

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Quand la génétique pimente une poussée sévère de maladie inflammatoire chronique intestinale

S. KROPP (1) , A. VIJVERMAN (2), C. RINKEN (2), J-L. LISMONDE (3), J. DEFLANDRE (2)

RÉSUMÉ : L'association d'un pneumomédiastin, d'un emphyseme péri-dural, d'un emphyseme sous-cutané et d'un pneumothorax est extrêmement rare. Nous rapportons l'observation d'un jeune homme connu pour une maladie inflammatoire chronique intestinale sévère qui a, par ailleurs, présenté un volumineux pneumo-médiastin spontané compliqué d'un emphyseme sous-cutané, mais aussi d'un emphyseme péri-dural et d'un pneumothorax. Une maladie génétique est soupçonnée.

MOTS-CLÉS : *Maladie inflammatoire chronique intestinale - Pneumomédiastin - Emphyseme péri-dural - Syndrome de Marfan*

WHEN GENETICS SPICES UP A SEVERE FLARE OF CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY : The simultaneous occurrence of pneumomediastinum, peridural emphysema, subcutaneous emphysema and pneumothorax is extremely rare. We report the case of a young man with severe chronic inflammatory bowel disease presenting with voluminous spontaneous pneumomediastinum complicated by subcutaneous emphysema as well as peridural emphysema and pneumothorax. A genetic disorder is suspected.

KEYWORDS : *Chronic Inflammatory Bowel Disease - Pneumomediastinum - Peridural Emphysema - Marfan Syndrome*

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont fréquemment associées à diverses pathologies extra-digestives touchant pratiquement tous les systèmes notamment articulaire, cutanéomuqueux, pancréato-biliaire, et ophtalmologique. Leurs présentations, incidences et traitements sont bien codifiés (1). Nous rapportons l'observation de manifestations cliniques exceptionnelles survenues à la faveur d'une poussée sévère de MICI, mais sans rapport direct avec celle-ci. L'examen du généticien fait soupçonner une maladie du tissu conjonctif.

HISTOIRE CLINIQUE

Y.K. est un jeune homme âgé de 18 ans, mesurant 1,90 m et pesant 56 kg. Dans ses antécédents, on note une naissance prématurée à 26 semaines de gestation et une intervention pour canal artériel persistant en période néonatale.

Les antécédents familiaux sont imprécis, mais on évoque néanmoins une colectomie chez deux oncles pour raison inconnue.

Suite à des émissions fécales glairo-sanglantes, le patient bénéficie d'une exploration endoscopique avec biopsies systématiques et le diagnostic de recto-colite ulcéro-hémorragique est posé début septembre 2012. Au niveau biologique, la recherche des ANCA et des ASCA

est négative. Un traitement par dérivés du 5-ASA *per os* est prescrit.

Le 25/09/2012, le patient est hospitalisé en urgence pour récurrence de diarrhée glairo-sanglante. La colonoscopie met en évidence une pancolite sévère. L'évolution clinique est tout d'abord favorable après l'introduction d'une corticothérapie systémique à la dose de 1 mg/kg d'équivalent de prednisolone. La corticothérapie est poursuivie durant un mois. Le 07/11/2012, le patient est réhospitalisé en urgence en raison d'une altération sévère de l'état général et d'une récurrence de la symptomatologie digestive à l'arrêt de la corticothérapie. Il décrit l'émission quotidienne de plus de 10 selles glairo-sanglantes. Il présente des vomissements répétés et une tachycardie. L'analyse biologique révèle un syndrome inflammatoire (CRP à 2,8 mg/dl) ainsi qu'une hyperleucocytose (19.000 GB/mm³).

La situation clinique se dégrade malgré l'introduction, dès l'admission, d'une corticothérapie intraveineuse à bonne dose (1 mg/kg d'équivalent de prednisolone) et d'une antibiothérapie à large spectre (amoxicilline 1g + acide clavulanique 100 mg toutes les 6 heures).

Les explorations complémentaires radiologiques et endoscopiques sont répétées et confirment le diagnostic de pancolite active. Une atteinte iléale limitée est observée de même qu'une duodénite ulcérée. L'analyse histologique ne décèle pas de granulome. Une surinfection par le CMV est soupçonnée compte tenu d'une séroconversion pour le CMV démontrée peu après l'admission, et d'une PCR objecti-

(1) Assistante, (2) Gastroentérologue, Service d'Hépatito-Gastroentérologie, CHR Citadelle, Liège.
(3) Radiologue, Service d'Imagerie Médicale, CHR Citadelle, Liège.

vant une réplication virale significative avec la présence de 13.000 copies /ml.

Le diagnostic retenu est donc celui de colite aiguë grave, *a priori* compliquée d'une surinfection par le CMV.

Les corticoïdes sont interrompus et un traitement par ganciclovir à la dose de 5mg/kg 2x/j est introduit, associé à des perfusions d'infliximab à la dose de 5mg/kg selon un schéma d'induction classique 0 – 2 – 6 semaines. Rapidement, l'évolution clinique est favorable, mais les vomissements persistent.

Brutalement, le 20/11/2012, le patient développe une douleur thoracique accompagnée d'une dyspnée évoluant crescendo. Un emphyème sous-cutané apparaît. L'examen neurologique est non déficitaire. On note une tendance à l'hypotension et à la tachycardie. Le patient est transféré aux Soins intensifs.

La radiographie thoracique fait soupçonner la présence d'un pneumomédiastin, confirmé par le scanner thoracique. Ce dernier démontre également un emphyème sous-cutané et un emphyème de l'espace péri-dural au niveau de la portion basse du rachis cervical et du tiers supérieur du rachis dorsal (fig. 1).

Il existe également un discret pneumothorax apical et postéro-latéral gauche de 10 mm de large. Une gastroscopie est immédiatement réalisée; elle ne décèle aucune brèche de la sphère oeso-gastrique. Par principe, on réalise également un scanner du cou de même qu'une bronchoscopie qui confirment l'intégrité de la sphère ORL et de l'arbre bronchique.

L'évolution clinique est spontanément favorable. Les douleurs, de même que la dyspnée, régressent et les paramètres hémodynamiques se stabilisent après sept jours. L'emphyème sous-cutané persiste, quant à lui, plus de dix jours. Le patient ne développe pas de médiastinite, ni d'infection pulmonaire.

Le diagnostic de pneumomédiastin spontané est retenu.

DISCUSSION

Nous ne discuterons pas de la MICI de notre patient, dont l'évolution décrite est classique en cas de surinfection par le CMV. Le développement, dans cette circonstance, d'un pneumomédiastin spontané (PMS) retiendra notre attention.

Devant une telle histoire clinique, deux diagnostics sont évoqués : le syndrome de Boerhaave (rupture de la paroi oesophagienne dans le cadre de vomissements intenses) et le PMS. Bien qu'interpellant, l'état clinique de notre patient n'est pas dramatique comme c'est classiquement observé au cours du syndrome de Boerhaave. Par ailleurs, la gastroscopie réalisée ne découvre aucune lésion oeso-gastrique. Le diagnostic retenu est donc celui de PMS.

L'incidence du PMS spontané varie selon les séries de 1 sur 800 à 1 sur 42.000 patients (2).

Comme dans le cas du pneumothorax spontané, le PMS spontané est fréquemment rencontré chez le jeune homme longiligne (2). Dans 70 % des cas, un facteur favorisant est retrouvé comme une toux persistante ou toute autre manœuvre de Valsalva

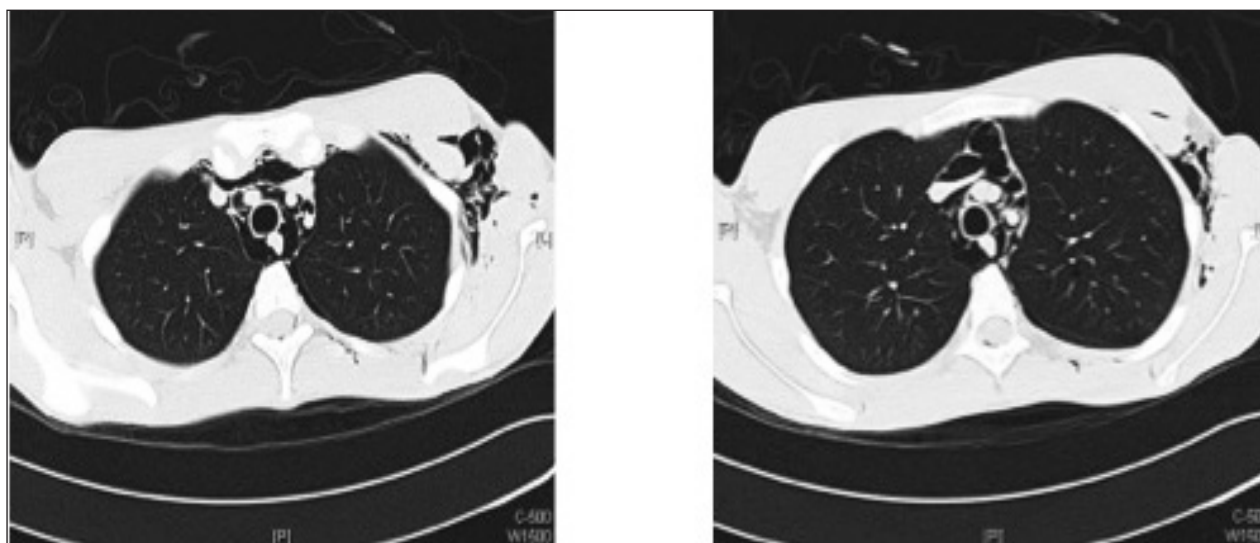


Figure 1. Scanner thoracique. Coupes axiales parenchymateuses.

répétée. Le facteur favorisant le plus fréquemment rencontré chez l'enfant est l'asthme (2).

Chez notre patient, les efforts de vomissements répétés peuvent être incriminés. Ses antécédents de chirurgie thoracique dans la prime enfance ne sont pas signalés comme facteurs favorisants. A notre connaissance, la présence d'une MICI et l'utilisation des médicaments prescrits dans ce contexte ne sont pas cités comme facteurs étiologiques.

Cliniquement, la triade douleur précordiale, dyspnée et emphysème sous-cutané est rencontrée dans 40 % des cas (3). La douleur seule est présente dans 50 à 90 % des cas (4). Elle est classiquement rétrosternale et exacerbée à l'inspiration. Elle peut s'irradier aux membres supérieurs. L'examen clinique met en évidence la présence d'un emphysème sous-cutané. Le signe pathognomonique de Hamman sera recherché, il consiste en la présence de crépitations précordiales contemporaines de la systole. Les tons cardiaques peuvent être assourdis (2). L'évolution du PMS est favorable en 3 à 15 jours (4).

Dans la plupart des cas, le PMS est secondaire à la rupture d'une alvéole pulmonaire bordant une bronchiole ou un vaisseau pulmonaire. La rupture de cette alvéole pulmonaire entraîne une effraction d'air qui dissèque les tissus jusqu'à l'espace péri-broncho-vasculaire. L'air s'insinue le long des bronches et des bronchioles jusqu'au hile pulmonaire, d'où il pénètre dans le médiastin pour s'étendre le long des gros vaisseaux et de l'œsophage pour atteindre la paroi thoracique. Enfin, il gagne les tissus sous-cutanés de la région cervicale notamment. Il peut aussi pénétrer dans le canal médullaire ou s'étendre au niveau de la plèvre pariétale. Un pneumothorax ipsi- ou controlatéral peut apparaître par rupture de cette plèvre pariétale et effraction d'air (fig. 2).

L'emphysème péri-dural est rare, il n'est retrouvé que dans 10% des cas de PMS (5). L'association d'un emphysème péri-dural, d'un pneumomédiastin et d'un pneumothorax est extrêmement rare. Seuls, quelques cas sont décrits dans la littérature (6).

L'emphysème péri-dural a habituellement un caractère bénin et ne nécessite pas de traitement spécifique. Néanmoins, une surveillance est requise compte tenu de l'apparition possible de manifestations neurologiques sérieuses (6).

Il n'y a, à l'heure actuelle, dans la littérature, pas d'information pertinente concernant une éventuelle relation entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et le PMS.

Devant ce tableau clinique étonnant et compte tenu du morphotype de notre patient,

une maladie du tissu conjonctif est soupçonnée. En effet, rappelons que le patient mesure 190 cm et pèse 56 kg. Son morphotype est caractérisé par une arachnodactylie. Son envergure mesure 188 cm, soit aussi longue que sa taille. Le rapport de la partie inférieure du corps sur la partie supérieure du corps est élevé. Il présente des pieds plats. Son faciès est particulier : le crâne est allongé (dolichocéphalie); on observe une énophtalmie et un certain degré de rétrognathie. Un syndrome de Marfan est soupçonné en consultation de génétique.

Le syndrome de Marfan est une maladie génétique du tissu conjonctif. L'incidence varie de 1 cas sur 3.000 à 1 cas sur 5.000 (7). Il n'existe pas de prédilection ethnique ou géographique et le sex ratio est de 1 (8). Dans 90 % des cas, la mutation concerne le gène de la fibrilline 1 (FBN1 15q21). Ce gène code pour une protéine composant les micro-fibrilles qui jouent un rôle dans la cohérence du tissu conjonctif élastique ou non (8). Dans une minorité de cas présentant un phénotype classique propre au syndrome de Marfan (moins de 10 % des cas), aucune mutation du gène FBN1 n'est retrouvée. En outre, d'autres mutations sont décrites, notamment des mutations du gène TGFBR, codant pour un récepteur du TGF- β (Transforming Growth Factor β) (9). La transmission est, le plus

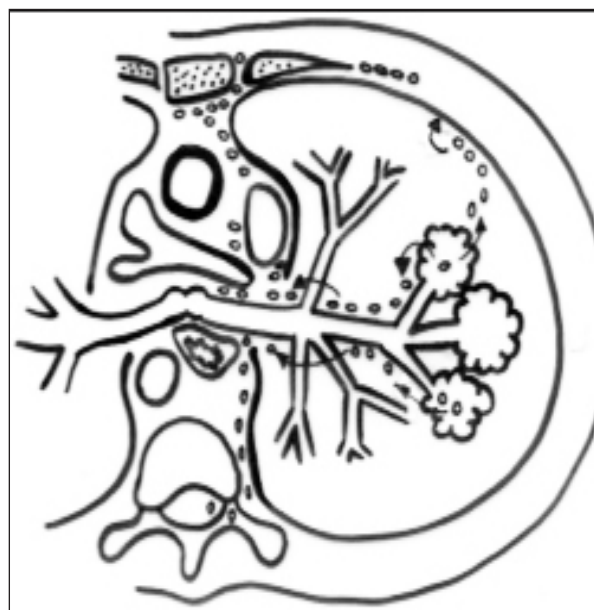


Figure 2. Schéma physiopathologique du pneumomédiastin spontané. Inspiré de ref. 2.

souvent, de type autosomique dominante, mais quelques cas de transmission autosomique récessive ont été décrits (10). Dans 25 % des cas, on observe des mutations spontanées; ce sont les cas sporadiques (9). Enfin, il est décrit des syndromes de Marfan sans mutation génétique retrouvée, ou, à l'inverse, des mutations génétiques propres au syndrome de Marfan sans manifestation clinique observée (8).

Cliniquement, dans le syndrome de Marfan, on observe des manifestations cardio-vasculaires musculo-squelettiques et ophtalmologiques. Ce sont les atteintes cardio-vasculaires qui définissent le pronostic : citons l'ectasie de l'aorte ascendante, la dissection aortique, le prolapsus mitral, ou encore l'insuffisance mitrale. Nous n'avons pas d'information sur la relation avec la persistance du canal artériel chez ces patients. Concernant les atteintes pulmonaires, le pneumothorax spontané est fréquemment rencontré dans le cas du syndrome de Marfan. Parmi les manifestations ophtalmologiques, nous retiendrons la myopie de même que la subluxation du cristallin. Enfin, les manifestations musculo-squelettiques sont toutes les caractéristiques morphotypiques propres au syndrome de Marfan. Ce syndrome n'est pas décrit comme associé aux MICI. Par ailleurs, le PMS n'est pas cité parmi les manifestations classiques du syndrome de Marfan. Néanmoins, la revue systématique de la littérature nous a permis de mettre en évidence un autre cas de patient jeune, présentant un morphotype marfanoïde, et qui aurait développé un PMS compliqué d'un emphysème péricardial (11).

Chez notre patient, le diagnostic de syndrome de Marfan est cliniquement soupçonné sur base d'un morphotype marfanoïde clairement documenté en consultation de génétique et compte tenu de la survenue d'un pneumothorax spontané. Aucune mutation au niveau du gène FBN1 n'est mise en évidence, ce qui est le cas chez un peu moins de 10 % des patients présentant un phénotype classique propre au syndrome de Marfan (9). Aucune anomalie cardiaque ou ophtalmologique n'est actuellement observée, mais la littérature nous apprend qu'elles peuvent apparaître après l'âge de 20 ans. En conséquence, il convient de réaliser chez ces patients au morphotype évocateur d'un syndrome de Marfan, une échographie cardiaque annuelle (12).

CONCLUSION

Nous rapportons l'observation d'un jeune homme souffrant d'une maladie inflammatoire chronique sévère de l'intestin et qui a déve-

loppé un volumineux pneumo-médiastin spontané compliqué d'un emphysème sous-cutané, mais aussi d'un emphysème péricardial et d'un pneumothorax. Ce patient présente une maladie inflammatoire chronique intestinale et, par ailleurs, un morphotype particulier qui évoque une maladie du tissu conjonctif, particulièrement un syndrome de Marfan.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR, et al.— Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006, **12**, 4819-4831.
2. Chalumeau M, Le Clainche L, De Blic J, et al.— Spontaneous pneumomediastinum in children. *Pediatric Pulmonology*, 2001, **31**, 67-75.
3. Panacek EA, Singer AJ, Rutherford WF, et al.— Spontaneous pneumomediastinum : clinical and natural history. *Ann Emerg Med*, 1992, **21**, 1222-1227.
4. Dekel B, Paret G, Barzilay Z, et al.— Spontaneous pneumomediastinum in children : clinical and natural history. *Eur J Pediatr*, 1996, **155**, 695-697.
5. Sandhya P, Keshava SN, Gibikote S, et al.— Pneumorrhachis and pneumomediastinum in connective tissue disease-related interstitial lung disease: case series from a tertiary care teaching hospital in South India. *Rheumatol Int*, 2012, **32**, 1415-1419.
6. Aribas OK, Gormus N, Kiresi DA.— Epidural emphysema associated with primary spontaneous pneumothorax. *Eur J Cardio Thor Surg*, 2001, **20**, 645-646.
7. Judge DP, Dietz HC.— Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005, **366**, 1965.
8. Shi-Min Y, Hua J.— Marfan's syndrome : an overview. *Sao Paulo Med J*, 2010, **128**, 360-366.
9. Wright MJ, Connolly HM.— Genetics, clinical features, and diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. UpToDate – <http://www.uptodate.com> – Consultation du 8 mars 2013.
10. Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam ME, Scholte AJ, et al.— The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. *Hum mutat*, 2010, **31**, E1915.
11. Fujimoto K, Matsunaga R, Watanabe K, et al.— Epidural, mediastinal and subcutaneous emphysema in a patient with suspected forme fruste of Marfan syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2004, **42**, 909-13.
12. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al.— The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, **47**, 476.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J. Deflandre, Service de Gastroentérologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : jacques.deflandre@chrcitadelle.be