

PRISE EN CHARGE DES
MALADIES DIGESTIVES LIEES AU
GLUTEN

Docteur Brice BAZIN

LA MALADIE COELIAQUE

Les maladies digestives liées au gluten ont un double visage: la maladie coeliaque définie de façon robuste et associée à des comorbidités somatiques propres et les autres maladies qui sont des entités nosologiques mal définies sans comorbidité somatique ou presque.

Maladie coeliaque

Définition :

Maladie Coeliaque (MC) ou intolérance au gluten = entéropathie auto-immune *like* secondaire à l'ingestion de prolamines survenant chez des patients génétiquement prédisposé (HLA-DQ2/DQ8) et affectant essentiellement les sujets de type caucasien (Afrique du Nord et Europe).

Les protéines « toxiques » pour les patients sont les protéines de stockage (prolamines) du blé, de l'orge et du seigle.

Maladie coeliaque

Définition :

Gluten = « glue » = agent de texture = eau + **prolamines** + gluténines

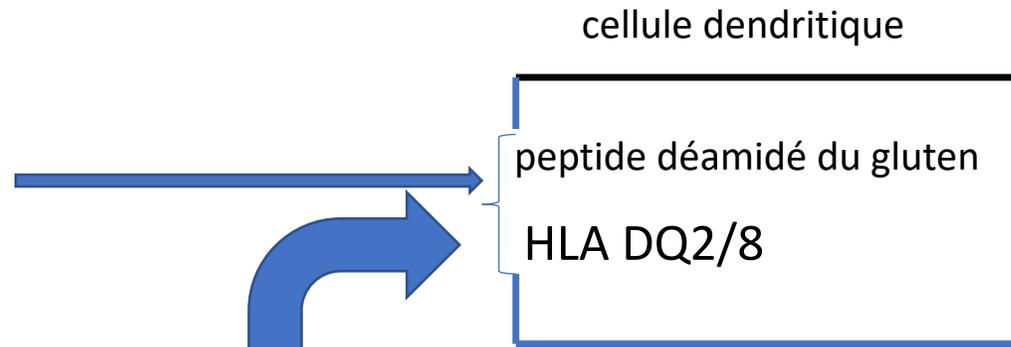
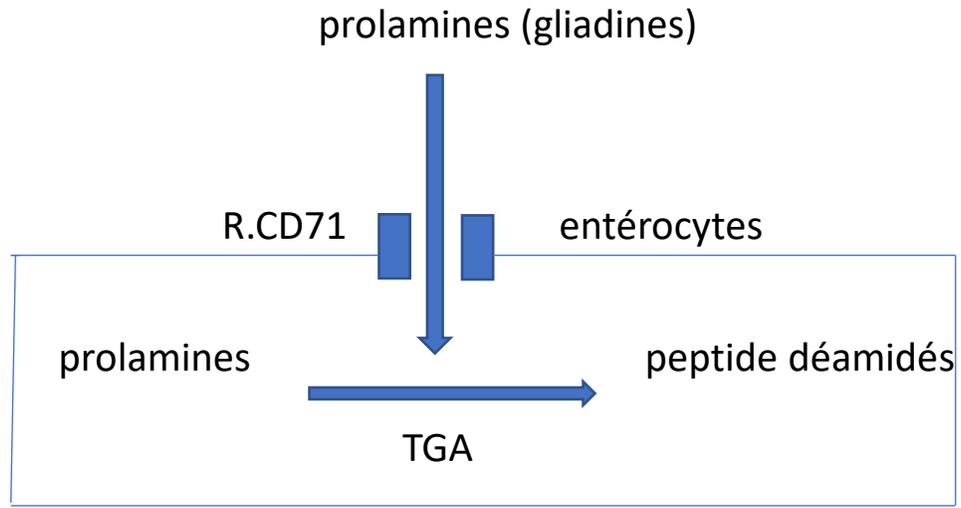
Prolamines = **gliadines** du blé et épeautre, **sécalines** du seigle et **hordéines** de l'orge

Définition :

Farine de blé

- | | |
|--|----------|
| - Amidon (polymère de glucose) | 65 à 70% |
| - Eau | < 16% |
| - Protéines soluble et insolubles (gluten) | 10% |
| - Glucides simples | 1 à 2% |
| - Lipides | < 1.5% |
| - Minéraux | < 0.6% |
| - Son = enveloppe (FODMAPs) | traces |

Maladie coeliaque

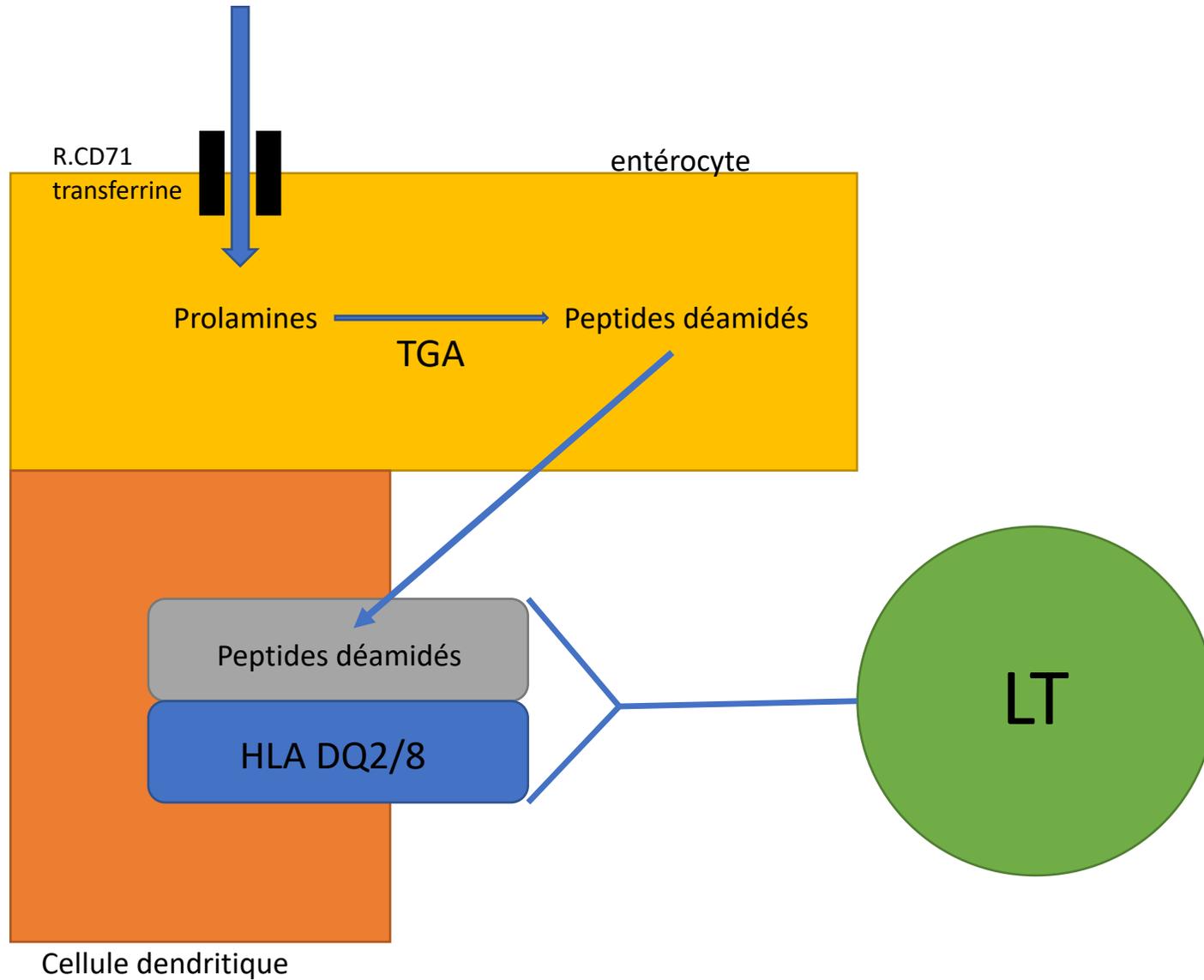


LT

Maladie coeliaque

La transglutaminase transforme par désamidation, les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Ces peptides désamidés sont reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines comme l'interféron γ , l'IL 4 et le TNF α , responsables des lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire

Prolamines (gliadines)



Maladie coeliaque
Mécanismes cellulaires

Maladie coeliaque

Dans la MC les symptômes digestifs sont présents chez un tiers des patients et ils sont peu ou pas différents des TFD (avec diarrhée). Les formes atypiques, paucisymptomatiques ou silencieuses représentent actuellement la majorité des diagnostics faits chez l'adultes. Ce diagnostic doit donc être évoqué devants :

- TFD avec diarrhée prédominante
- Ostéopénie/ostéoporose précoces
- Anémie ferriprive
- Anémie carencielle en B9 ou B12
- Hypertransaminasémie inexpliquée
- Aphotose buccale récidivante

Maladie coeliaque

Il existe un risque accru de MC chez **les apparentés au premier degré** des malades (10%), chez les patients atteints de **dermatite herpétiforme** ou d'autres maladies auto-immunes principalement **le diabète de type I**.

L'obésité n'écarte en rien le diagnostic de MC

La MC n'est pas uniquement une maladie de l'enfant ou du jeune adulte : environ 20% des diagnostics sont portés après l'âge de 60 ans.

Maladie coeliaque

La démarche diagnostique est simple :

- En cas de suspicion clinique, dosage pondéral des IgA et dosage des **IgA anti-TGA**.
Si déficit pondéral en IgA (2 à 3 % des coeliaques) dosage des IgG anti-TGA
- Chez l'adulte les **biopsies duodénales** sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de MC
- Quelques pourcents de patients atteints de MC restent séronégatifs. Donc si un doute sur le diagnostic persiste une FOGD avec biopsies duodénales est indiquée malgré une sérologie négative.

Maladie coeliaque

Le typage HLA DQ2/DQ8 ne doit pas être utilisé pour le diagnostic de MC mais uniquement pour l'exclure (VPN > 99%). En effet la détection d'un haplotype à risque (HLA DQ2/8) ne permet pas d'affirmer le diagnostic de MC compte tenu de leur grande fréquence dans la population générale, mais leur absence permet d'éliminer le diagnostic.

Il convient de souligner que la MC est un trouble polygénique et que des allèles non-HLA contribuent aux polymorphismes génétiques de cette maladie

Maladie coeliaque

La FOGD est macroscopiquement normale dans plus de la moitié des cas. Les **biopsies duodénales** sont donc systématiques.

Maladie coeliaque

Les lésions histologiques duodénales sont le gold-standard diagnostique chez l'adulte et consistent en :

Au minimum **une hyperlymphocytose intraépithéliale** (le critère majeur) indispensable au diagnostic

Une atrophie villositaire (AV) qui peut être totale, subtotale ou partielle

Une hyperplasie des cryptes

Mais il existe par ailleurs de nombreuses causes en dehors de la MC de :

- D'hyperlymphocytose intraépithéliale sans atrophie villositaire
- Et d'atrophie villositaire sans ou avec hyperlymphocytose

Absence d'AV et augmentation des LIE	AV = augmentation des LIE
Hypersensibilité alimentaire	Infections (sprue tropicale, <i>Giardia</i> , maladie de Whipple, <i>Mycobacterium avium complex</i> , entéropathie du Sida)
Pathologie ulcéreuse	Sprue collagène
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	Entéropathie auto-immune
Médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdien, inhibiteurs de la pompe à protons)	DICV
Infections (virus, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	MICI (Crohn)
Dysrégulation immunitaire	Médicaments (colchicine, olméstaran, losartan, mycophénolate mofétil)
DICV	Radiothérapie
Maladie du greffon contre l'hôte	Immunothérapie
MICI	Gastroentérite à éosinophiles
Pullulation microbienne	Pullulation microbienne
Syndrome de l'anse borgne	Lymphome T associé aux entéropathies
Colite microscopique	Déficit nutritionnel
SII	Amylose
Sensibilité au gluten non cœliaque	

AV : atrophie villositaire. DICV : déficit immunitaire commun variable. LIE : lymphocytes intra-épithéliaux. MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale. SII : syndrome de l'intestin irritable.

Maladie coeliaque

Quand le diagnostic de MC est fait il faut, outre le bilan de malabsorption, réaliser une ostéodensitométrie osseuse.

Maladie coeliaque

Le seul traitement de la MC consiste en **un régime alimentaire sans gluten (RSG)** à vie chez l'adulte. Il est admis que le seuil en dessous duquel la consommation du gluten est tolérée est de 10 mg par jour. Une baguette contient environ 4500 mg de gluten.

Maladie coeliaque

Le suivi à long terme n'est pas clairement codifié. Une diminution progressive des taux sérique d'anticorps coeliaques et leur négativation à un an de RSG est un signe de bon suivi du RSG.

La vérification endoscopique de la cicatrisation muqueuse à 2 ans est nécessaire en raison notamment de son rôle pronostique. Cependant, le suivi systématique des patients adultes par biopsies duodénales montre la persistance d'une AV dans 40% des cas.

Maladie coeliaque

Une mauvaise compliance au RSG peut induire la persistance de lésions muqueuses. Ces patients en échec de cicatrisation histologique ont un risque augmenté de maladie lymphoproliférative T et de fracture de hanche.

La sprue réfractaire est définie par la persistance d'une AV et d'une augmentation des LIE malgré un RSG bien conduit. Un immunophénotypage lymphocytaire est nécessaire afin de préciser la nature de l'infiltrat, le phénotype est normal dans la sprue de type I et clonal dans la sprue de type II se compliquant de lymphome T

Diagnostics différentiels

Il faut distinguer **la MC ou intolérance au gluten** de **l'allergie au gluten** (ou au blé) et de **l'hypersensibilité au gluten non coeliaque (NCGS)**.

- **L'allergie au gluten** a principalement été décrite dans le cadre des allergies alimentaires dépendantes de l'effort physique. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE contre des épitopes des gliadines et gluténines.

L'hypersensibilité au gluten non coeliaque (NCGS) sont des troubles fonctionnels digestifs et extradigestifs, (que le patient pense) déclenchés par l'ingestion de gluten, disparaissant ou s'améliorant avec l'exclusion du gluten et récidivant à sa réintroduction.

Dans la NCGS il n'y a pas d'anomalie anatomique ni biologique particulière bien qu'une hyperlymphocytose intraépithéliale serait observée dans 40% des cas. La négativité des anticorps sériques anti-TGA témoigne de l'absence de réponse immune adaptative dans le chorion.

La notion de maladie coeliaque lite. Il s'agit d'une entité frontière entre MC et NCGS, ne remplissant pas les critères de la MC avec une sérologie négative et l'absence d'atrophie villositaire. Cependant, ces patients sont HLA DQ2/8+, présentent une hyperlymphocytose intraépithéliale et répondent cliniquement et histologiquement au RSG

Cas particulier de la MC Lite

Un certain nombre de patients plutôt jeunes consultent pour un tableau de TFD avec diarrhée.

Quand ils bénéficient d'un bilan endoscopique digestif, les biopsies duodénales, si elles sont réalisées retrouvent une hyperlymphocytose intraépithéliale duodénale sans atrophie villositaire.

Devant ces anomalies il est nécessaire d'éliminer une cause iatrogène médicamenteuse (Sartans...) éventuelle et de vérifier la négativité des anticorps sériques coéliqués.

Ensuite un régime alimentaire pauvre en gluten d'épreuve sera instauré chez ces patients qui s'avèrent être HLA DQ2/8 si on le recherche. Ces patients répondent généralement cliniquement et histologiquement au RSG.

HYPERSENSIBILITE AU GLUTEN NON COELIAQUE

Dans les TFD plus de 2 patients sur 3 font un lien entre l'alimentation et le déclenchement des symptômes. Mais il s'agit d'un lien ressenti par le patient qui souvent est « contredit » par le temps de transit oro-caecal et les effets physiologiques des constituants alimentaires

Cependant un certain nombre de patients affirment que leurs symptômes sont liés à la prise de gluten et qu'ils sont bien soulagés par le RSG.

Hypersensibilité au gluten non coeliaque

Chez ses patients présentant une NCGS éliminer une MC

dosage des IgA antiTGA

biopsie duodénale systématiques si fibroscopie prévue

Toute plainte liée au gluten = recherche maladie coeliaque

Hypersensibilité au gluten non coeliaque

Le gluten ne semble causer aucun effet chez les volontaires sains

Pourtant de nombreux médias répandent la notion que le gluten est néfaste voire dangereux pour les personnes en bonne santé.

Hypersensibilité au gluten non coeliaque

Adoptons une attitude pragmatique:

la NCGS présente un recoupement important avec les TFD

les patients SII se déclare intolérants à de nombreux aliments, au premier rang desquels les produits laitiers et les céréales.

le régime pauvre en gluten réalisé spontanément par les patients peut parfois se chevaucher avec le régime pauvre en FODMAPs

Hypersensibilité au gluten non coeliaque

F (fermentable) **O** (oligosaccharides = fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto- oligosaccharides (GOS)) **D** (disaccharide = lactose) **M** (monosaccharide = fructose) **A**nd **P** (polyols = hétérosides)

Les FODMAP sont des glucides à chaîne courte peu absorbés et fermentescibles (fructose et galactose en excès du glucose)

Les fibres sont des glucides à chaîne longue (polysaccharides) non absorbés et plus ou moins fermentescibles

Fibres solubles : ispaghul et psyllium, son d'avoine, pectine, mucilages

Fibres insolubles : son de blé, lignine, cellulose

Ce sont des prébiotiques = polymères de glucides, réserves de carbone, hautement fermentescibles, peu absorbables et osmotiquement actifs

Hypersensibilité au gluten non coeliaque

Une méta-analyse dans les TFD comparant différentes prises en charge nutritionnelles, une alimentation pauvre en FODMAP, un RSG et une alimentation sans blé retrouvait respectivement une réponse chez 50-76%, 34-71% et 30% des patients

Donc une fois éliminée une MC discuter avec les patients du régime alimentaire le plus adéquate tout en sachant qu'un RSG stricte est contraignant mais qu'un régime pauvre en FODMAPs est encore plus difficile

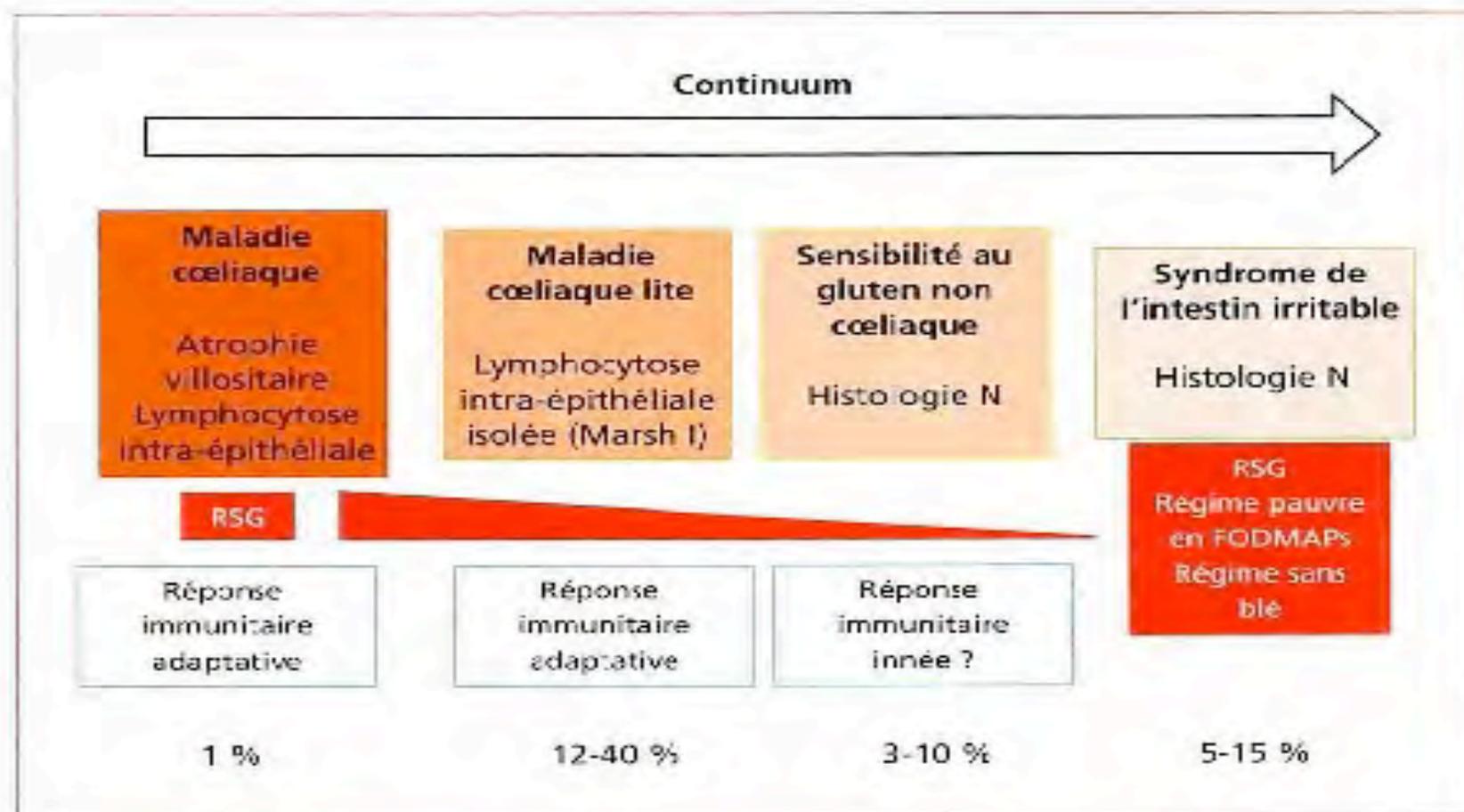


Figure 1 • Continuum entre les différentes maladies pouvant répondre au régime sans gluten (RSG). L'importance d'un RSG strict dépend du diagnostic.