.

DISCUSSION

Le premier cas d'association MCA et MC a été rapporté en 1967 [5]. Jusqu'en 1992, 7 observations ont été publiées, avec une prédominance masculine dans 6/7 cas. Notre patiente est le deuxième sujet féminin. L'âge du diagnostic de cette association est précoce, en moyenne 25 ans [5]. Les deux affections sont dia-

gnostiquées simultanément dans la moitié des cas, et dans l'autre moitié, l'une ou l'autre des affections est diagnostiquée en premier [5]. L'association de la MCA à d'autres maladies auto-immunes, telles le diabète insulino-dépendant, la thyroïdite auto-immune, la dermatite herpétiforme, et certaines hépatopathies, en particulier cirrhose biliaire primitive et hépatite auto-immune, est clairement établie [6]. Cependant, son association aux MICI est rare [7, 8]. L'existence d'une réponse immune anormale au cours de la MC repose sur un faisceau d'arguments [9] :

- présence d'auto-anticorps induits par le gluten, les anticorps anti-gliadine et anti-endomysium ;
- association fréquente de la MC à d'autres maladies auto-immunes ;
- infiltration du chorion par des lymphocytes T CD4 spécifiques de la gliadine.

Quant à la MC, sa pathogénie est multifactorielle ; elle fait intervenir des facteurs environnementaux (mode de vie, alimentation, tabac, agents infectieux,...) et des facteurs immunologiques [10]. La mise en évidence dans le sérum des malades atteints de MICI de nouveaux marqueurs sérologiques, ASCA et pANCA, souligne l'existence dans cette maladie d'anomalies immunitaires. Les ASCA, dirigés contre une levure alimentaire : *Saccharomyces cerevisiae*, sont présents chez 50 à 65 % des patients porteurs d'une MC et chez 15 % des patients porteurs d'une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). Les pANCA ou *Perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibody*, sont des autoanticorps retrouvés dans la maladie de Crohn, avec une prévalence de 4 à 25 % et dans 60 à 90 % des malades atteints de RCH [11].

Des formes familiales ont été décrites aussi bien dans la MC [8, 12] que dans la MCA [9], suggérant l'intervention dans chacune de ces deux affections de facteurs génétiques. Cotton *et al.* [13] ont rapporté une association familiale des deux maladies dans trois familles siciliennes.

CONCLUSION

L'association de la MC et de la MCA pourrait être une association fortuite. Cependant, l'existence de formes familiales et l'étiopathogénie des deux affections ayant comme support commun un mécanisme immunogénétique, pourraient suggérer que cette association n'est pas fortuite et qu'elle doit être suspectée chez les malades ayant une MICI et chez qui la diarrhée persiste malgré une rémission endoscopique de la MICI. Un autre mécanisme doit alors être recherché. La réalisation d'une endoscopie haute, lors de la coloscopie initiale d'une MICI, doit être systématique car les biopsies gastriques et duodénales réalisées montrent des granulomes dans 12 à 23 % des cas. Cette endoscopie permettrait, dès le premier examen endoscopique, le diagnostic de l'association MC-MCA.

RÉFÉRENCES

1. LENNARD-JONES J.E. — Classification of inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 24 (suppl 170), 2-6.
2. TRIER J.S. — Diagnosis of coeliac sprue. *Gastroenterology*, 1998, 115, 211-216.
3. EKBOM A., HELMICK C., ZACK M., ADAMI H.O. — The epidemiology of inflammatory bowel disease : a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*, 1991, 100, 350-358.
4. MEHDI A., BACCOUCHE A., SKANDRANI K. *et al.* — Epidémiologie des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin dans le centre-est tunisien. *Maghreb Médical*, 1997, 314, 47-52.
5. Clinicopathological Conference. — A case of Crohn's disease in a patient with treated adult coeliac disease. *Br. Med. J.*, 1967, 2, 222-226.
6. DENIE C. — Foie et maladie cœliaque. *Hépatogastro*, novembre-décembre 2000, 302-304.
7. CURTIS W.D., SHUMAN B.M., GRIFFIN J.W. Jr. — Association of gluten-sensitive enteropathy and Crohn's colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 1992, 87, 1634-1637.
8. KITIS G., HOLMES G.K.T., COOPER B.T., THOMPSON H., ALLAN R.N. — Association of coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut*, 1980, 21, 636-641.
9. KARRAS A., CAILLAT-ZUCMAN S. — Transglutaminase tissulaire : un auto-antigène clé dans la maladie cœliaque. *Hépatogastro*, septembre-octobre 1999, 405-408.
10. COLOMBEL J.F., DESREUMAUX P. — Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : Rambaud J.C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris, John Libbey Eurotext, 1998, 27-46.
11. QUINTON J.F., SENDID P., REUMAUX D. *et al.* — Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antibody in inflammatory bowel diseases : prevalence and diagnostic. *Gut*, 1998, 42, 788-791.
12. WASHINGTON Aga-D.D.W. — Maladie cœliaque de l'adulte, épidémiologie, traitement. *Méd. Chir. Dig.*, 1997, 26, 355-356.
13. COTTON M., CAPPELLO M., PUELO A., CIPPOLA C., FILIPPAZO M.G. — Familial association of Crohn's and coeliac diseases. *Lancet*, 1989, 2, 338.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease (CIBD) that can affect any part of the digestive tract and that evolves through successive bursts followed by remission periods [1]. The coeliac disease (CoD), defined as an intolerance of the intestinal mucosa to gluten [2], appears as a deficient absorption syndrome resulting from a total or subtotal atrophy of the villi in the proximal small bowel which regresses after the exclusion of gluten from the diet. The prevalence of CoD is estimated at 1/100,000 and that of CD between 1 and 6/100,000 of the population in Europe [3]. In the Maghreb, the prevalence of CoD is unknown, whereas that of CD has been estimated at 1.24/100,000 in a study concentrating on the mid-east of Tunisia [4]. These diseases preferentially affect young adults.

The association in the same patient of these two diseases has very rarely been described. We report the case of a young female patient with such an association.

OBSERVATION

Miss E.K., aged 23, without any remarkable personal or familial pathological history was hospitalized three years ago in our unit for the evaluation of a bloody and glairy chronic diarrhea with six emissions per day, accompanied by abdominal pains and a loss of weight that started 6 months earlier. The clinical exam revealed an emaciated patient, weighing 40 kg with a height of 1.56 m, cutaneo-mucous paleness, dry skin and glossitis. The proctologic examination revealed multiple superficial ulcerations of the anal margin and a fistula opening with pus emission. The biology

showed microcytic hypochrome anemia (hemoglobin = 8.4 g/dl, MGV = 75 μ^3 , MHCC = 28 %), an inflammatory syndrome (SS = 80 mm the first hour, fibrinemia = 5 g/l), and a carenial syndrome. The liver balance and the blood ionogram were normal. The parasitological exam of the stools and coproculture were both negative. The colonoscopy revealed a segmentary involvement of the rectum, left colon and transverse colon, characterized by superficial ulcerations in the shape of geographical maps, without involving the last ileal loop. Biopsies from the colon reveal an inflammatory infiltrate, cryptic abscesses and an epithelioid granuloma without caseous necrosis. The diagnosis of CD was then pronounced and the patient treated with mesalazine at the dose of 4 g/d. The barium enema of the digestive tract and the abdominal ultrasound were normal. The evolution showed the disappearance of the glairy and bloody emissions but with the persistence of diarrhea, anemia and the altered general status. The patient was hospitalized again three months later; a gastro-duodenal endoscopy was then performed and was optically normal; gastric and duodenal biopsies were sampled. The duodenal biopsies revealed total atrophy of the villi, a lymphoplasmacytic infiltrate and an increase in the number of intra-epithelial lymphocytes. At the immunological level, there were seric anti-gliadine antibodies of the IgA isotype (1/1600, revealed by ELISA) and anti-endomysium antibodies (1/800, revealed by immunofluorescence). The diagnosis of coeliac disease was then pronounced and a gluten-free diet prescribed (GFD), in addition to melasazine. The patient consulted regularly after that and correctly followed the GFD. The evolution consisted of the disappearance of the diarrhea, a gain in weight (48 kg), the absence of anti-gliadine and anti-endomysium antibodies associated with an almost complete growth of the villi after a two year follow-up. One year ago, the patient clinically and endoscopically relapsed which required the addition of corticoids and

metronidazole per os. An improvement of the colonic lesions was noticed but the proctologic lesions are still an handicap for the patient as of today.

DISCUSSION

The first case of an association between CoD and CD was reported in 1967 [5]. Until 1992, 7 observations have been published, with a predominance in men (6/7 cases). Our patient is the second female case. The diagnosis of this association is made early, at 25 years on average [5]. The two affections are simultaneously diagnosed in half of the cases, and in the other half one or the other affections is diagnosed first [5]. The association of CoD to other auto-immune diseases, such as insulino-dependant diabetes, auto-immune thyroiditis, herpetiform dermatitis and certain liver diseases, in particular primary biliary cirrhosis and auto-immune hepatitis, is clearly established [6]. Its association with CIBD, however, is rare [7, 8]. The existence of an abnormal immune response during CD relies upon several arguments [9]:

- presence of auto-antibodies induced by gluten, anti-gliadine and anti-endomysium antibodies;
- frequent association of CD with other auto-immune diseases;
- infiltration of the chorion by CD4 T lymphocytes specific for gliadine.

When considering CD, its pathogeny involves multiple factors: environmental factors (life style, diet, tobacco, infectious diseases...) and immunological

factors [10]. In the serum of patients suffering from CIBD, new serological markers can be observed, ASCA and pANCA, directed against a yeast from the diet, *Saccharomyces cerevisiae*, present in 50 to 65 % of the patients with CD and in 15 % of patients with hemorrhagic ulcerative colitis (UC). The perinuclear Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (pANCA) are auto-antibodies found in Crohn's disease, with a prevalence of 4 to 25 %, and in 60 to 90 % of patients with UC [11].

Familial forms have been described in CD [8, 12] as well as in CoD [9] suggesting a role, in both cases, for genetic factors. Cotton et al. [13] reported a familial association of the two diseases in three Sicilian families.

CONCLUSION

The association between CD and CoD could be only fortuitous. However, there are familial forms and since the etiopathogeny of both diseases has a common immunogenetic nature, these two arguments could suggest that this is not a fortuitous association and that it must be suspected in patients with a CIBD and a persisting diarrhea despite the endoscopic remission of CIBD. Therefore, another mechanism must be looked for. An upper endoscopy, during the initial colonoscopy for a CIBD, must be systematically performed because the gastric and duodenal biopsies show granuloma in 12 to 23 % of the cases. This endoscopy would allow, as soon as the first endoscopic exam, the diagnosis of the CD-CoD association.