



Maladie coeliaque de l'adulte

Pr Christophe CELLIER

**Hôpital Européen Georges Pompidou
Faculté Paris V INSERM EMI 02-12 - Paris**

Paris 2007

Maladie coeliaque

- **Collaborations**

N Cerf- Bensussan (INSERM EMI 02-12)

N Brousse (anatomopathologie Necker)

J Schmitz (Gastro-entérologie pédiatrique)

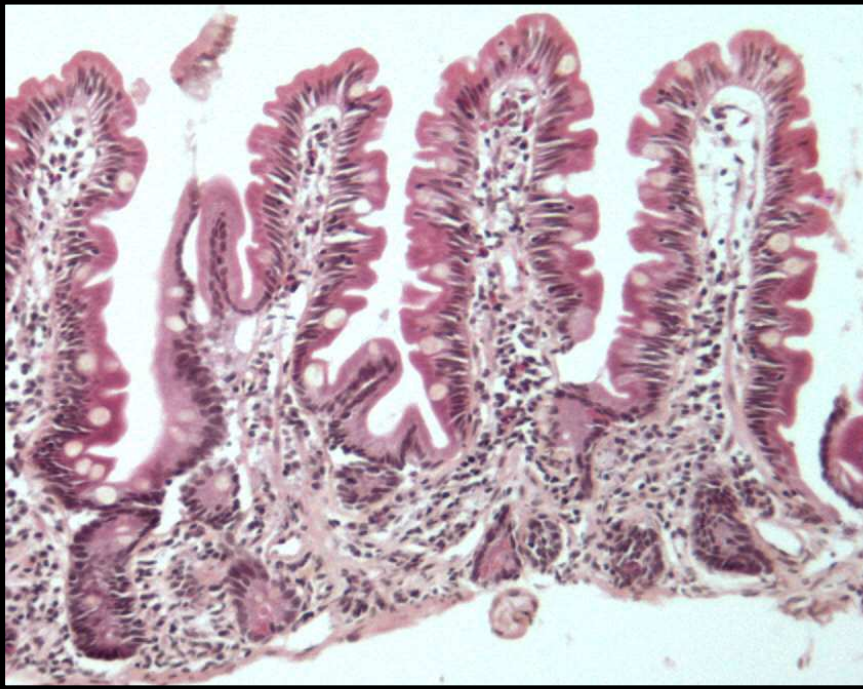
E McIntyre (Hématobiologie Necker)

O Hermine (Hématologie Necker)

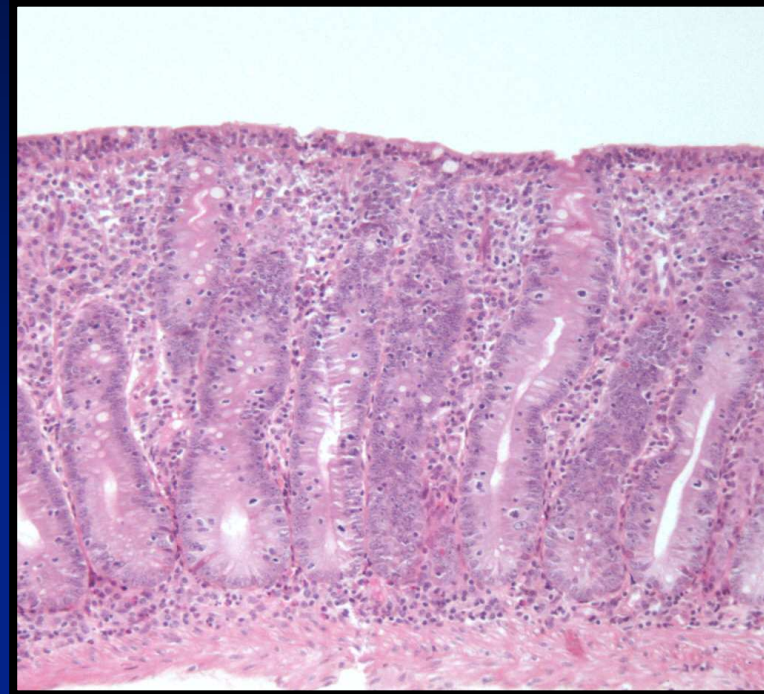
**Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie
Coeliaque (GERMC)**

www.maladiecoeliaque.com

Maladie coeliaque



Intestin grêle normal



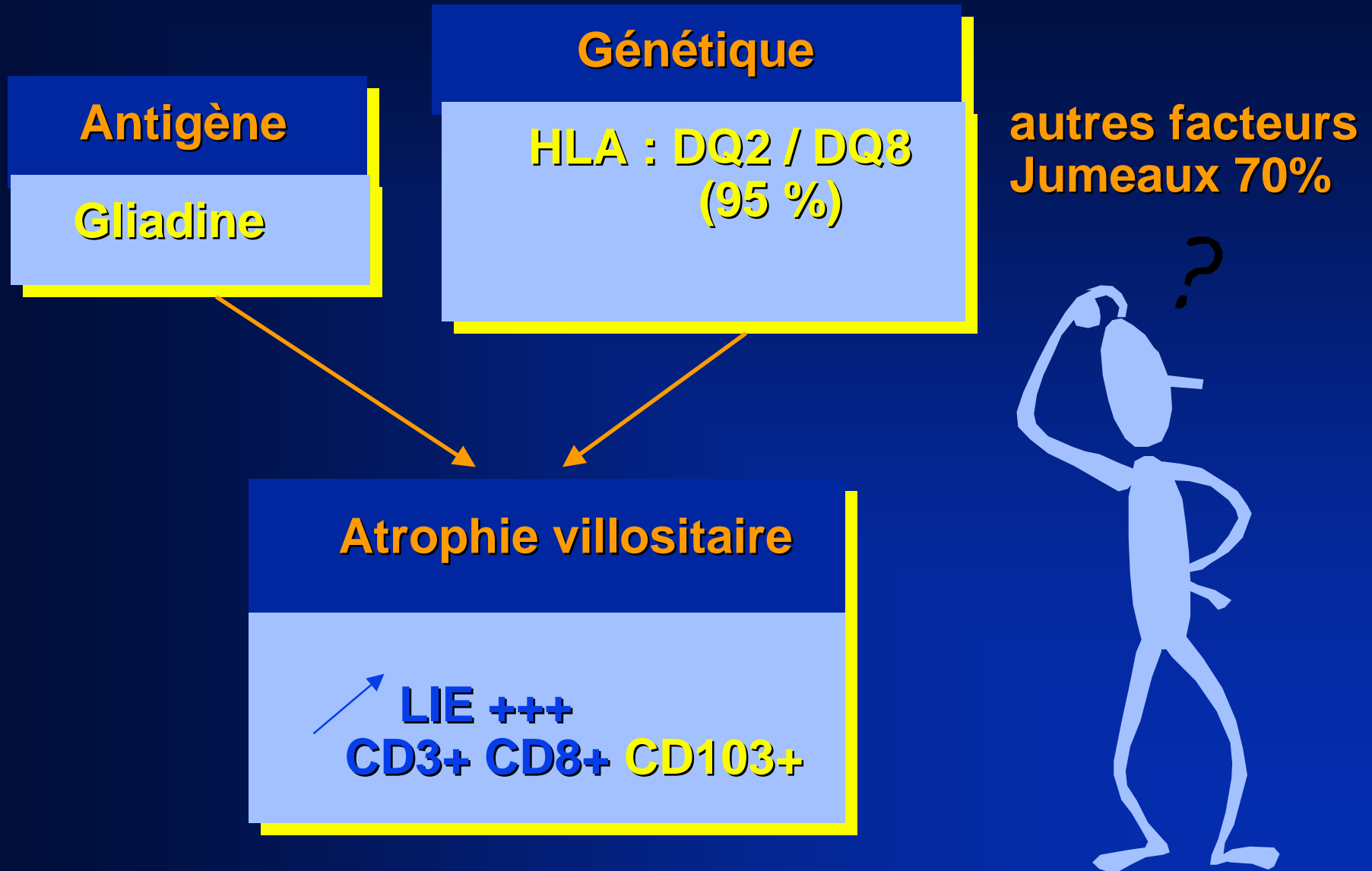
Maladie coeliaque

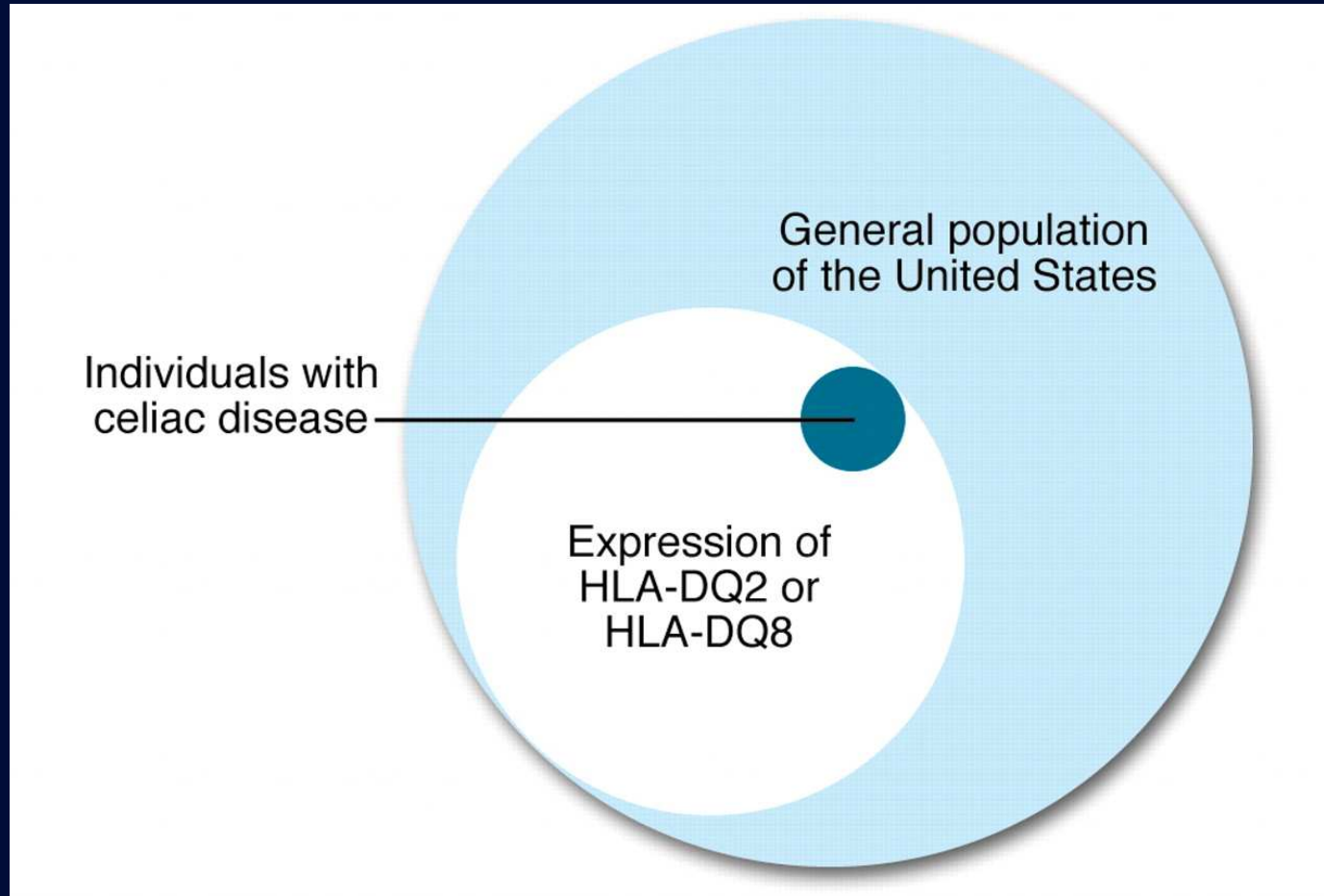
- atrophie villositaire
- augmentation des LIE
- hyperplasie cryptique

Maladie coeliaque de l'adulte

- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Diagnostic
- Régime sans gluten
- Complications

Maladie coeliaque: physiopathogénie





Autres gènes candidats

Chromosomes 2,3,4,5,6,9,11,18 et 19

Myosin IXB, ICAM

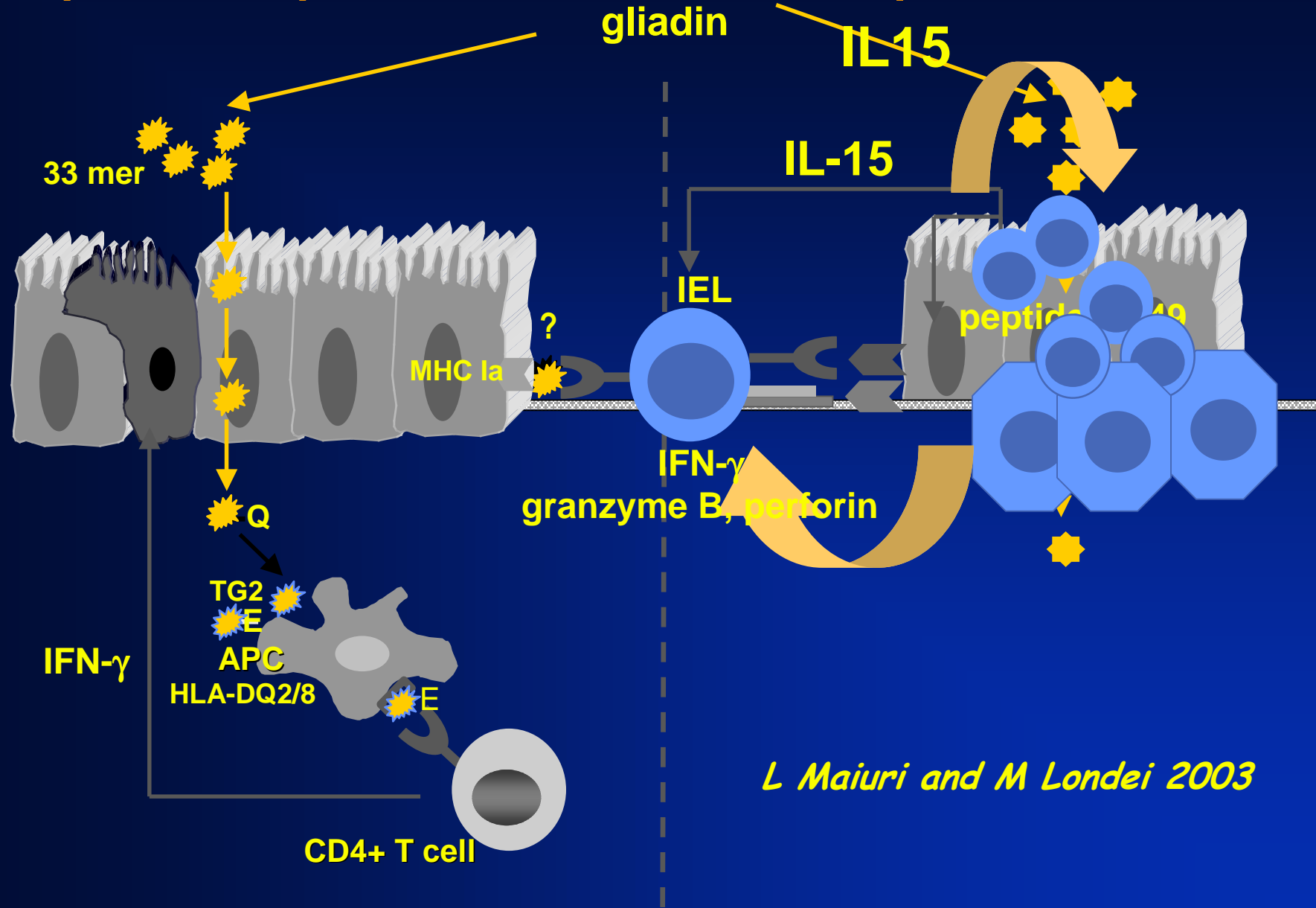
Facteurs exogènes

rotavirus, adénovirus, Candida Albicans

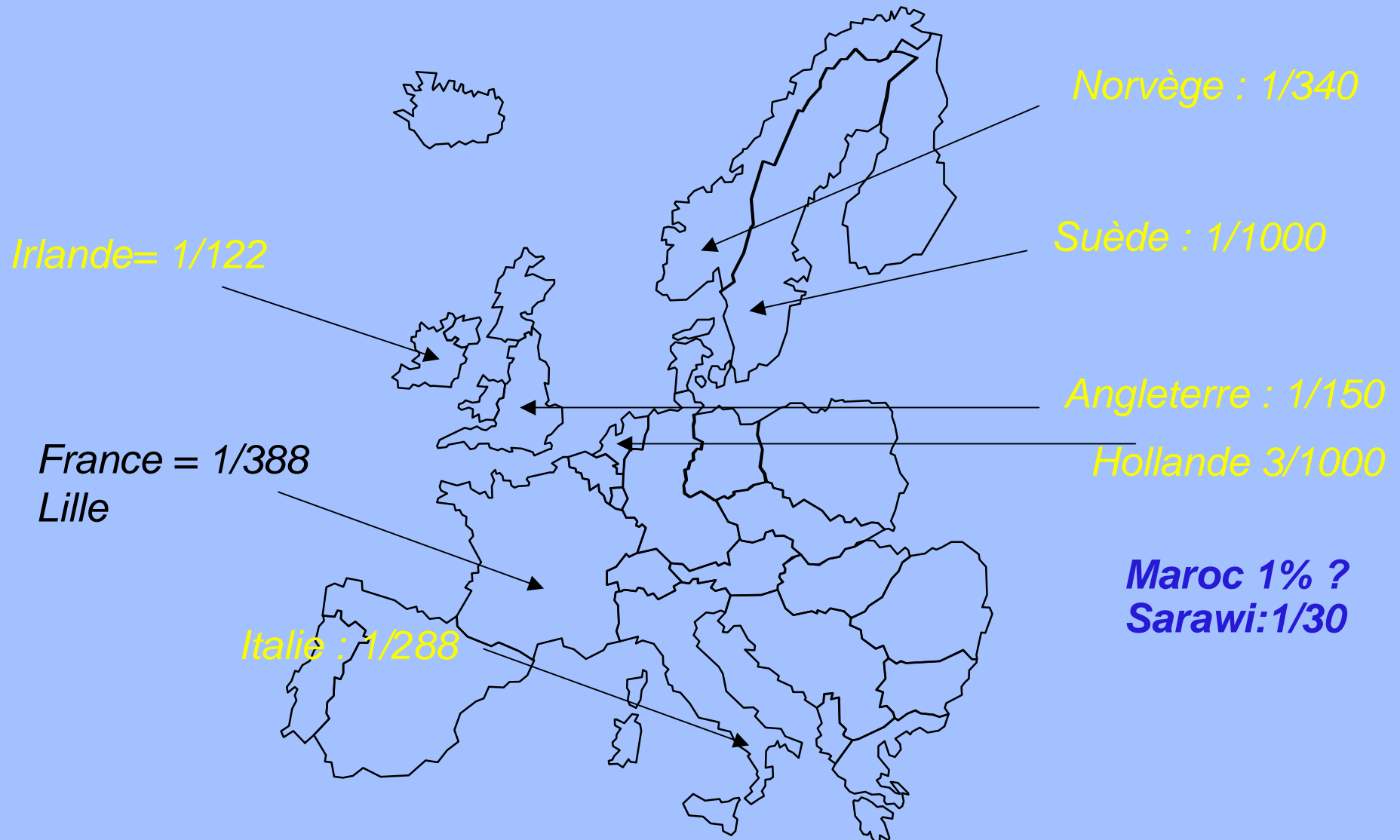
allaitement maternel

Réponse adaptative

Réponse innée



Prévalence de la maladie coeliaque en Europe et USA: 1%



Maladie Coeliaque 1990
formes classiques
10 - 20%

Diarrhée
Douleur abdominale
Malabsorption

Maladie Coeliaque 2000: 1/100

Formes frustes ou asymptomatiques: >80%

Anémie

Diabète

Osteopénie

Hépatopathie

Apparentés

Intestin irritable

Maladies auto-immunes

Cardiomyopathie

Lymphome

> 150000 France

> 2 millions Europe

> 2 millions USA

Troubles neurologiques

Troubles reproduction

early onset osteoporosis

irritable bowel syndrome

vitamin deficiencies

weight loss

abdominal pain

constipation

gas

bloating

weakness

fatigue

diarrhea

unexplained anemia

THE FACE OF CELIAC DISEASE

A Campaign by the Celiac Disease Foundation

Maladie coeliaque: clinique

- **Forme classique 10 - 20%**

diarrhée

amaigrissement

douleurs abdominales

signes biologiques de malabsorption

fer, ca, mg, vit A,D,E,K, folates, B12

Maladie coeliaque: y penser!

- Formes atypiques ou frustes > 80%
anémie (fer, folates, B12)
hypertransaminasémie - hépatopathie sévère
aphtes récidivants
symptômes mimant des troubles fonctionnels intestinaux
obésité: 30% des MC adultes (USA)
20% > 60 ans

Wahnschaffe et al, Gastroenterology 2001
Sanders et al, Lancet 2001

Maladie coeliaque: y penser!

- Formes atypiques ou frustes > 80%
neurologie: **ataxie, épilepsie, migraine**
rhumatologie: **polyarthralgie / ostéoporose**
reproduction: **stérilité / aménorrhée**
avortements / hypotrophie fœtale
cœur: **cardiomyopathie dilatée idiopathique**

Formes silencieuses. Populations à haut risque

- **Apparentées de MC : 10 - 20 %**
- **Diabète ID : 5 - 10 %**
- **Maladies auto-immunes: 5 - 30%**

Diagnostic de maladie coeliaque

1 - Biopsies intestinales

atrophie villositaire / LIE

2 - Anticorps : - antiendomysium +++ (Ig A)

- antigliadine (Ig A/ G)

- anti-transglutaminase

3 - Amélioration clinique et histologique après RSG

4- HLA DQ2/8: VPN 99%

Anticorps et maladie coeliaque

Quels anticorps ?

Anticorps anti-endomysium

sensibilité > 90 %

spécificité > 95 %

- Faux-négatifs

déficit en IgA (2- 3 %)

laboratoire

- Intérêt

diagnostic

suivi du RSG

Anticorps et maladie coeliaque

Quels anticorps ?

- **Anticorps antigliadine Ig A et IgG**
 - sensibilité : 70 % - 90 %
 - spécificité : 70 % - 90 %
- **Anticorps antiréticuline: non**
- **Anticorps antitransglutaminase: oui**
 - ELISA
 - Test au doigt

Anti-transglutaminase: le meilleur

	MC	Contrôles
Dieterich et al 1998	98 %	5 %
Sulkanen 1998	95 %	6 %
Biagi 1999	95 %	10 %
Sardy 1999	98 %	2 %
Vitoria 1999	100 %	6 %

Diagnostic et bilan de MC

Examens complémentaires

Biologie simple

- NFS, fer sérique, CSS
- EPP, Ca, Mg
- TP, BHC
- vit B12 (carence fréquente)
- Bilan phosphocalcique complexe (ostéopénie)

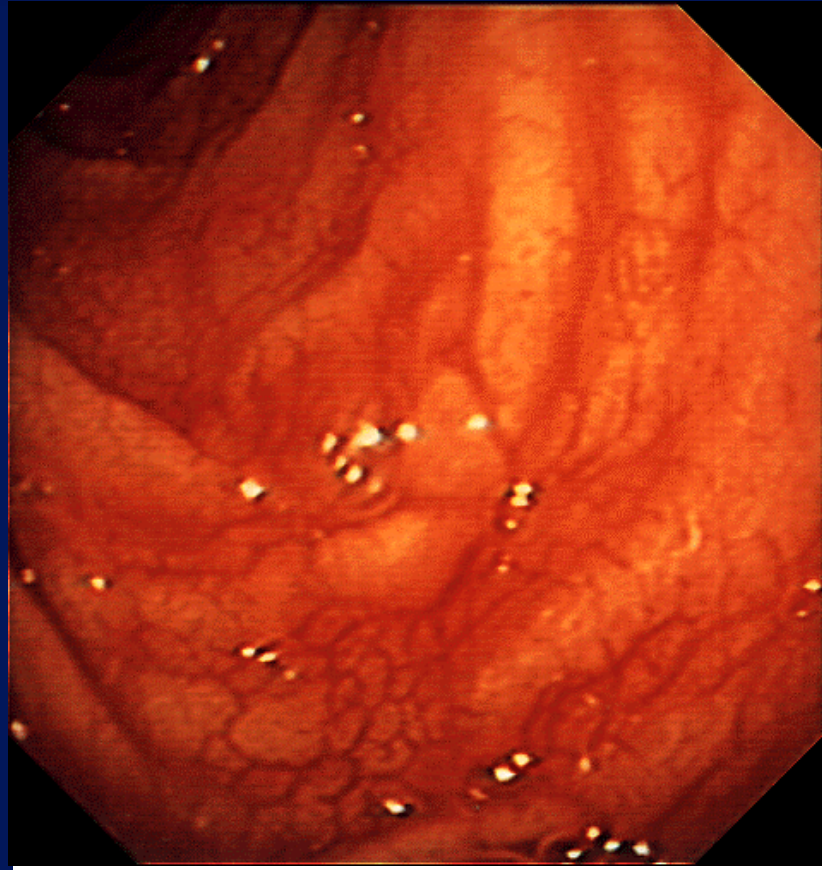
Diagnostic et bilan de MC

Examens complémentaires

- **D- xylose: non**
- **Stéatorhée: non**
- **transit du grêle: non**

ENDOSCOPIE

Aspect anormal 2/3 cas



The Capsule Endoscope



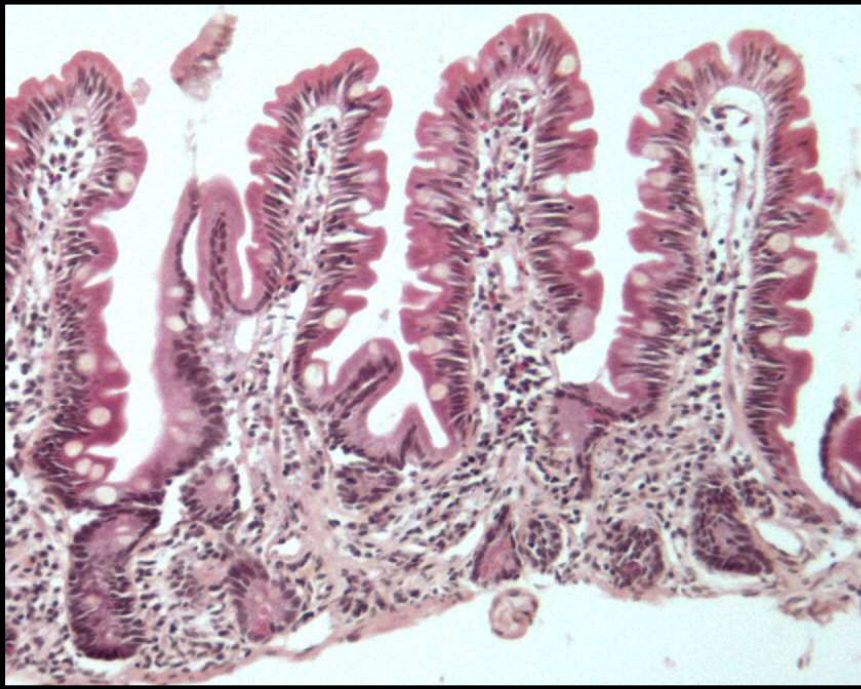
PillCam™ SB



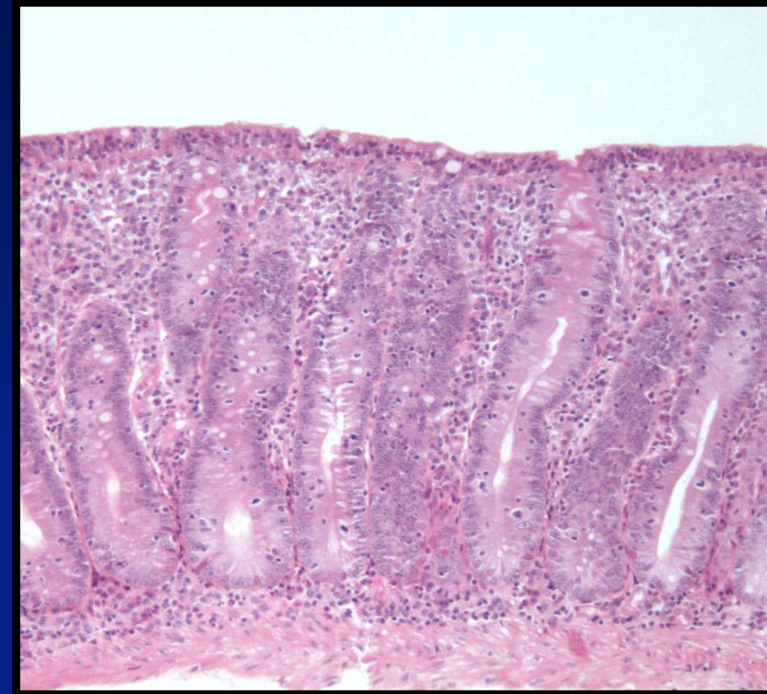
PillCam™ ESO

PillCam™ COLO

HISTOLOGIE INDISPENSABLE



Intestin grêle normal

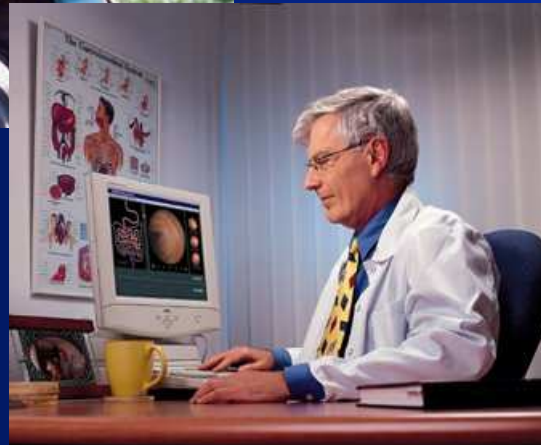


Maladie cœliaque

- atrophie villositaire
- augmentation des LIE
- hyperplasie cryptique

Videocapsule enteroscopy

Visualisation of all the small bowel
Non invasive, but no biopsy



ENDOSCOPIE

Aspect anormal 2/3 cas



Maladie coeliaque: traitement

Régime sans gluten

- blé, seigle, orge (avoine: OK)
- coût (prise en charge 45 Euros/mois)
- observance < 50%
- diététicienne
- AFDIAG (www.afdiag.org)
- Internet
(www.maladiecoeliaque.com)

Cinétique des anticorps au cours de la maladie cœliaque

Régime sans gluten	1 mois	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
Ac EM IgA	100 %	43 %	17 %	10 %	0 %
Ac AG IgA	100 %	43 %	17 %	10 %	0 %

Anticorps sériques et suivi du régime sans gluten

MCA n = 95 RSG > 1an	RSG strict 42%	Erreurs modérées 28%	Erreurs importantes 30%
AEM	2,5%	37%	86%
AC anti-TtG	3%	31%	77%

Vahedi et al, DDW 2000

Maladie coeliaque: Complications

Régime sans gluten non suivi

- **Ostéopénie**
- **Maladies auto-immunes**
- **Tumeurs**

adénocarcinome

lymphome invasif

sprue réfractaire

Ostéopénie et MC

Ostéopénie (ostéodensitométrie): > 50 %

MC symptomatique et asymptomatique

Risque fracturaire faible (bras, jambe)

Régression partielle sous RSG

Intérêt dépistage précoce ?

Argument de motivation pour le RSG

Mautalenen et al, Am J Gastroenterol 1997

Bai et al, Aliment Pharmacol Ther 1997

Cellier et al, Lancet 2000

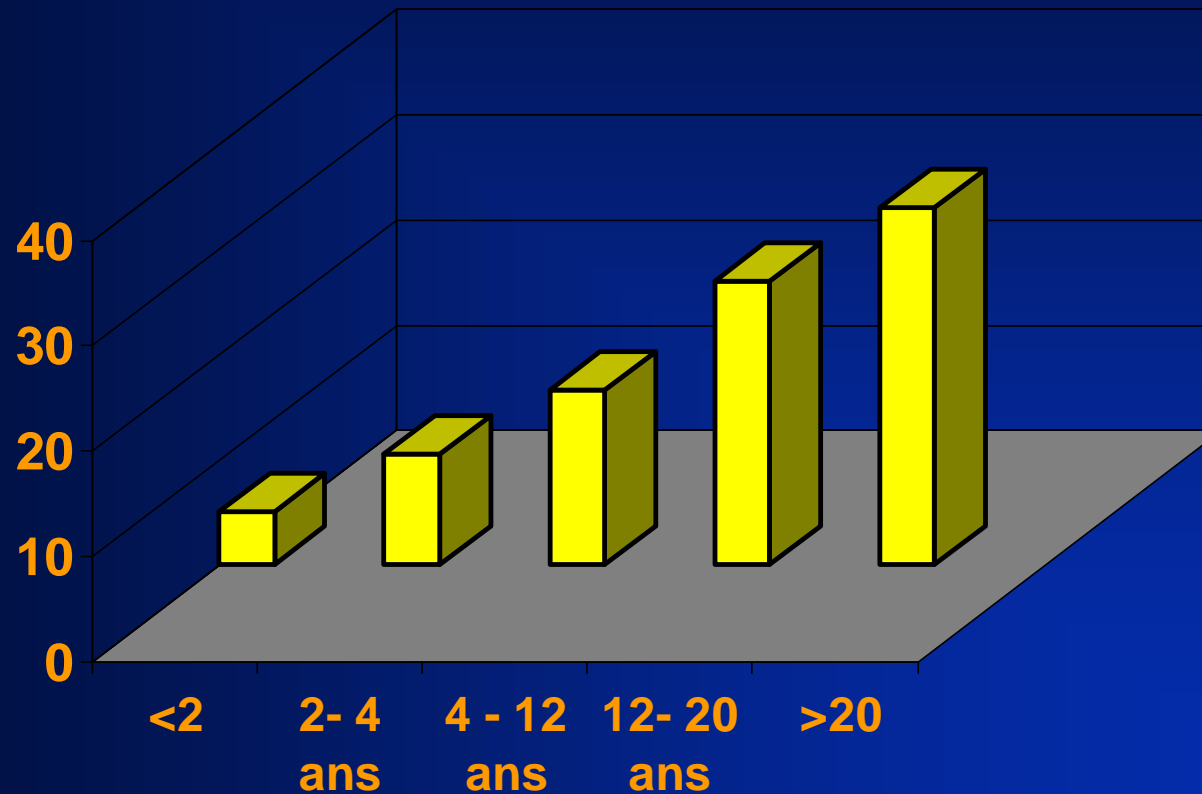
Maladies auto-immunes associées à la MC

- DID
- Thyroïdite auto-immune
- Hépatite auto-immune
- CBP
- Arthrite juvénile
- Sjögren
- Macroamylasémie
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique
- Urticaire auto-immun
- Ataxie sensible au gluten
- Alopécie
- Dermatite herpétiforme*

** sensible au RSG*



Prévention des maladies auto-immunes ?



Ventura et al, Gastroenterology 1999

Lymphome et maladie coeliaque

- Lymphome T : EATL (jéjunal)
- Adulte: > 50 ans
- Phénotype majoritaire: CD3+ CD8- CD103+
- Phénotype minoritaire: CD3+ CD8+ CD56+
- Origine intraépithéliale : CD103+

Brousse et al, Lancet 1989

Lymphome et MC effet protecteur dU RSG ?

	MC	lymphome	Risque relatif
RSG +	102	2	20
RSG -	108	7	80

Holmes et al, Gut 1989

Lymphome et maladie coeliaque connue

- Résistance au RSG
- Amaigrissement
- Fièvre
- Douleurs abdominales
- Rash cutané
- hyperéosinophilie

Lymphome révélateur de maladie coeliaque

- **Présentation chirurgicale**
 - syndrome occlusif**
 - hémorragie**
 - perforation**
- **Diagnostic postopératoire: lymphome T**
- **Maladie coeliaque?**
 - atrophie villositaire (zone non tumorale)**
 - anticorps sériques (AEM, AAG)**

Lymphome invasif et maladie coeliaque

- **Survie: 10 - 20 % à 5 ans**
état général
stade avancé
phénotype T
- **Traitement**
chimiothérapie: laquelle ?
chirurgie: complications

Sprue réfractaire

Atrophie villositaire résistante à un RSG strict

- **Histologie : atrophie villositaire = MC**

Trier JS., New Engl J Med 1991

Anomalies phénotypiques

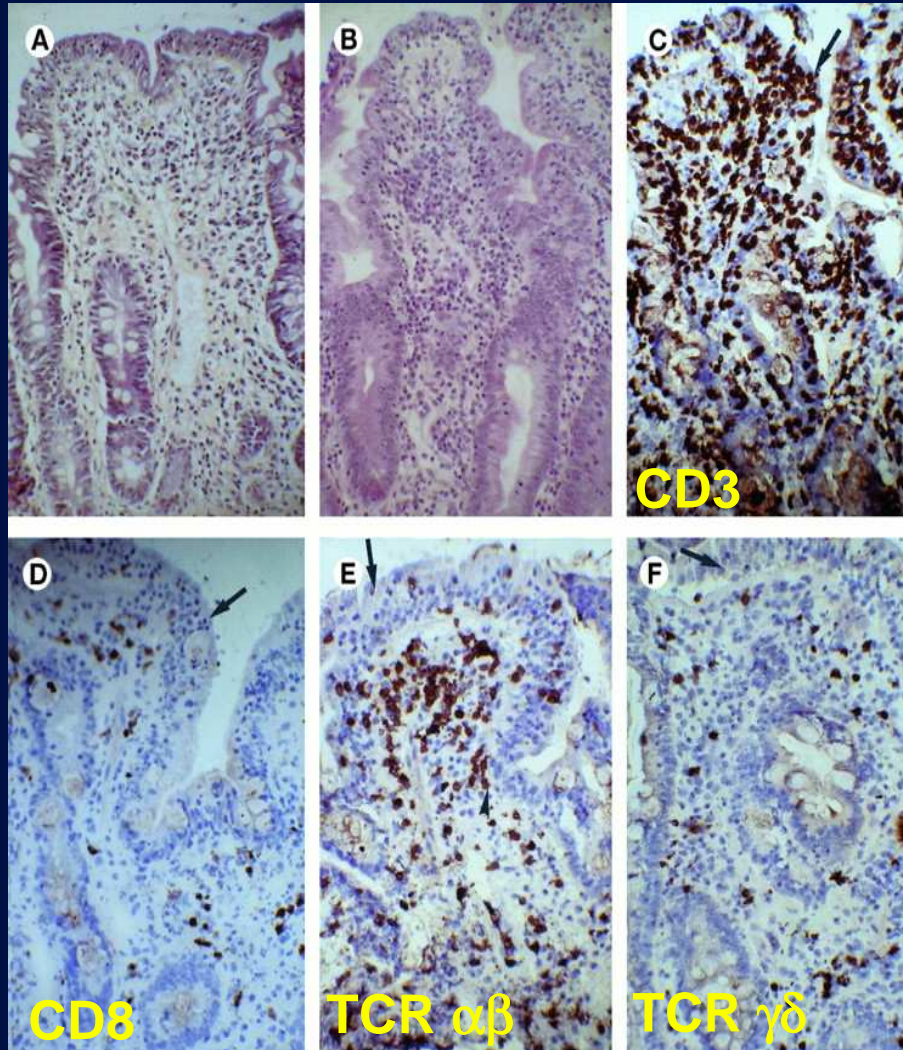
- **Phénotype anormal des LIE : CD3+ CD8-
CD103+**
- **Réarrangement clonal du TCR γ**
- **Pas de lymphome invasif**

Cellier et al, Gastroenterology 1998

Carbonnel et al, Blood 1998

Badgi et al, Blood 1999

Sprue réfractaire : phénotype aberrant des LIE



Sprue réfractaire : étude multicentrique (n 70)

Associations morbides

- jéjunite ulcéreuse 50%
- cavitation mésentérique 30%
- hyposplénisme 30%
- colite microscopique 40%

FUJINON

08/02/2007

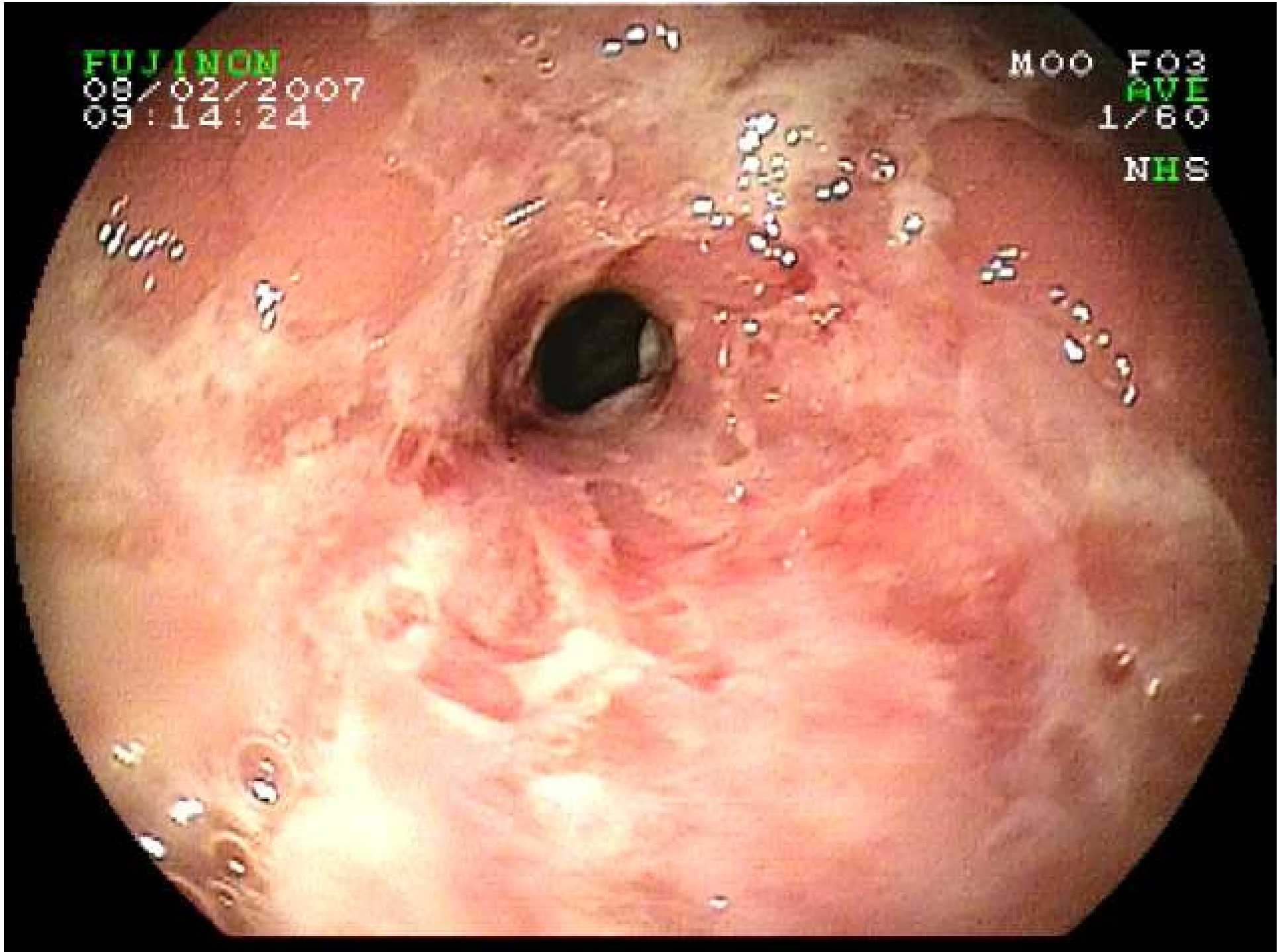
09:14:24

MOO FO3

AVE

1/60

NHS



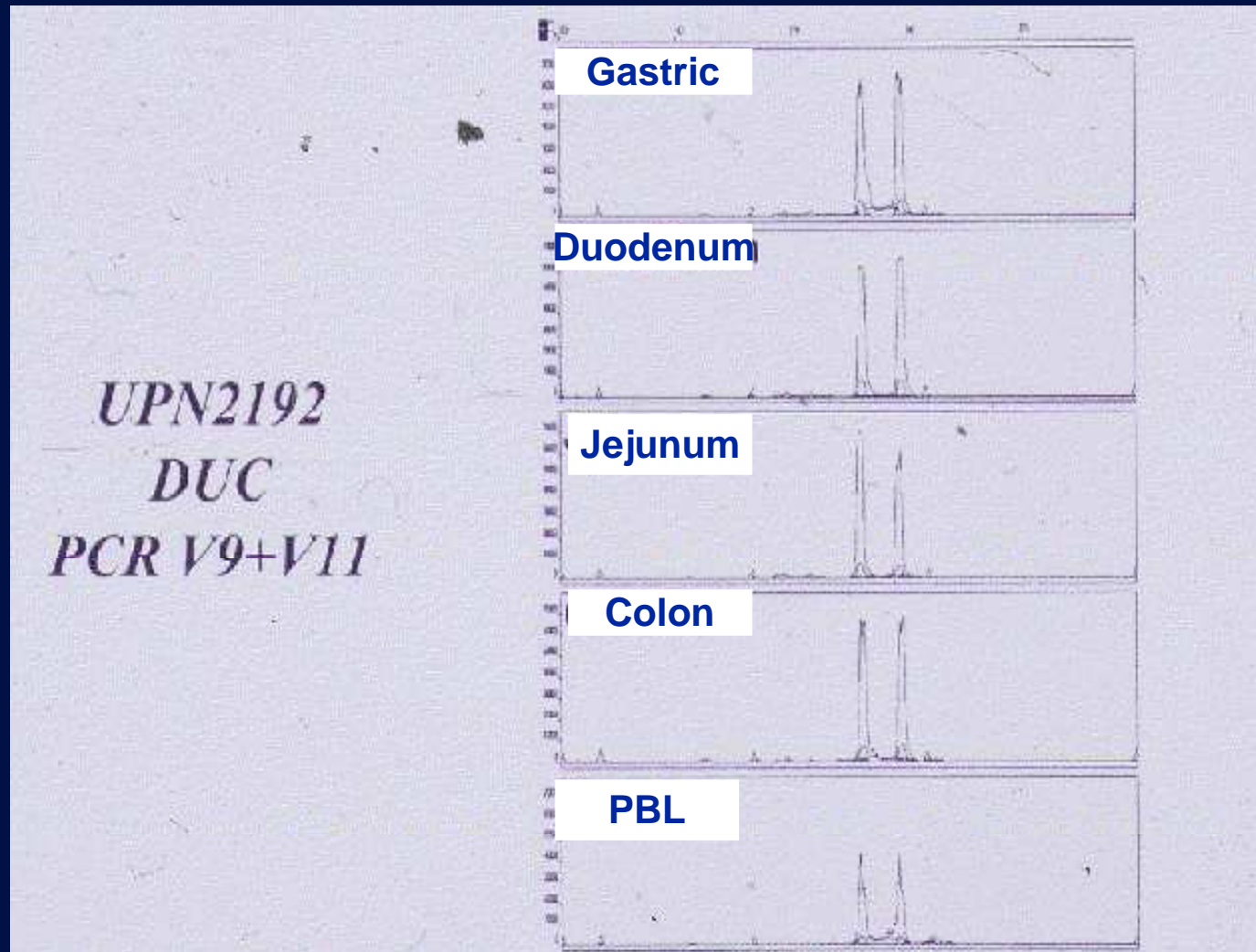
Sprue réfractaire

Extension de la population clonale

- **estomac (75 %)**
- **côlon (66 %)**
- **sang (33 %)**
- **peau (n = 3)**
- **poumon (n=1)**

Verkarre et al, Gut 2003

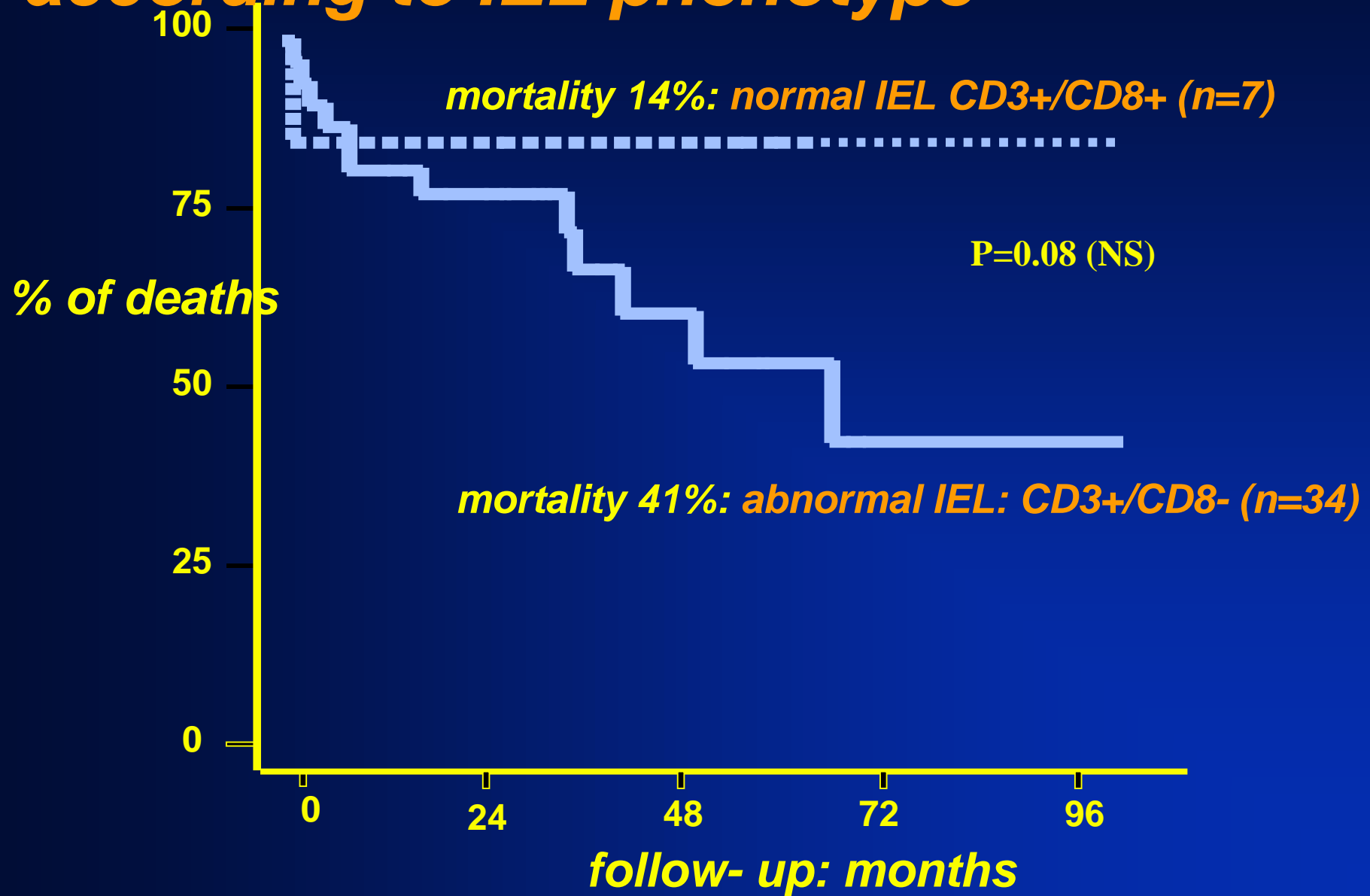
Extension de la population monoclonale



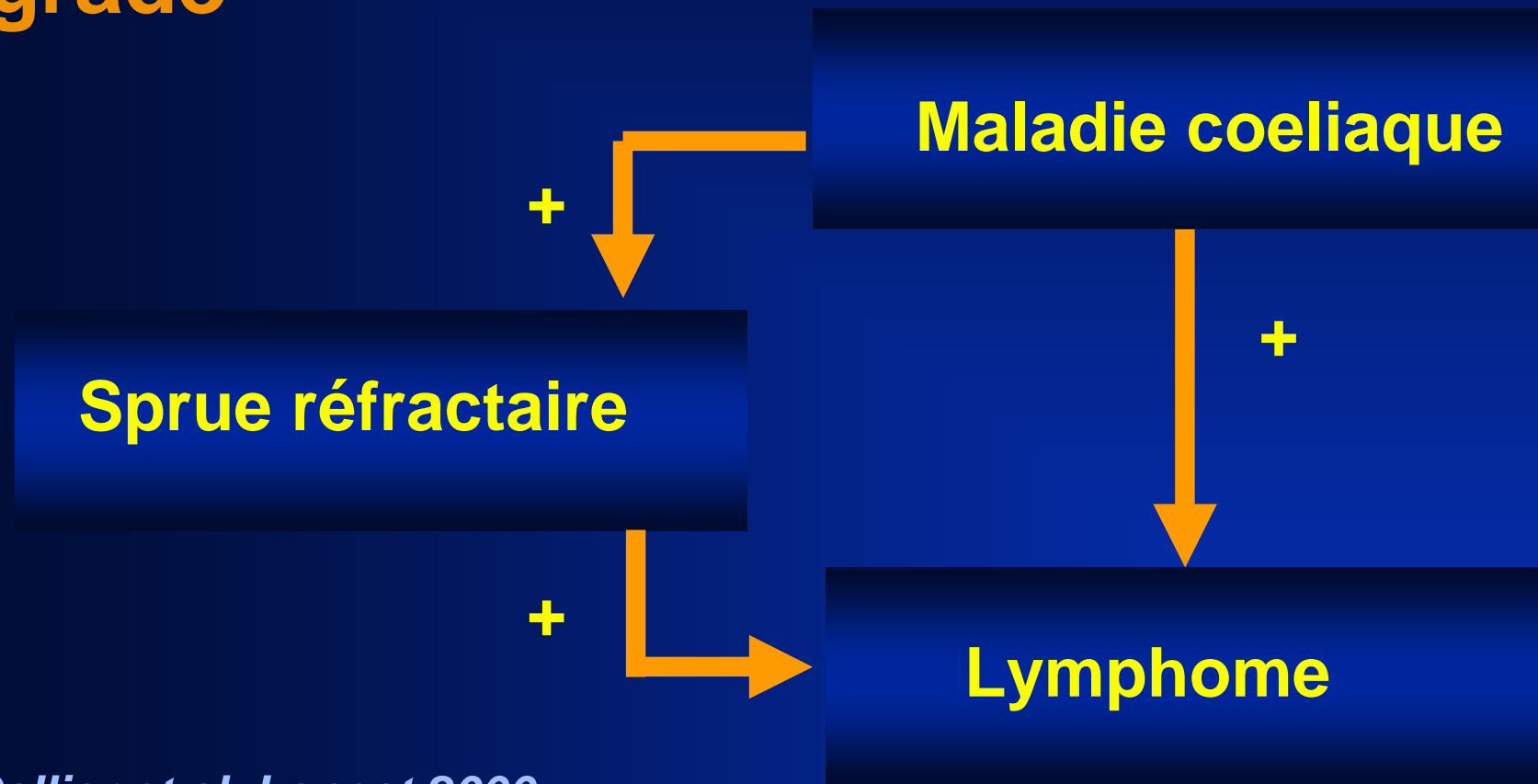
sprue réfractaire : lésions cutanées clonales



Survival of Refractory Coeliac Disease according to IEL phenotype

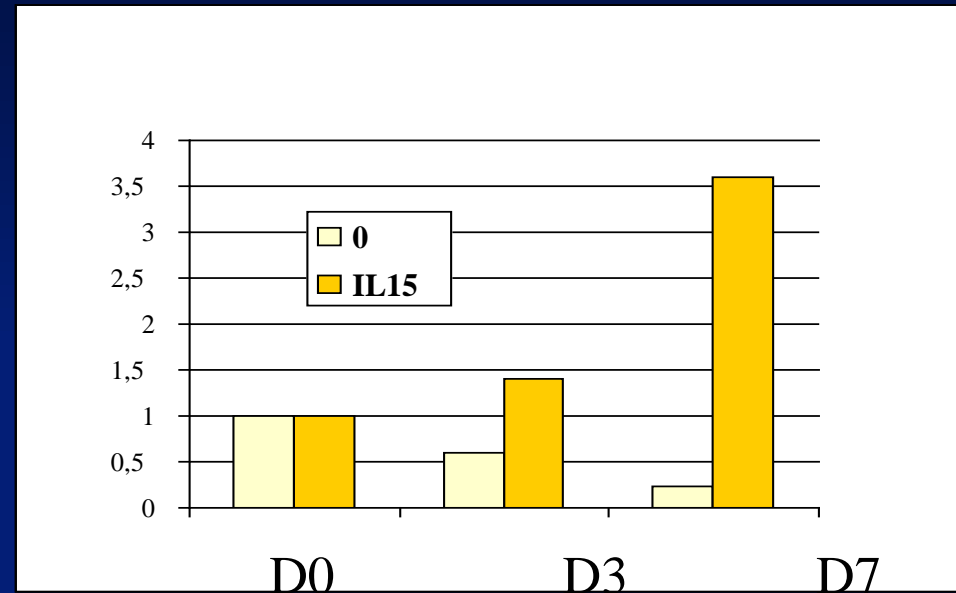
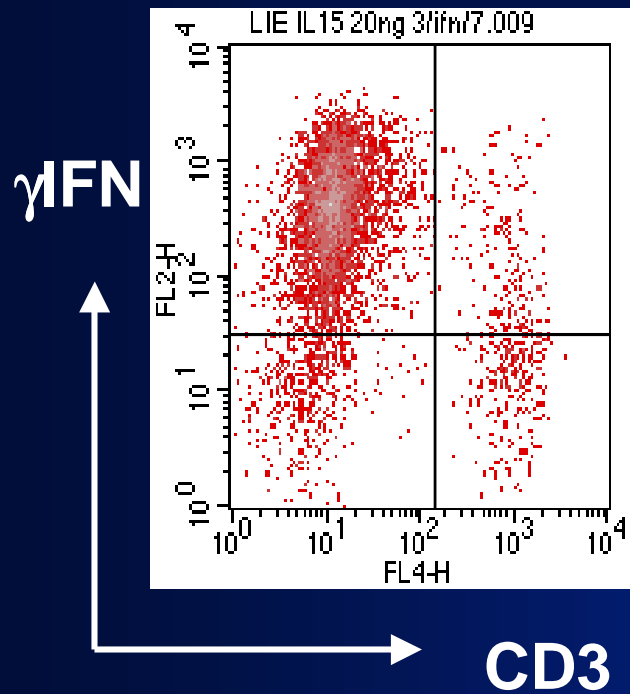


Sprue réfractaire : lien entre MC et lymphome: lymphome intra-épithélial de bas grade



Cellier et al, Lancet 2000

Blocking IL 15: the target in RCD ?



IL15 induces CD3- IEL growth and γ -IFN secretion by CD3- IEL in RCD

Mention et al, Gastroenterology 2003

Maladie Coeliaque: faut - il dépister et faut-il traiter ?

- Pourquoi ?

Amélioration des symptômes minimes ou atypiques

Prévention des complications

maladies auto-immunes

lymphome

ostéopénie

Risque des formes silencieuses non traitées?

- Comment dépister ?

Maladie Coeliaque: comment dépister ?

- **Biopsies duodénales: systématiques ?**
signes typiques ou atypiques
- **Dépistage sérologique:**
anticorps anti-tTG IgA +
dosage pondéral Ig: déficit en IgA
anticorps anti - gliadine IgG (ou anti-tTG IgG ou
AEM IgG)

Conclusion: dépistage ciblé

- **Qui dépister?**

- Groupes à risque**

- enfants de MC (> 2ans)
 - maladie auto-immune
 - ostéoporose
 - fausses couches
 - symptômes atypiques
 -

- **Qui traiter?**

- Atrophie villositaire**

- carences biologiques**

- ostéopénie**

- symptômes atypiques**

- troubles fonctionnels**

- intestinaux,**

- neurologiques,**

- gynécologiques**

Axes de recherche

- **Diagnostic plus précoce**
 - Groupes à risque**
 - **Tests non invasif (Ac et HLA)**
 - **Meilleure compréhension de la physiopathologie**
 - **Risque à long terme (os, lymphome)**

Traitements alternatifs:

OGM

PEP: détoxification du gluten

Anticorps monoclonaux (anti-IL15)

Thérapies ciblées: Futur?

