

Maladie coeliaque de l'Adulte

Ou

ENTEROPATHIE SENSIBLE AU GLUTEN

DEFINITION

La MCA est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un Antigène alimentaire la GLIADINE du GLUTEN .

Intolérance alimentaire secondaire à l'absorption de gluten :

- *Survenant chez des sujets génétiquement prédisposés*
- *Touchant l'intestin et d'autres organes Extradigestifs*

EPIDEMIOLOGIE

- *Prévalence variable d'un pays à l'autre*
- *Prévalence : 1/100 à 1/1000 en Europe comprise entre 1/300 et 1/400 (Environ 150 000 cas) en France dont la majorité est pauci voire asymptomatique*
- *Exceptionnel chez les noirs africains, les chinois et les japonais*
- *Plus fréquente chez la femme 2 à 3 fois plus*

PHYSIOPATHOLOGIE

I- Facteurs de prédisposition génétique

Gènes HLA :

Les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie coeliaque. L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la maladie coeliaque chez les individus apparentés au premier degré (environ 10%) et le taux de concordance très élevé entre les jumeaux monozygotes (75%) comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10-30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLA (19).

La maladie coeliaque est fortement associée avec les gènes codant pour les molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité de classe II : HLA-DQ2 et HLA-DQ8**.

Le mécanisme par lequel les associations HLA prédisposent à la maladie coeliaque est expliqué par le fait que les molécules DQ2 et DQ8 fixent de préférence certains peptides issus du gluten et les présentent aux lymphocytes T, grâce aux cellules présentatrices d'antigènes.

II- Fractions toxiques du gluten: facteur environnemental Indispensable

Les grains de céréales (ou la farine de Blé) sont constitués d'un sucre (AMIDON) et d'un mélange complexe de Protéines (75 à 80%) : le GLUTEN

Le Gluten est donc la masse de protéines restantes après l'extraction de l'amidon du blé .

Le Gluten est composé de 2 fractions de protéines que l'on distingue par leur caractère soluble ou non dans l'alcool.

1ère fraction : les GLUTELINES OU GLUTENINES (blé)

2^{ème} fraction : les PROLAMINES (3 groupes) caractérisées par leur forte teneur en Proline et Glutamine (autant de prolamines que de céréales)

Pour le blé : GLIADINES

Pour l'orge : HORDENINES

Pour le seigle : SECALINES

La fraction protéique TOXIQUE en cause du Gluten est la GLIADINE

La toxicité dépend de la séquence des AA .

Seules les Protéines du blé , orge et seigle sont toxiques (on y retrouve les mêmes séquences toxiques d'AA)

Une séquence spécifique de 33 AA a été récemment identifiée comme la partie la plus immunogène .

III- Autres facteurs environnementaux

Si le gluten est un facteur indispensable, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir le déclenchement de la maladie coeliaque

- *Absence d'allaitement maternel*
- *Introduction précoce et en grande quantité du gluten*
- *Infections intestinales (adénovirus avec fraction de séquence d'AA identique à celle de la gliadine)*

IV Maladie auto immune

Au cours de la maladie coeliaque, une **activation des lymphocytes T** serait le trait immunopathologique initial de la maladie dès les premiers contacts avec le gluten. Il est actuellement retenu que cette activation cellulaire T siègerait non pas dans l'épithélium de surface, mais dans le chorion(endomysium)

A la faveur d'une augmentation de perméabilité intestinale, soit chez des sujets prédisposés, soit induite par une infection intestinale, ou autre, **les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium et atteindre la lamina propria.**

A ce niveau, **la gliadine va être déamidée par la transglutaminase (TG)**

Les **complexes gliadine-TG** vont être captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteuses de l'HLA-DQ2 ou DQ8. Puis ils seront présentés à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion, eux-mêmes source de production de nombreuses cytokines activant en cascade diverses cellules immunes dont les lymphocytes intra épithéliaux. Ainsi, les lymphocytes CD4+ exprimant le récepteur T (TcR) alpha-béta vont:

- induire une réponse en cytokines de type Th2, avec sécrétion d'interleukine 4, 5, 10 et 13 qui, par la **stimulation des lymphocytes B**

puis des plasmocytes, aboutit à la production **d'Anticorps anti-gliadine (AG) et anti-transglutaminase (TG)**.

- stimuler un profil de sécrétions en cytokines Th1, par les lymphocytes CD4+ activés, spécifiques, avec sécrétion notamment de TNF-alpha, interféron-gamma qui, par l'activation des lymphocytes CD8+ cytotoxiques et le recrutement d'autres cellules inflammatoires (PNN, macrophages, monocytes), contribuent aux **lésions entérocytaires**.

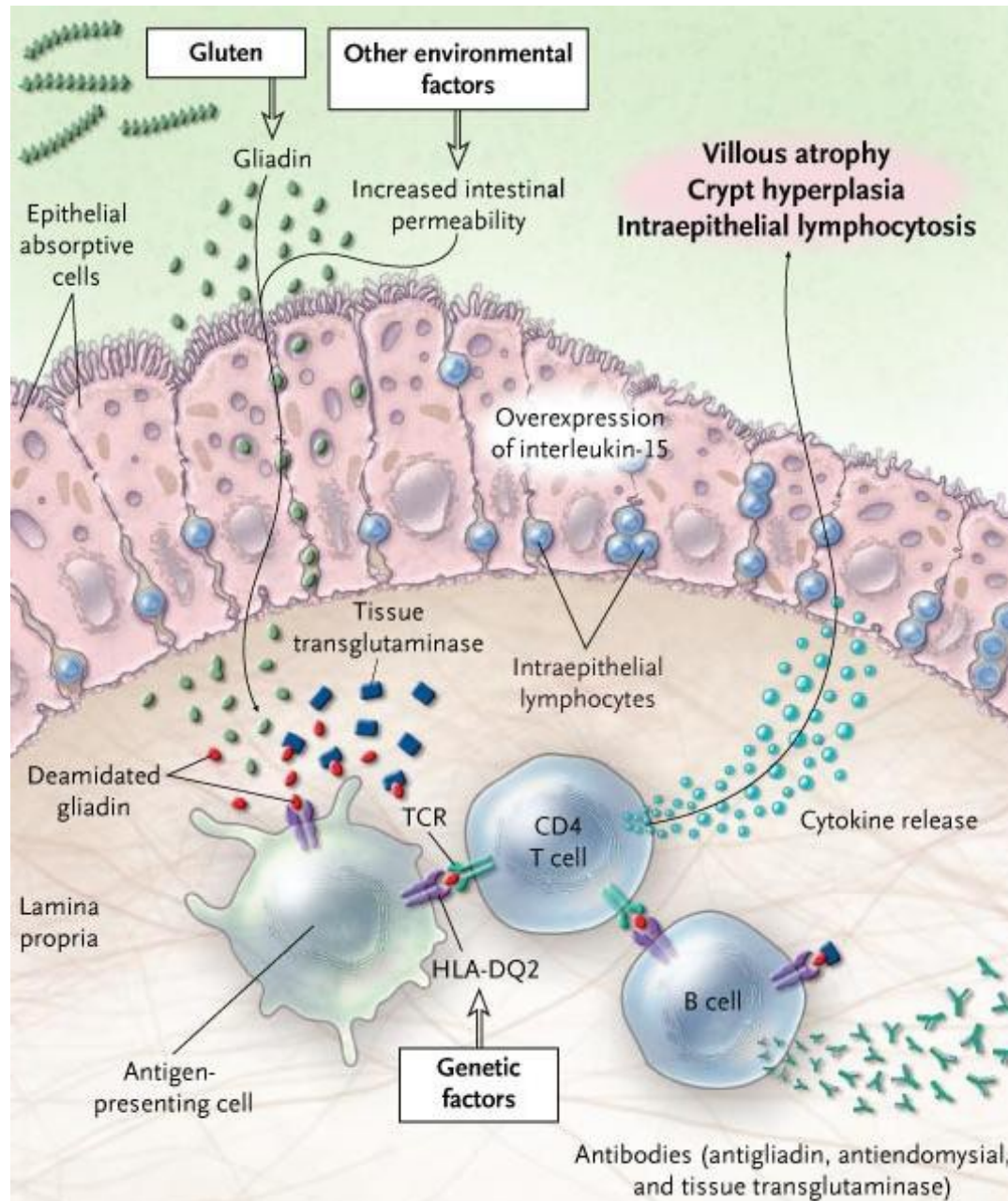
- stimuler les fibroblastes, à l'origine d'une amplification de la production de transglutaminase par augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR mais aussi d'une sécrétion de métalloprotéines de type 1 et 3, responsable des **modifications architecturales de la muqueuse entérocytaire, à savoir l'atrophie villositaire et l'hypertrophie des cryptes**

Cette hypothèse a permis l'émergence du concept immunopathologique d'hypersensibilité au gluten évoluant en 2 phases:

- une phase latente de sensibilisation au gluten, à l'expression clinique atypique ou silencieuse, qui existerait au cours de certaines dermatites herpétiformes et chez des parents au premier degré de patients avec maladie coeliaque et dont le dénominateur histopathologique commun serait une simple augmentation des lymphocytes intra épithéliaux.
- une phase ouverte correspondant à la forme classique de la maladie coeliaque, où les lésions intestinale seraient déclenchées par des facteurs intercurrents accroissant la perméabilité épithéliale, tels qu'une infection intestinale ou un déficit nutritionnel.

Selon ce mécanisme, tous les composants d'une maladie auto-immune sont réunis:

- Le stimulus: la gliadine
- La susceptibilité des gènes CMH de classe II : DQ
- L'autoantigène : la transglutaminase



CLINIQUE circonstances de découvertes

La forme clinique classique avec diarrhée chronique et signes cliniques et/ou biologique de malabsorption est devenue minoritaire

Remplacée par

Les Formes pauci symptomatiques ou atypiques

Ce sont les signes non spécifiques qui dominent

•, troubles fonctionnels Intestinaux comme dans le syndrome du colon irritable , spasmodique (une publication récente a confirmé la difficulté du diagnostic en trouvant une prévalence de 5% de la MC chez l'adulte consultant en GE pour des troubles fonctionnels intestinaux)

• Défauts de l'émail dentaire, dysplasie unguéale, aphtose buccale récidivante

• Aménorrhée, stérilité, fausses couches

• Épilepsie, ataxie neuropathie carentielles

• Douleurs osseuses, arthralgies, arthrites périphériques inexpliquées

.Crampes

• Ostéoporose +/- fracture

• Cytolyse inexpliquée (augmentation isolée des transaminases)

• signes biologiques isolés de malabsorption (fer, folates, vit B12) Anémie ferriprive carence en micronutriments

ASSOCIATIONS MORBIDES

- *Dermatite herpétiforme (75%)*
- *Diabète insulino-dépendant (5 à 10%)*
- *Thyroïdite auto-immune*
- *Déficit en IgA (3 à 11%)*
- *colite lymphocytaire*
- *Cirrhose biliaire primitive (6%)*

EVOLUTION

- *Risque de cancer 1,3 fois supérieur à la population générale*
- *LMNH x 3,1*
- *Lymphome intestinal x 16,9*
- *Lymphome à cellules T digestif x 19,2*
- *Le RSG strict pendant 5 ans chez des plus de 40 ans, ramène le risque à celui de la population générale (Holmes)*

DIAGNOSTIC

1 d'orientation : SEROLOGIES

RECHERCHE D'ANTICORPS

Anticorps antiendomysium (AAE)

- Décrits en 1983
- Très sensibles et spécifiques
- Technique difficile et coûteuse
- Positifs ou négatifs

Anticorps antitransglutaminase (AAtTG)

- Décrits en 1997
- Très spécifiques
- Dosage Elisa, peu onéreux
- Faux positifs si environnement familial d'auto-immunité
- Echelle quantitative

2 de certitude

BIOPSIE DUODENALE

- Examen incontournable pour le diagnostic
 - Invasif, gastroscopie
 - 3 biopsies de D2 : Les signes principaux sont :
 - une atrophie ou subatrophie villositaire
- une infiltration intraépithéliale par des lymphocytes CD8 en nombre sup à la normale

Quelles recherches d'anticorps prescrire dans la maladie coeliaque ? HAS

Mise à jour en juin 2008

Sérologiques : en cas de suspicion clinique de maladie coeliaque, on recherche les anticorps produits au cours de la maladie¹ (*voir l'arbre décisionnel au verso*). Les tests disponibles recherchent les anticorps antiréticuline de classe IgA, antigliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG, et antitransglutaminase de classe IgA et IgG. Selon l'évaluation réalisée par la HAS, **seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps antitransglutaminase a sa place dans le diagnostic de la maladie coeliaque.**

Si elle est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle.

La recherche des anticorps antiréticuline et antigliadine, dont les performances sont inférieures, n'a plus sa place dans le diagnostic de la maladie coeliaque

TRAITEMENT

- Le traitement est le **régime sans gluten strict** :
 - o Ce régime est très strict : **il ne peut être établi que par une diététicienne spécialisée ainsi que son suivi régulier.**
 - o Ce régime est difficile à suivre car le gluten est présent en quantité parfois infime dans certains aliments ou plats préparés additifs et enrobement de médicaments.
 - o Il en résulte souvent un état de frustration des malades vécu au plan social.
 - o Les associations de malades sont très utiles aux conseils et au soutien. **AFDIAG**
 - o L'observance du régime est stricte. Il est suivi à vie car il prévient les complications.
- Résistance au régime sans gluten : traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs.
- Surveillance de l'apparition d'un lymphome (risque élevé en ce cas).

Pas de traitement sans diagnostic de certitude