

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hépatite sévère avec hypergammaglobulinémie à IgA d'origine non alcoolique

R. ABU SERIEH (1), E. WAIN (2), V. DRION (2), M. VAN SEVEREN (2)

RÉSUMÉ : Ce cas clinique décrit une hépatopathie sévère avec présence d'une hypergammaglobulinémie à IgA. La recherche étiologique a exclu les causes classiques d'hépatopathie et abouti au diagnostic de maladie coeliaque. L'atteinte hépatique a régressé avec le respect d'un régime alimentaire sans gluten. Ce cas illustre l'importance d'une recherche étiologique minutieuse face à une hépatopathie; elle peut parfois aboutir à une solution thérapeutique simple et efficace.

MOTS-CLÉS : *Maladie coeliaque - Malabsorption - Hépatite - Régime sans gluten*

INTRODUCTION

Une altération sévère de la fonction hépatique associant des signes de décompensation (ictère, altération des enzymes hépatiques, troubles des tests de coagulation) et une hypergammaglobulinémie à IgA évoque avant tout une étiologie éthylique; plus rarement, elle est la conséquence d'un état de dénutrition sévère compliquant un syndrome de malabsorption.

La maladie coeliaque (MC) est une maladie inflammatoire du tube digestif caractérisée par un syndrome de malabsorption intestinale déclenché par la présence de gluten dans l'alimentation. Au niveau de la muqueuse du grêle proximal, on note une atrophie villositaire totale ou subtotale, des lésions entérocytaires, une hyperlymphocytose intra-épithéliale, une hypertrophie cryptique et un infiltrat à cellules mononucléées du chorion. La triade classique (diarrhée, amaigrissement et stéatorrhée) ne serait présente que chez 25 % des malades, probablement parce qu'il s'agit de symptômes tardifs dans l'histoire naturelle de cette maladie et les formes latentes ou paucisymptomatiques de la MC seraient les plus fréquentes. Des manifestations ostéo-articulaires, neuromusculaires, génitales et cutanéomuqueuses sont présentes chez la moitié des malades avec un risque non négligeable de complications néoplasiques à long terme, notamment de lymphome de l'intestin grêle.

SEVERE HEPATITIS WITH HYPOGAMMAGLOBULINAEMIA IGA OF NON-ALCOHOLIC ORIGIN

SUMMARY : This clinical case describes a severe liver insufficiency associated with an IgA hypergammaglobulinaemia. The search for an etiology excluded all classical causes of hepatopathy and led to the diagnosis of celiac disease. Liver impairment improved with a gluten-free diet. This observation emphasizes the need for a careful etiological diagnosis of any hepatopathy; this may result in the discovery of a potentially reversible cause amenable to a simple therapeutic strategy.

KEYWORDS : *Celiac disease - Malabsorption - Hepatitis - Gluten-free diet*

Ce cas clinique décrit une hépatopathie associée à une hypergammaglobulinémie à IgA chez un patient dont le diagnostic final sera une MC. Une altération des tests hépatiques est fréquemment observée en clinique et le diagnostic différentiel à la recherche d'une cause spécifique, potentiellement curable, est essentiel.

OBSERVATION CLINIQUE

Un patient caucasien de 62 ans, vivant seul, est amené par sa famille pour altération sévère de l'état général avec amaigrissement (6 kg en 6 mois), inappétence, diarrhée persistant depuis plus de 2 mois et gêne abdominale.

Il a interrompu toute médication depuis plus de 8 semaines, en particulier le Sintrom®, qu'il recevait depuis 2 ans comme traitement d'une maladie thromboembolique pulmonaire, et la cordarone.

À l'examen clinique d'admission, le patient est cachectique, ictérique avec discrets œdèmes périphériques, apyrétique, non dyspnéique. L'abdomen est un peu tendu, plutôt hypersensible; il existe une volumineuse hernie inguinale droite avec hydrocèle droit réductible.

Le scanner abdominal avec injection intraveineuse de produit de contraste demandé par le chirurgien objective cette volumineuse hernie sans signe d'occlusion; le foie paraît très nettement hypodense, évoquant une stéatose sévère.

Le patient est référé pour mise au point d'une altération des tests hépatiques.

La biologie montre, en effet, une bilirubinémie totale à 4,7 mg/dl (VN : 0,2 à 1,3) avec une

(1) Assistant, Service de Gastroentérologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Assistant, Service de Gastroentérologie, CHR Verviers, Belgique.

TABLEAU I. CAUSES D'UNE AUGMENTATION POLYCLONALE DES IgA

- Atteinte hépatique : cirrhose éthylique
- Maladie infectieuse : tuberculose
- Vascularites nécrosantes
- Atteintes digestives: maladie cœliaque, colite inflammatoire
- Cancers : ORL, bronchique et digestif

fraction directe à 3,8 mg/dl (0 à 0,4), associée à une cytolysé hépatique (TGO=TGP= 111 UI/l (VN 11 à 46 et 13 à 69, respectivement) et à une légère cholestase : PAL à 337 UI/l (VN : 38 à 126) et gamma-GT à 330 UI/l (VN : 12 à 58). L'INR est > 6,2 (VN : 0,8 à 1,2) et le temps de prothrombine est à < 6,5 % (VN : >70 %). Le taux de fibrinogène et des d-dimères est normal, excluant une coagulation intravasculaire disséminée. La fonction rénale est normale. La protéinémie est basse à 53 g/l avec une fraction d'albumine abaissée à 44 % (VN : > 55 %) et une hypergammaglobulinémie à 28,6 % (VN : 11,1 à 18,8 %) avec petit pic monoclonal en IgG Kappa, mais surtout Ig A élevée à 6,57 g/l (VN : 1,01 à 4,8). Il n'y a pas de protéinurie et l'éthanolémie s'avère nulle.

La gravité de l'atteinte de la fonction hépatique, associée à l'effondrement des tests de coagulation et à une hypergammaglobulinémie essentiellement à Ig A, a fait d'abord évoquer le diagnostic d'hépatite alcoolique sévère (voire de cirrhose éthylique). Le score de Maddrey est d'ailleurs revenu pathologique, supérieur à 32, nous amenant à débiter une corticothérapie en plus d'une correction de la coagulation par transfusion de facteurs de coagulation et de vitamine K. Une étiologie virale avait été rapidement exclue par l'absence d'hypergammaglobulinémie à Ig G et par contrôle des sérologies virales (Ag HBS (-); ac anti-hépatite C(-)). Une origine métabolique n'était pas retenue non plus (pas d'augmentation de la ferritine, céruloplasmine normale). Les auto-anticorps étaient négatifs [facteur anti-nucléaire (-), anticorps antimitochondries(-), antimuscles lisses(-)], n'allant pas dans le sens d'une hépatite auto-immune. L'anamnèse n'a révélé aucune cause toxique médicamenteuse, notamment pas de notion de prise de paracétamol.

Cependant, le patient disait ne consommer aucun alcool. L'anamnèse de sa famille et une inspection de son domicile confirmaient ses dires.

Face à l'anomalie biologique, le diagnostic différentiel des hypergammaglobulinémies polyclonales à Ig A a été revu (Tableau I). Très



Figure 1. Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans la maladie cœliaque

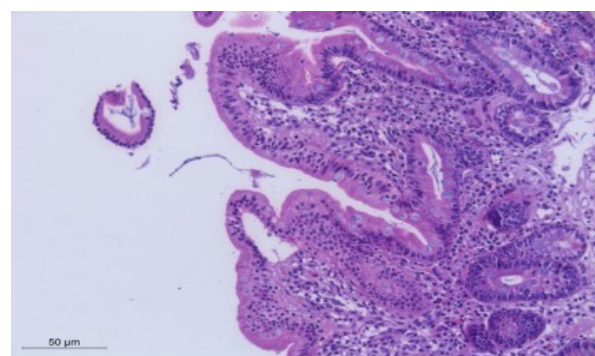


Figure 2. Atrophie villositaire subtotale de la muqueuse duodénale (stade 3a de la classification de March)

rapidement, l'hypothèse la plus vraisemblable était celle d'une maladie cœliaque (MC) responsable de la diarrhée chronique avec absence de remontée du taux de prothrombine après 2 mois d'arrêt du Sintrom® (situation aggravée par la malnutrition).

La sérologie anti-gluten revint très pathologique : anticorps antigliadine IgA à 199 g/l (N < 22); anti-transglutaminase IgA g/l à 151 (N < 18). La gastroscopie ne montrait pas de varices œsophagiennes, mais bien un aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale (Figure 1). L'histologie (Figure 2) objectivera une atrophie villositaire sévère. L'immunohistologie montrera une hyperlymphocytose T intraépithéliale > à 40 %, confirmant définitivement le diagnostic d'intolérance au gluten.

HYPERGAMMAGLOBULINÉMIE À IGA DANS L'HÉPATITE ALCOOLIQUE ET LA MALADIE CŒLIAQUE

Pour expliquer cette hypergammaglobulinémie dans les hépatopathies alcooliques, deux hypothèses sont proposées qui ne s'excluent pas nécessairement (1). La première se fonde sur la mise en évidence d'une élévation du taux d'anticorps dirigés contre les bactéries diges-

tives : les lymphocytes seraient stimulés par des antigènes bactériens normalement filtrés par le foie (intervention des cellules de Küpffer). La seconde hypothèse évoque un état d'hyperactivation, autrement dit d'emballement, de la réponse immunitaire. Cette hypothèse est basée sur l'observation d'une augmentation des taux d'anticorps immunisant contre la rougeole et la rubéole chez les patients cirrhotiques par rapport à une population contrôle. On a noté aussi, chez ces patients cirrhotiques, une augmentation de la réponse immunologique à différentes vaccinations.

Dans la MC (2), chez les individus de génotype HLA-DQ2/DQ8, la présentation de la gliadine (désaminée par la transglutaminase tissulaire) par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T CD4+ spécifiques entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interféron gamma, et l'activation de lymphocytes B produisant des anticorps, en particulier des Ig A.

LE FOIE ET LA MALADIE CÉLIAQUE

On peut classer les atteintes hépatobiliaires de la maladie cœliaque (MC) en trois groupes : 1) l'hépatite cœliaque, 2) les hépatopathies auto-immunes associées à la MC, 3) les autres hépatopathies (3).

Décrite pour la première fois dans les années 70 (4), l'hépatite cœliaque expliquerait l'augmentation des transaminases (souvent < à 5 x la norme mais parfois > à 10 x) observée chez plus de 30 % des patients cœliaques (5). Inversement, la MC serait à l'origine de près de 9 % des hypertransaminasémies autrement inexplicables. Cette hépatite cœliaque «cryptogénétique» est définie par : 1) l'absence d'autre cause d'hépatopathie, 2) un aspect d'hépatite aspécifique à la biopsie caractérisée par une inflammation portale et sinusoidale modérée avec augmentation du nombre de cellules de Küpffer et infiltrat polymorphe, associée parfois à une cholestase et, plus rarement, à une stéatose, 3) une réversibilité sous régime sans gluten.

Le mécanisme lésionnel serait multifactoriel, impliquant l'augmentation de la perméabilité intestinale aux toxines présentes dans la circulation portale ainsi que les anticorps anti-transglutaminases présents dans le foie (6). Il est important de noter que des formes graves d'hépatite cœliaque ont été décrites : cirrhoses, insuffisance hépatique aiguë (7).

Au début des années 90, plusieurs études ont mis en évidence l'association entre la MC et diverses hépatopathies auto-immunes. La cirrhose biliaire primitive (CBP) serait 20 fois plus fréquente chez les patients cœliaques comparés à des témoins (8). La CBP serait favorisée par une perméabilité intestinale accrue due à la maladie cœliaque qui entraînerait l'exposition du foie à des stimulateurs antigéniques potentiels dont certains antigènes microbiens (6). Il faut noter que la CBP associée à la maladie cœliaque ne régresse pas sous régime sans gluten.

L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Plusieurs études (9, 10) ont rapporté des prévalences de près de 2 % d'hépatite chronique compatible avec une hépatite auto-immune en histologie chez des patients atteints de MC. La MC et l'hépatite auto-immune sont associées avec des génotypes HLA de classe II spécifiques (DQ2 pour la MC; DR3/DR4/DR52 pour l'hépatite auto-immune) qui peuvent se trouver combinés (haplotypes) avec une fréquence plus ou moins grande, en particulier chez les sujets Caucasiens. Ceci pourrait expliquer certaines associations entre les deux maladies (6).

L'association entre la MC et la cholangite sclérosante primitive est moins bien établie (11). Quelques cas de cholangite auto-immune associés à la MC ont été rapportés (12). Ces observations devraient être confirmées dans des études plus larges.

D'autres hépatopathies peuvent encore être associées à la MC. L'association avec les hépatites virales B et C serait fortuite, mais il faut noter que la présence d'une MC asymptomatique est à rechercher chez les patients atteints d'hépatite virale avant de les traiter par l'interféron qui peut aggraver les manifestations de la MC (13).

De plus, il faut relever que la résistance aux vaccins contre les hépatites virales s'élève à plus de 60 % chez les patients atteints de MC; l'altération de la réponse vaccinale pourrait être liée au génotype HLA-DQ2 (14).

L'association d'une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) avec la MC serait fortuite. Elle est cependant rapportée avec une fréquence de 3 % par certains auteurs (15). Mais il semble plausible qu'une stéatose hépatique puisse se développer chez les patients cœliaques particulièrement dénutris et carencés : comme dans

TABLEAU II. AMÉLIORATION DES TESTS HÉPATIQUES SOUS RÉGIME SANS GLUTEN

Paramètres biologiques (normes)	Bilirubine totale (0,2-1,3 mg%)	TGO (11-46 mU/ml)	TGP (13-69 mU/ml)	PAL (38-126 mU/ml)	Gamma-GT (12-58 mU/ml)	LDH (313-670 mU/ml)	TP (70-130 %)
07/12/2011	4,7	111	111	337	330	878	< 6,5
—>10/12/2011	8,5	154	109	258	319	832	40
05/01/2012	1,6	59	93	195	296	528	63

le kwashiorkor, un déficit de la synthèse hépatique des lipoprotéines pourrait être en cause.

EVOLUTION DU PATIENT

Sous régime sans gluten (et après correction de la coagulation par administration intraveineuse de facteurs de coagulation et de vitamine K), une amélioration rapide de l'état général et des tests hépatiques a été constatée (Tableau II).

Le patient a quitté le service après plus de 6 semaines d'hospitalisation avec un régime spécifique et des suppléments vitaminiques (vitamine D, acide folique). Un suivi a été prévu quelques semaines plus tard pour contrôler la biologie hépatique et la sérologie cœliaque, revoir l'aspect échographique de son foie et détecter une éventuelle fibrose par fibroscan.

CONCLUSION

Nous décrivons le cas d'un patient ayant présenté une altération de la fonction hépatique avec une hypergammaglobulinémie à IgA, secondaire à la présence de la maladie cœliaque. Un régime sans gluten a permis d'améliorer l'hépatopathie et ce régime doit être poursuivi à vie. Un suivi en consultation en gastro-entérologie a également été recommandé pour dépister les complications, de type lymphome, ostéoporose,...

BIBLIOGRAPHIE

1. Stobo J.— Cirrhosis and hypergammaglobulinemia. *Dig Dis Sci*, 1979, **24**, 737-740.
2. Green Ph, Cellier C.— Celiac disease. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1731-1743.
3. Neuzillet C, Valérie Paradis V, Valla D.— Le foie dans la maladie cœliaque. *Hépatogastro Onco Digest*, 2012, **19** (2), 94-104.
4. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al.— Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet*, 1977, **2**, 270-272.
5. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G et al.— Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests : is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol*, 2005, **100**, 2472-2477.
6. Rubio-Tapia A, Murray JA.— The liver in celiac disease. *Hepatology*, 2007, **46**, 1650-1658.
7. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al.— Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*, 2002, **122**, 881-888.
8. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al.— Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut*, 1999, **44**, 736-738.
9. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, et al.— Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*, 1990, **25**, 656-662.
10. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al.— Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, **11**, 283-288.
11. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al.— Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol*, 2002, **97**, 2609-2613.
12. Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ et al.— Celiac disease-associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2002, **97**, 3196-3198.
13. Volta U.— Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009, **36**, 62-70.
14. Noh KW, Poland GA, Murray JA.— Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2003, **98**, 2289-2292.
15. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, et al.— Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 2004, **36**, 333-336.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Abu Serieh Rami, Service de Gastroentérologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : rami338@hotmail.com