



Maladie coeliaque de l'adulte. CAT

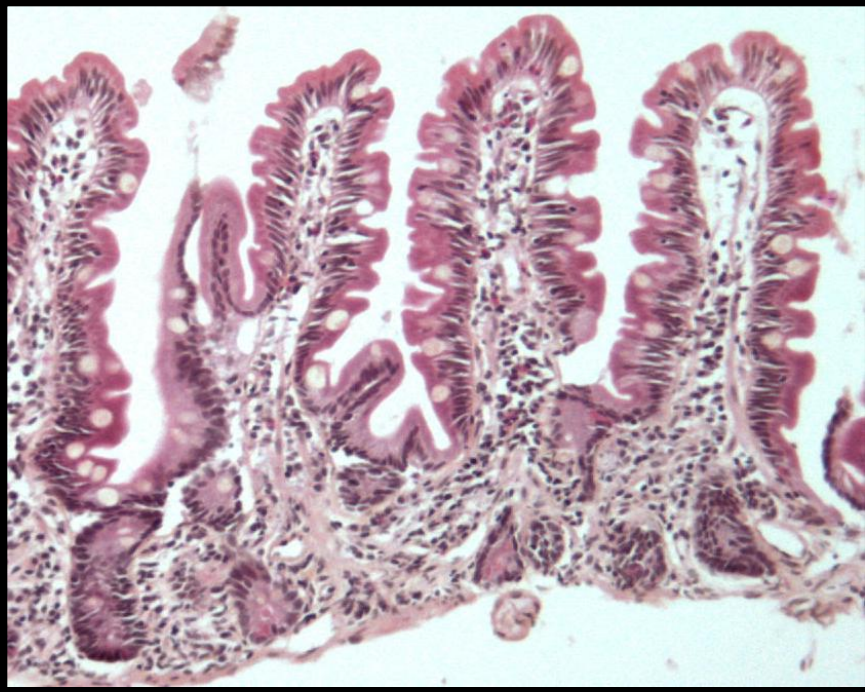
Christophe CELLIER

**Hôpital Européen Georges Pompidou
Faculté René Descartes - INSERM U989 -
Paris**

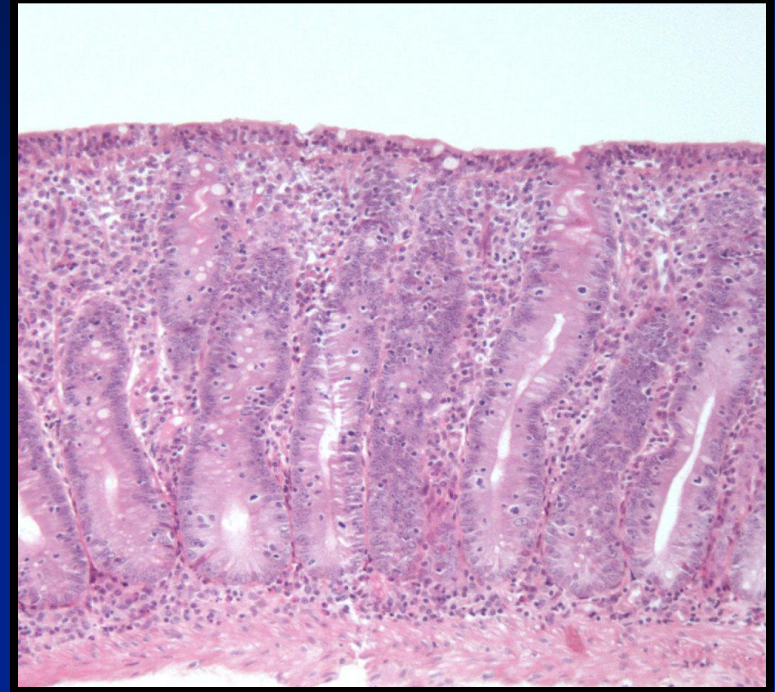
Angers 2011

Maladie coeliaque: keliacos

Origine ? Capadocce



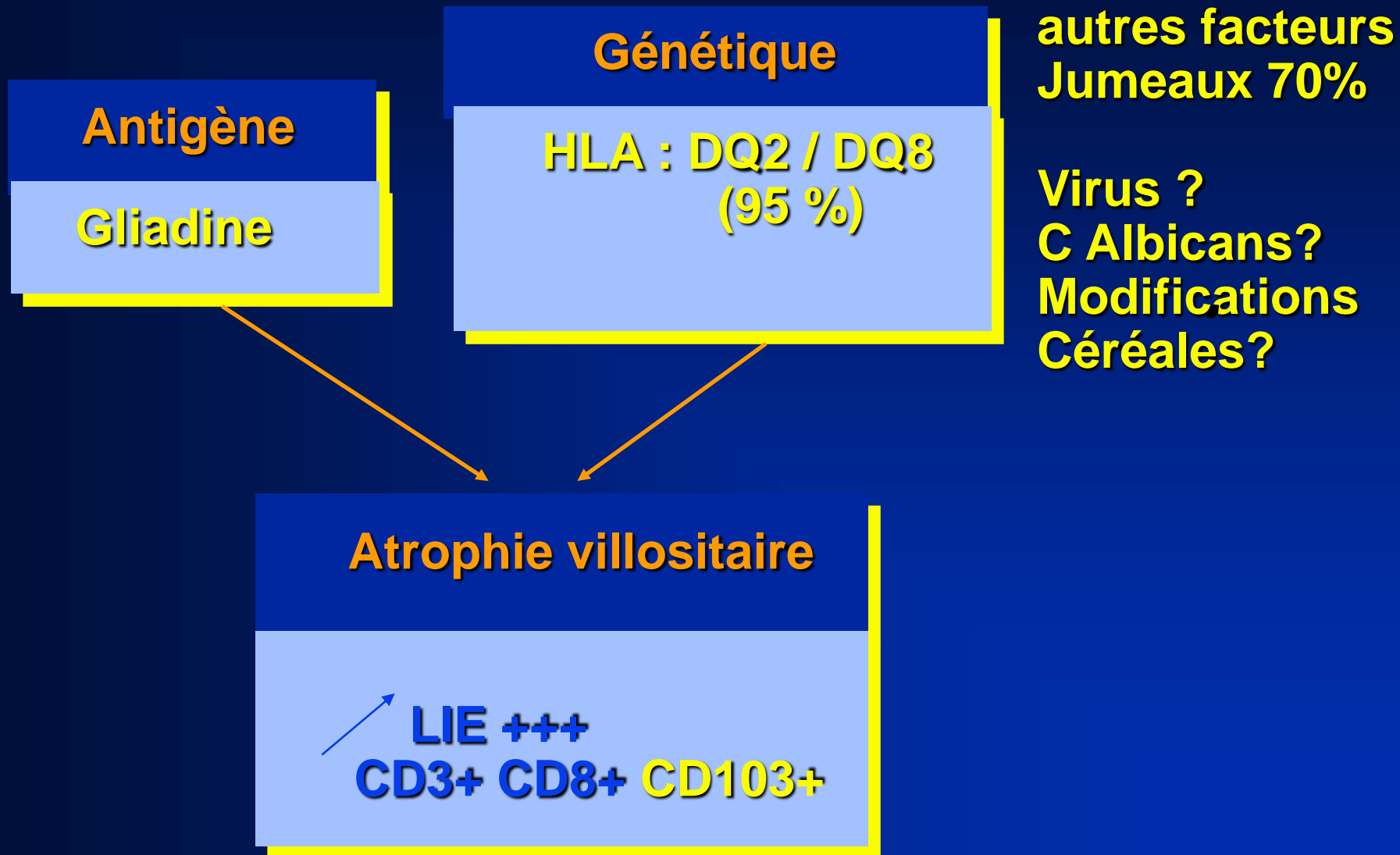
Intestin grêle normal



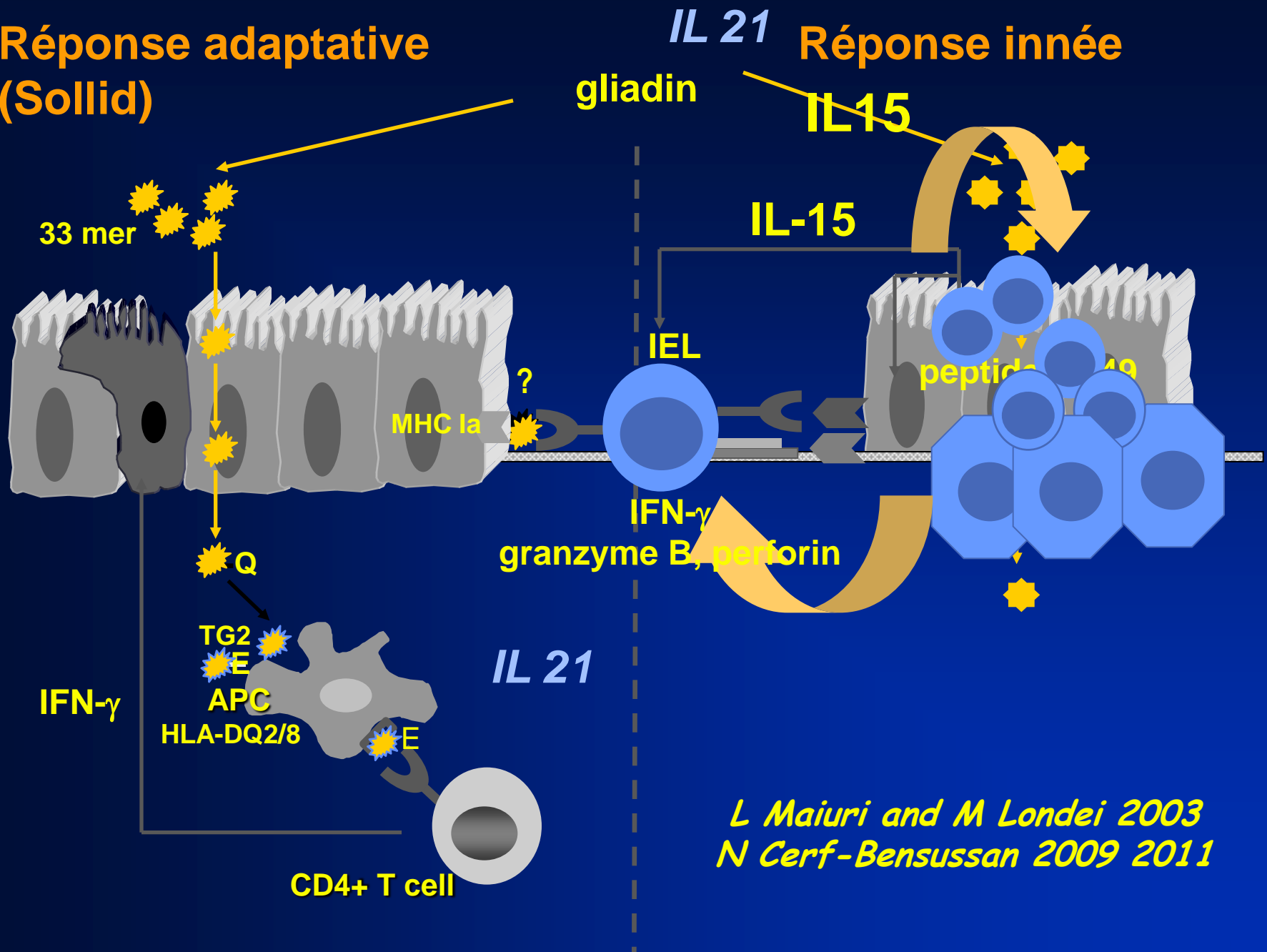
Maladie cœliaque

- atrophie villositaire
- augmentation des LIE
- hyperplasie cryptique

Maladie coeliaque: physiopathogénie



Réponse adaptative (Sollid)



L Maiuri and M Londei 2003
N Cerf-Bensussan 2009 2011

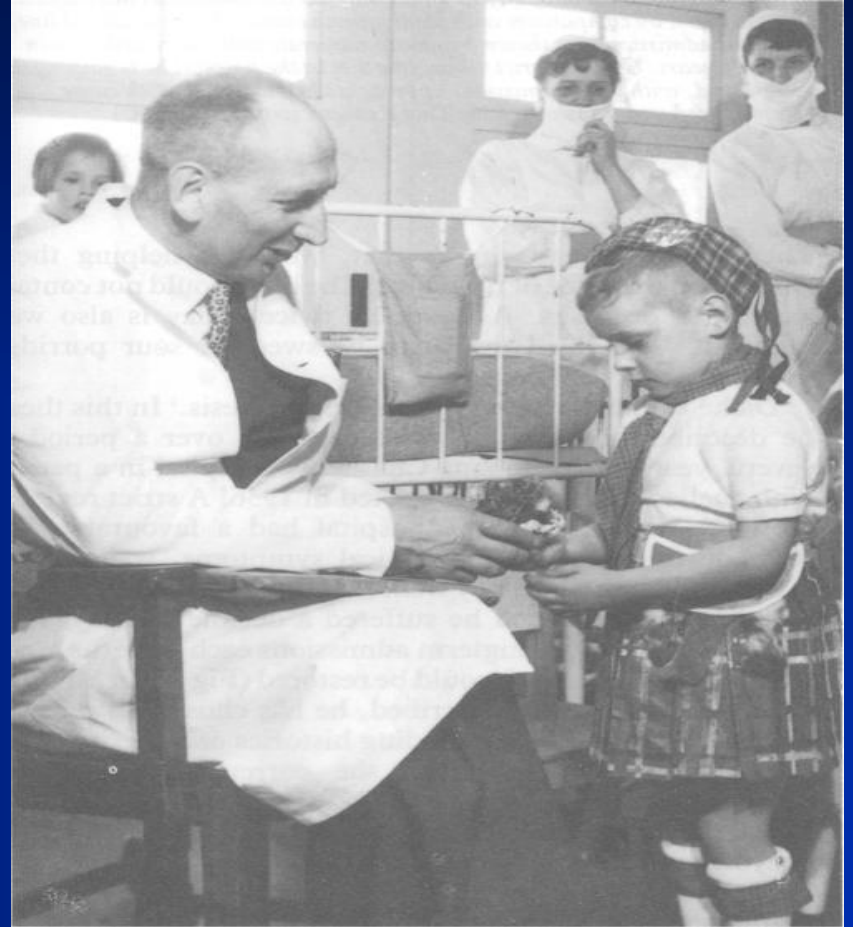
Maladie coeliaque de l'adulte

- Épidémiologie
- Diagnostic et traitement
- Complications
- Thérapies ciblées?

Maladie coeliaque : un peu d'histoire



G. 2.—Photograph of five cases of coeliac disease showing the general clinical feature



1990: Maladie rare infantile:

**Willem Dicke: 1941- 1945
Régime sans gluten bénéfique**

Changement du profil de la maladie

...Le développement de marqueurs sérologiques sensibles et spécifiques a permis le diagnostic même en cas de faible suspicion clinique.....

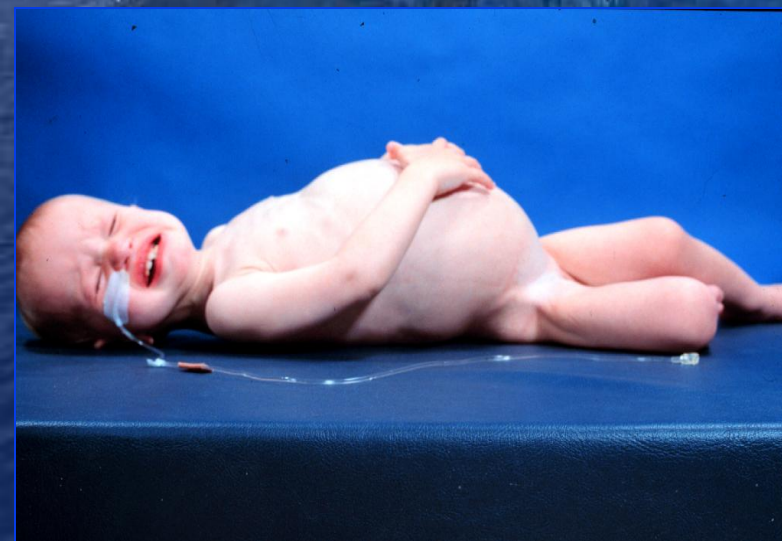


Maladie Coeliaque 1990

formes classiques

10 - 20%

Diarrhée
Douleur abdominale
Malabsorption



Maladie Coeliaque 2000: 1/100 – 1/200

Formes frustes ou asymptomatiques: >80%

Anémie

Diabète

Osteopénie

Hépatopathie

Apparentés

Intestin irritable

Maladies auto-immunes

Cardiomyopathie

Lymphome

Troubles neurologiques

Troubles reproduction

> 150000 France

> 2 millions Europe

> 2 millions USA



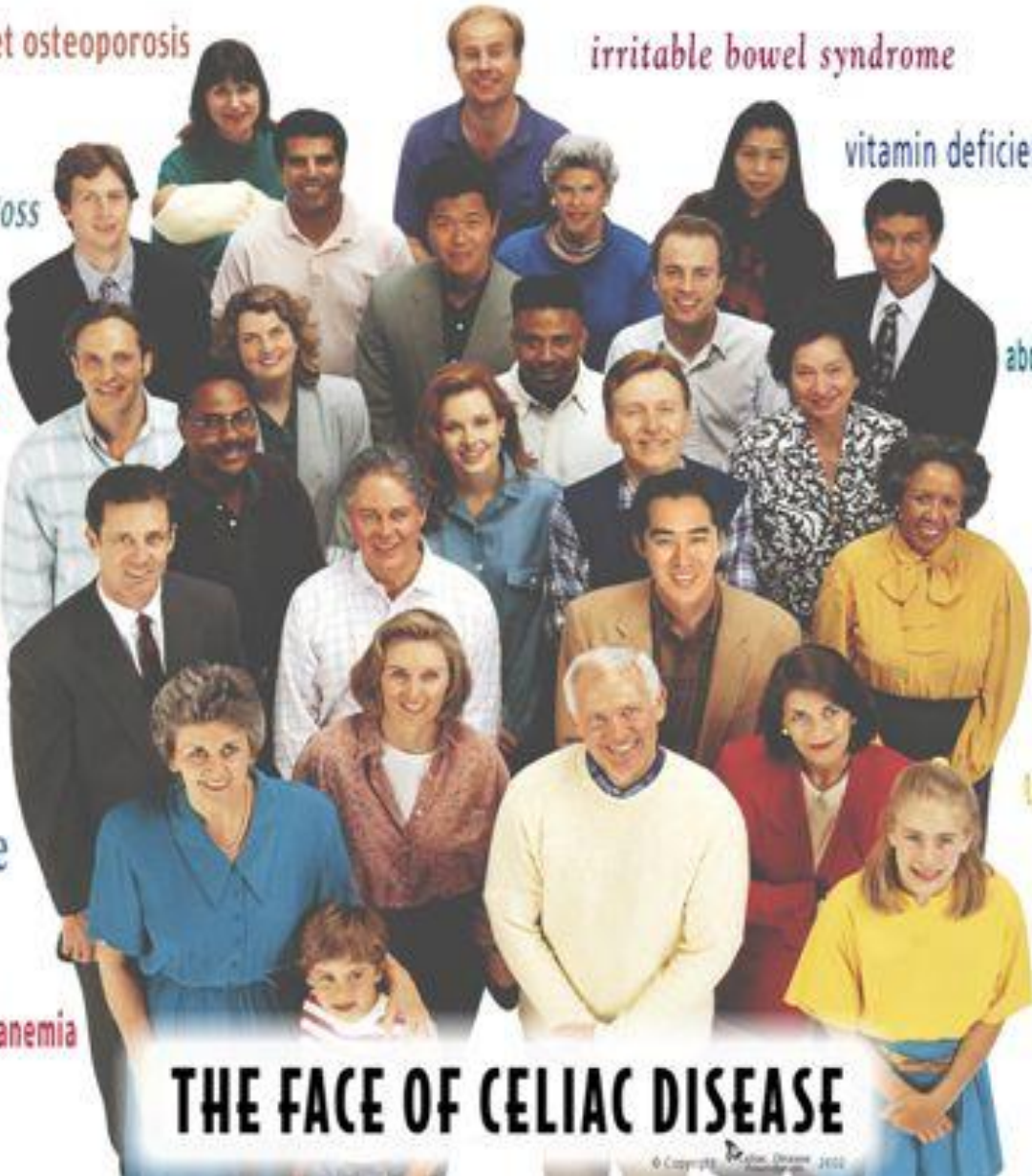
Mäki et al, NEJM 2003
NIH Consensus 2004

HIER



G. 2.—Photograph of five cases of coeliac disease showing the general clinical features

Aujourd'hui et Demain



early onset osteoporosis

irritable bowel syndrome

weight loss

vitamin deficiencies

constipation

abdominal pain

bloating

gas

fatigue

weakness

unexplained anemia

diarrhea

THE FACE OF CELIAC DISEASE

© Copyright 2000, Celiac Disease Foundation

Maladie coeliaque: y penser!

- Formes atypiques ou frustes > 80%

anémie

Fer

Folates

Vitamine B12 (20-30%)

hypertransaminasémie - hépatopathie sévère

aphtes récidivants

symptômes mimant des troubles fonctionnels intestinaux

obésité: 30% des MC adultes (USA)

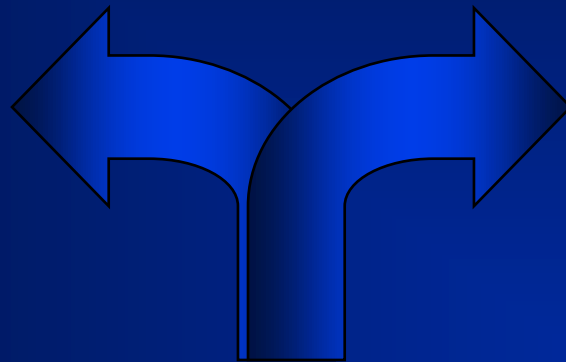
20% > 60 ans

Wahnschaffe et al, Gastroenterology 2001

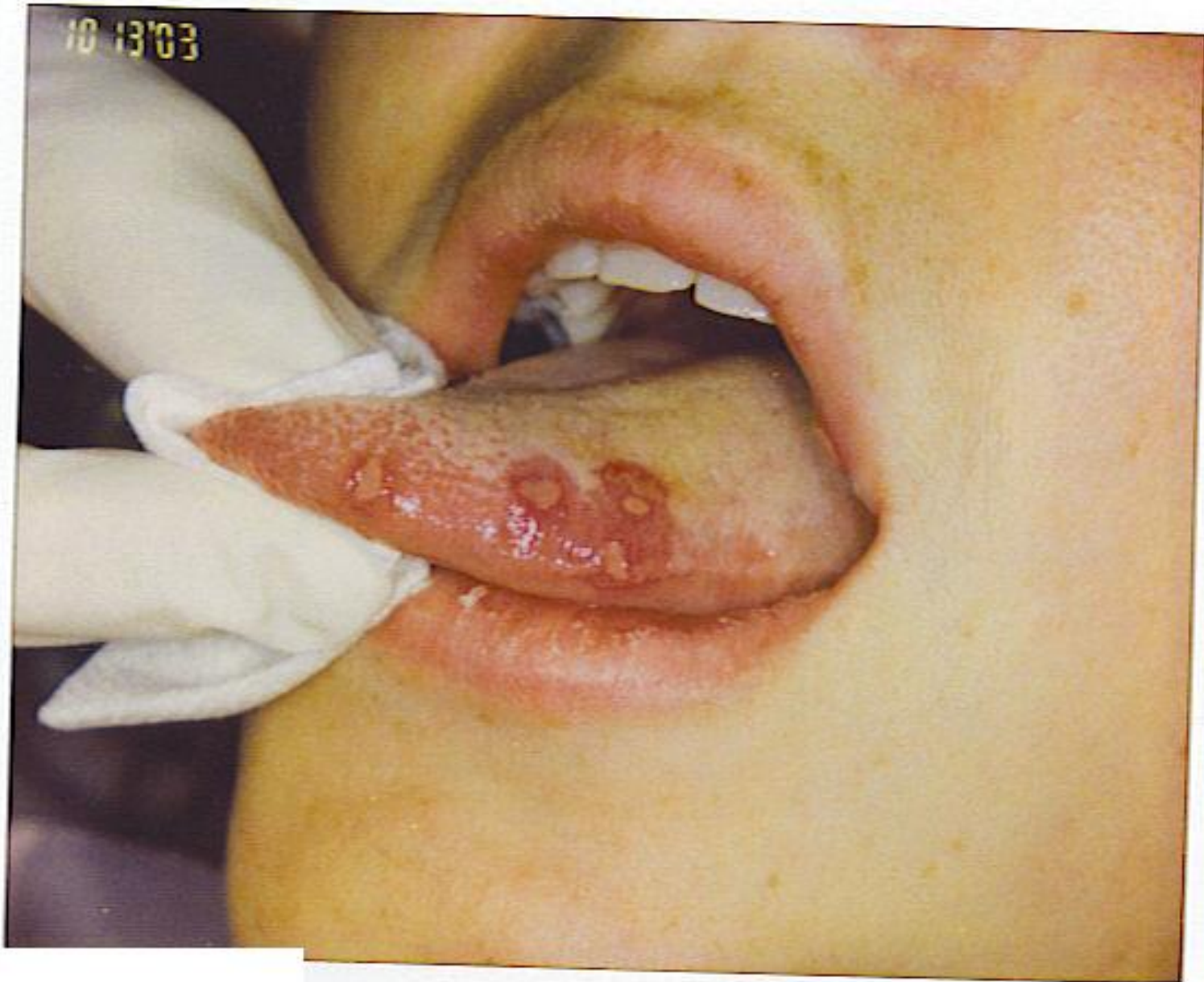
Sanders et al, Lancet 2001

Green P, Cellier C. NEJM 2007

Présentation de la MC chez l'adulte



10 13'03



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**

*Hadjivassiliou, Lancet Neurology 2010
Green P, Cellier C, NEJM 2007*

Formes silencieuses.

Populations à haut risque

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

Hadjivassiliou, Lancet Neurology 2010
Green P, Cellier C, NEJM 2007

Diagnostic de maladie coeliaque

1 - Biopsies intestinales

atrophie villositaire / LIE

atrophie sévère (70%), partielle (30%)

Hyperlymphocytose isolée ?

2 - Anticorps : - antiendomysium

- antigliadine

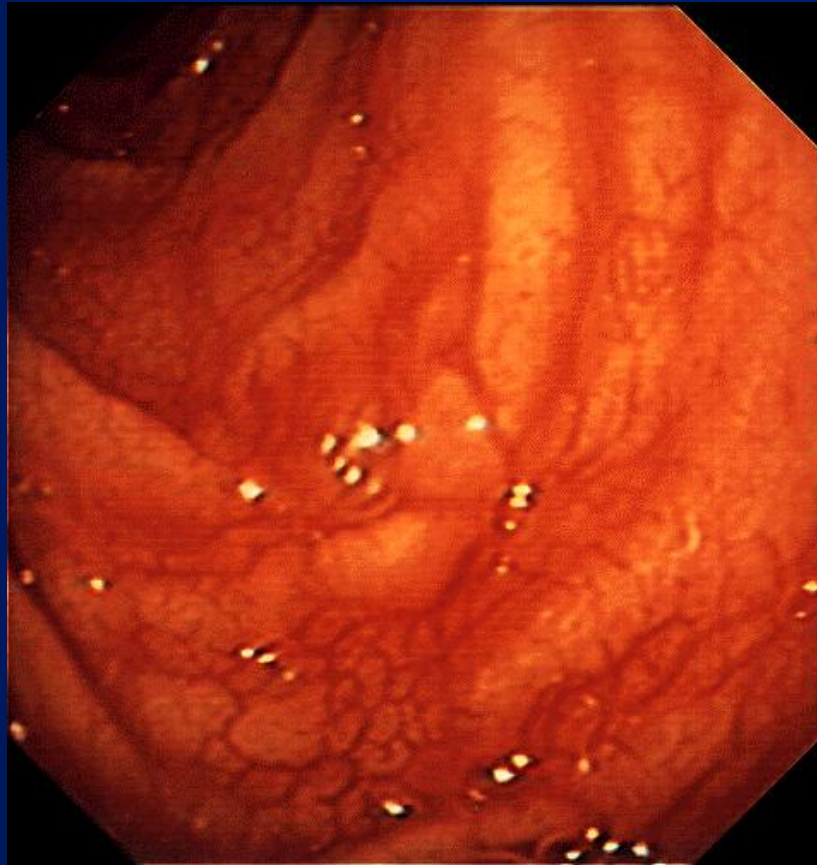
- anti-transglutaminase +++
(remboursement SS)

3 - Amélioration clinique et histologique après RSG

4- HLA DQ2/8: VPN 100 %

ENDOSCOPIE

Aspect normal 1/3 cas: biopsies (4)
Biopsies bulbe + duodénum
(> duodénum seul)



Sensibilité et spécificité de anticorps

	Anti- Endomysium IgA	Anti- transglutaminase IgA	Anti- gliadine IgA	Anti-gliadine IgG
Sensibilité	86-100%	77%-100%	55%-100%	57%-78%
Spécificité	98%-100%	91%-100%	82%-100%	71%-87%

***Anticorps anti-transglutaminase
seul test de dépistage remboursé
Faux positifs: MAI/ Hépatiques***

Hill ID. Gastroenterology 2005

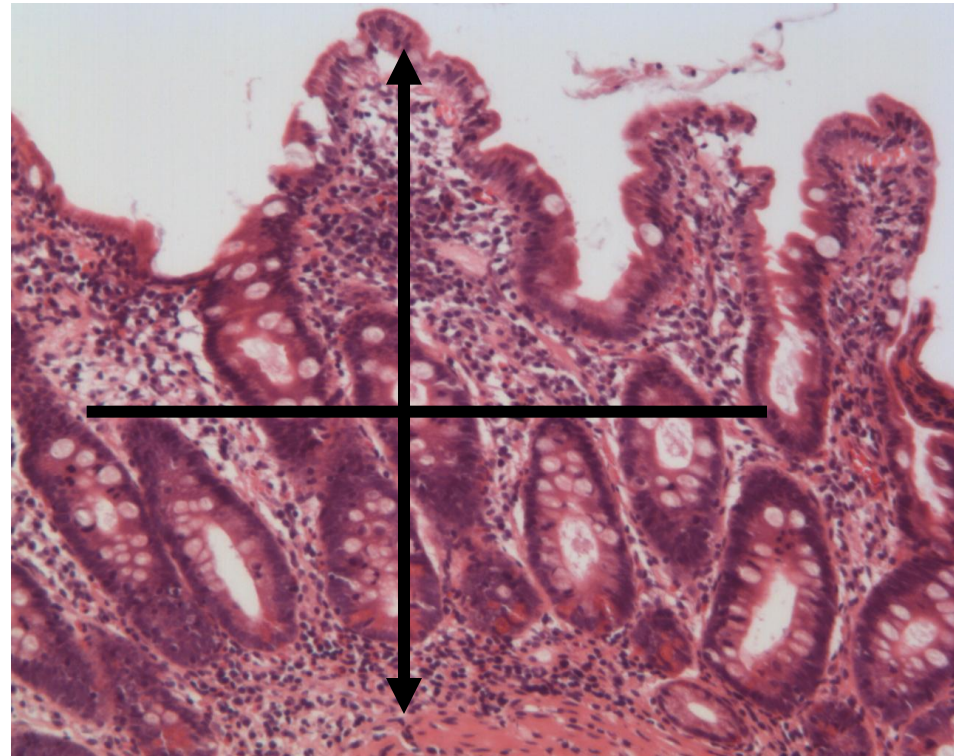
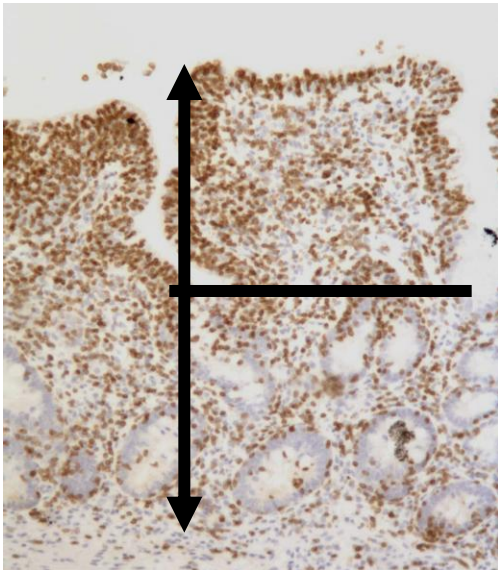
Green P, Cellier C. NEJM 2007

Atrophie villositaire partielle (30% MC adulte)

30% - 40% MC séronégative si AV partielle

5 – 10% si AV totale

Biopsies : si suspicion clinique

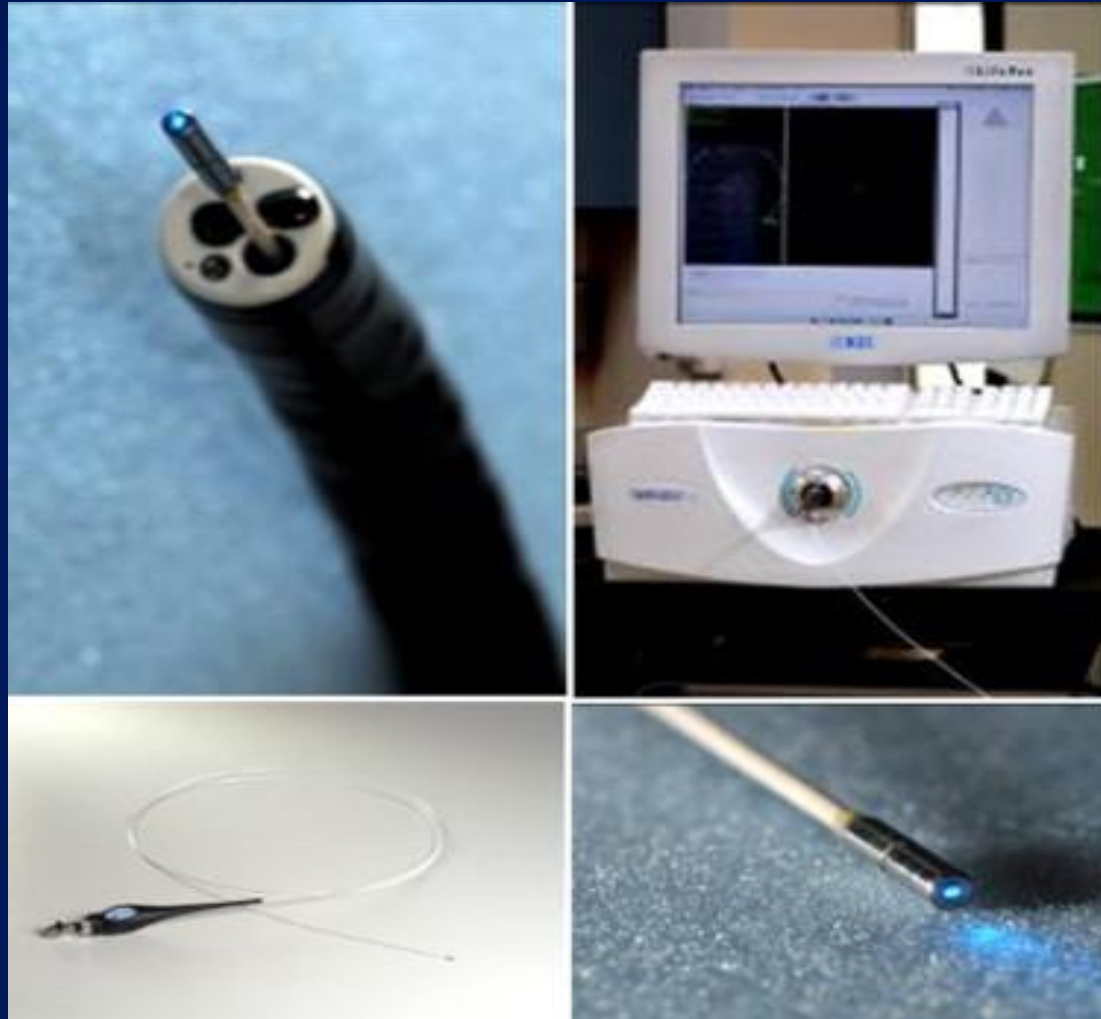


Avenir: sans biopsies ?

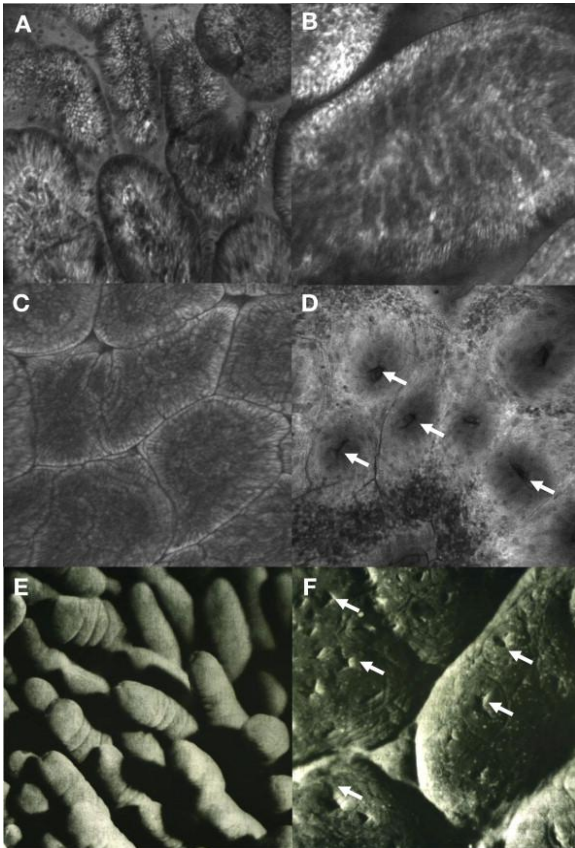
- **Ac antigliadine déamidés (IgG)**
diagnostic, sévérité AV et suivi du
RSG (à valider) +++++
- **Microscopie in vivo**
- **Vidéocapsule**

Futur: Microscopie in vivo

Magnification x 1000

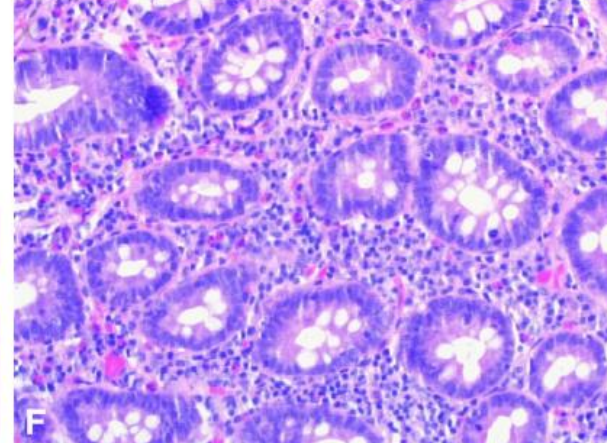
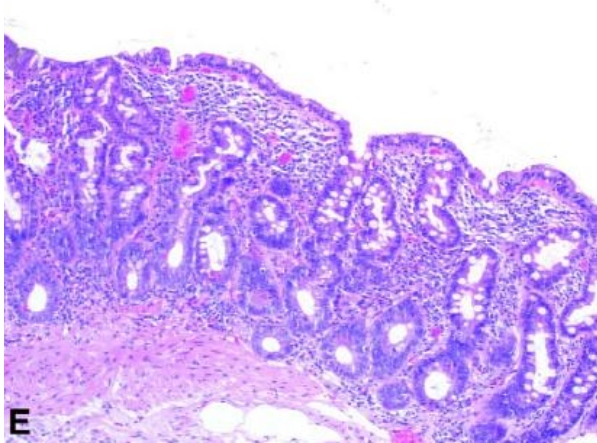
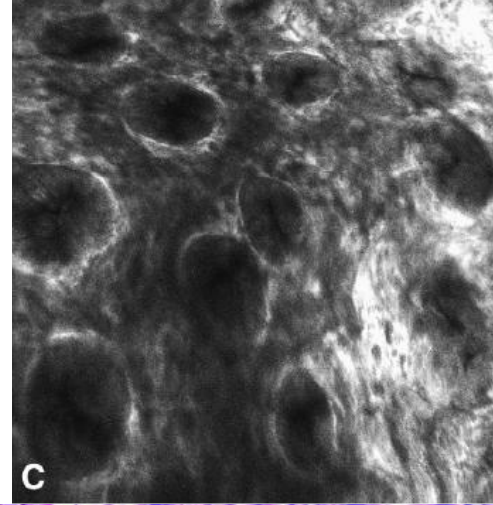
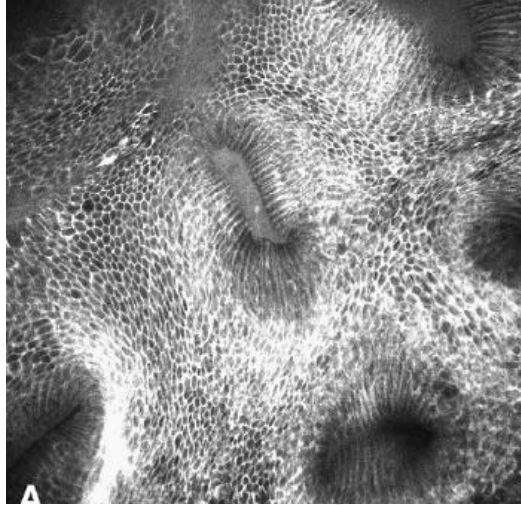


Microscopie confocale (Pentax)



- ***Corrélation excellente avec l'histologie***
16/17 (94%): classification de Marsh
- ***Détection des modifications sous RSG***

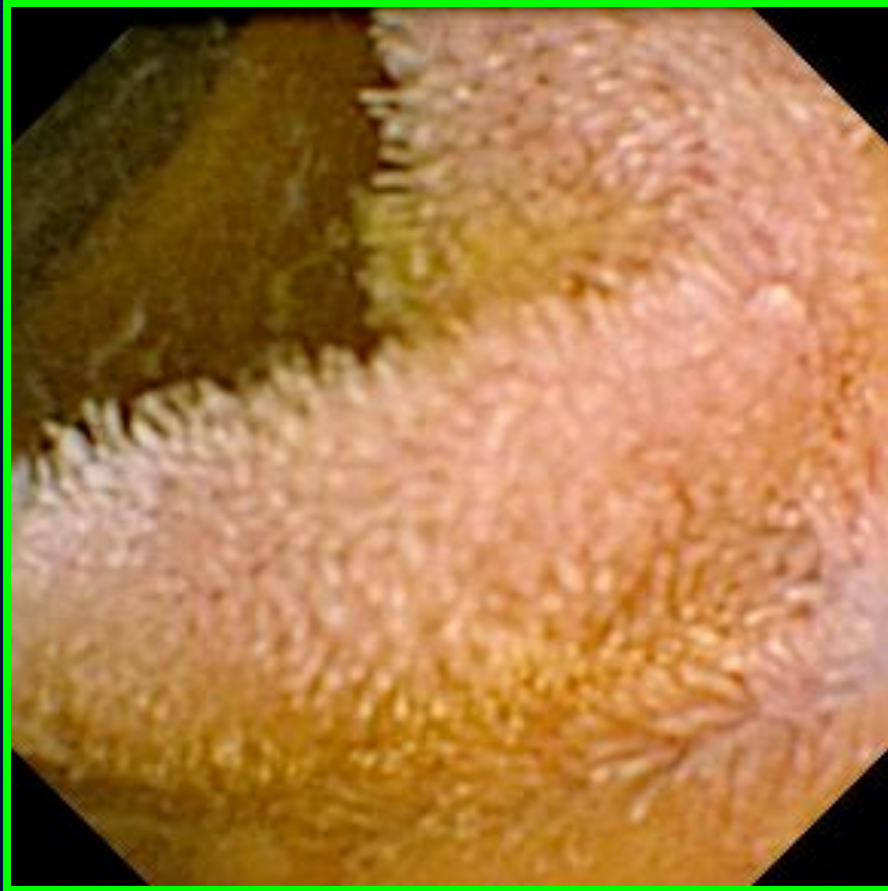
Microscopie confocale Cellvizio®



Atrophie villositaire

Trovato et al, Gastrointestinal Endoscopy 2007;65:1096-99

Capsule avec rehaussement de structure



MC et vidéocapsule VPP 100%: si AV sévère



Maladie coeliaque: traitement

Régime sans gluten

- blé, seigle, orge (avoine: OK)
- coût (prise en charge 45 Euros/mois)
- diététicienne
- AFDIAG (www.afdiag.org)

Régime sans gluten: disponibilité et coût



Grande distribution depuis 2009

Surveillance du régime sans gluten après le diagnostic

- **Biopsies: > 1 an de RSG**

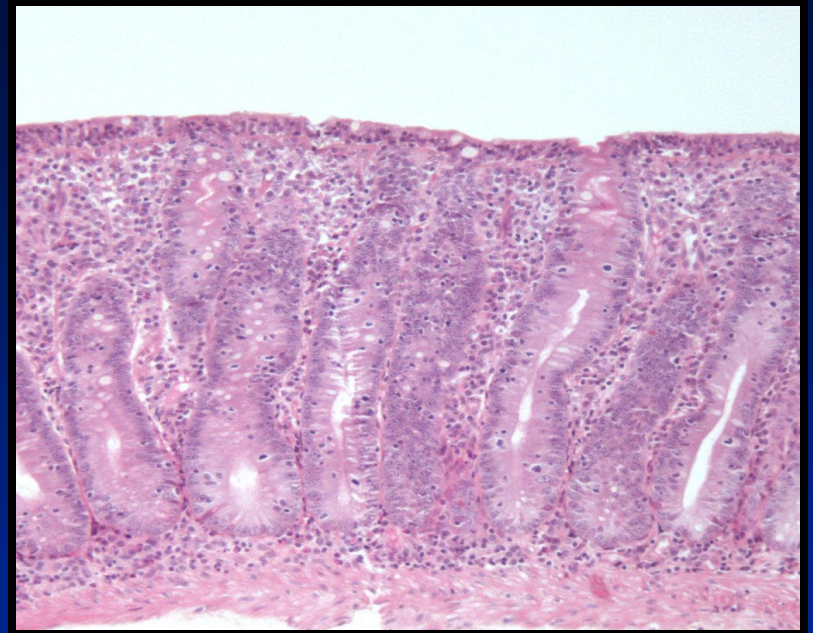
Persistance atrophie partielle minime (30% des cas chez l'adulte)

- **AC anti-tTG: > 1 an de RSG**

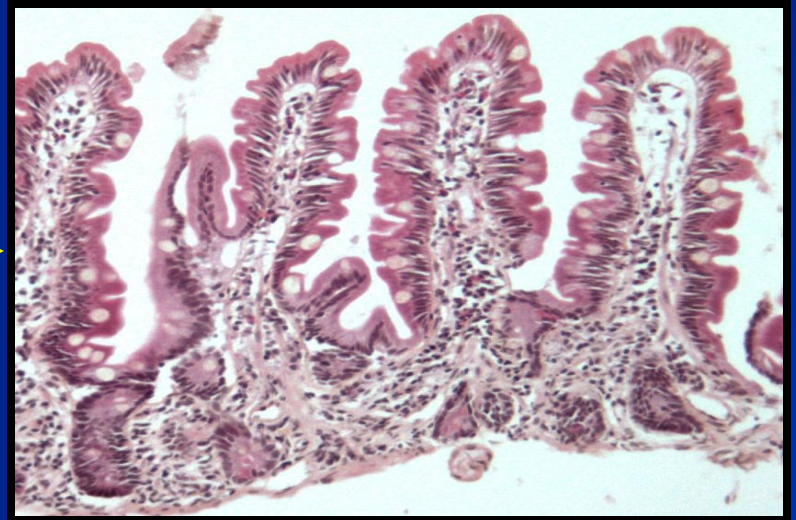
Négativité: n'exclue pas les erreurs minimales du RSG

Positivité les suggèrent fortement

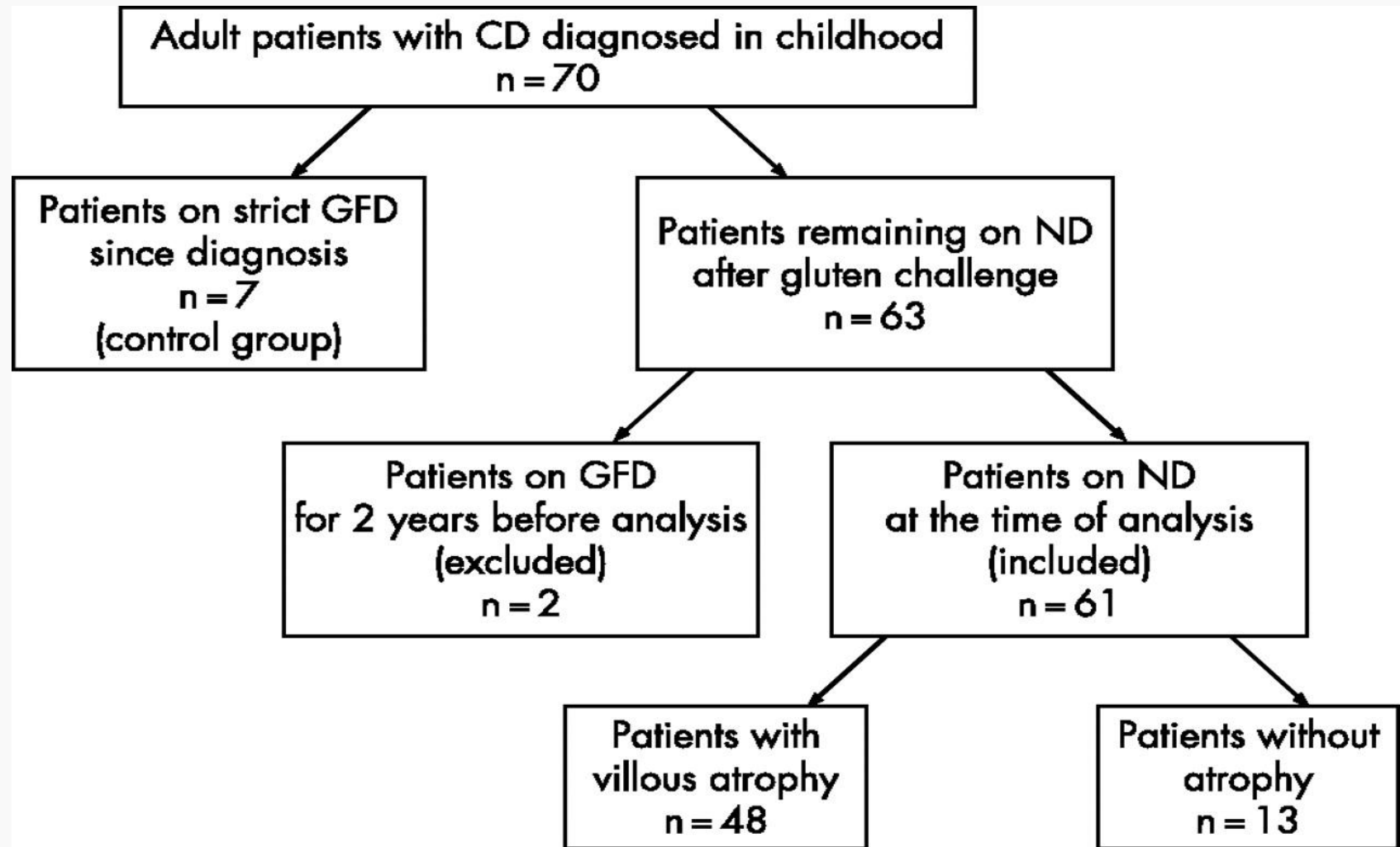
Peut-on guérir de la maladie coeliaque?



Régime sans gluten



The study cohort. GFD, gluten-free diet; ND, normal diet.



Maladie coeliaque: Complications

Régime sans gluten non suivi

- **Ostéopénie (50%)**
- **Maladies auto-immunes**
- **Tumeurs**

adénocarcinome

lymphome invasif

sprue réfractaire

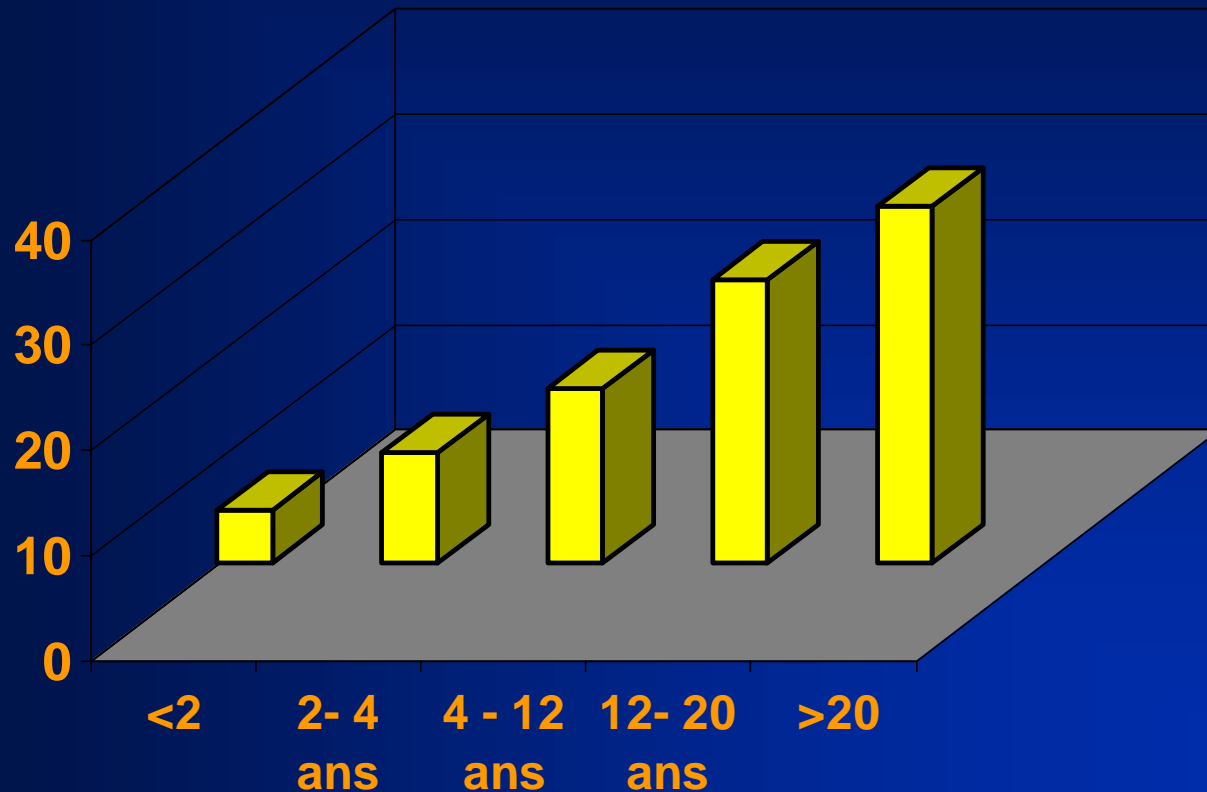
Maladies auto-immunes associées à la MC

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

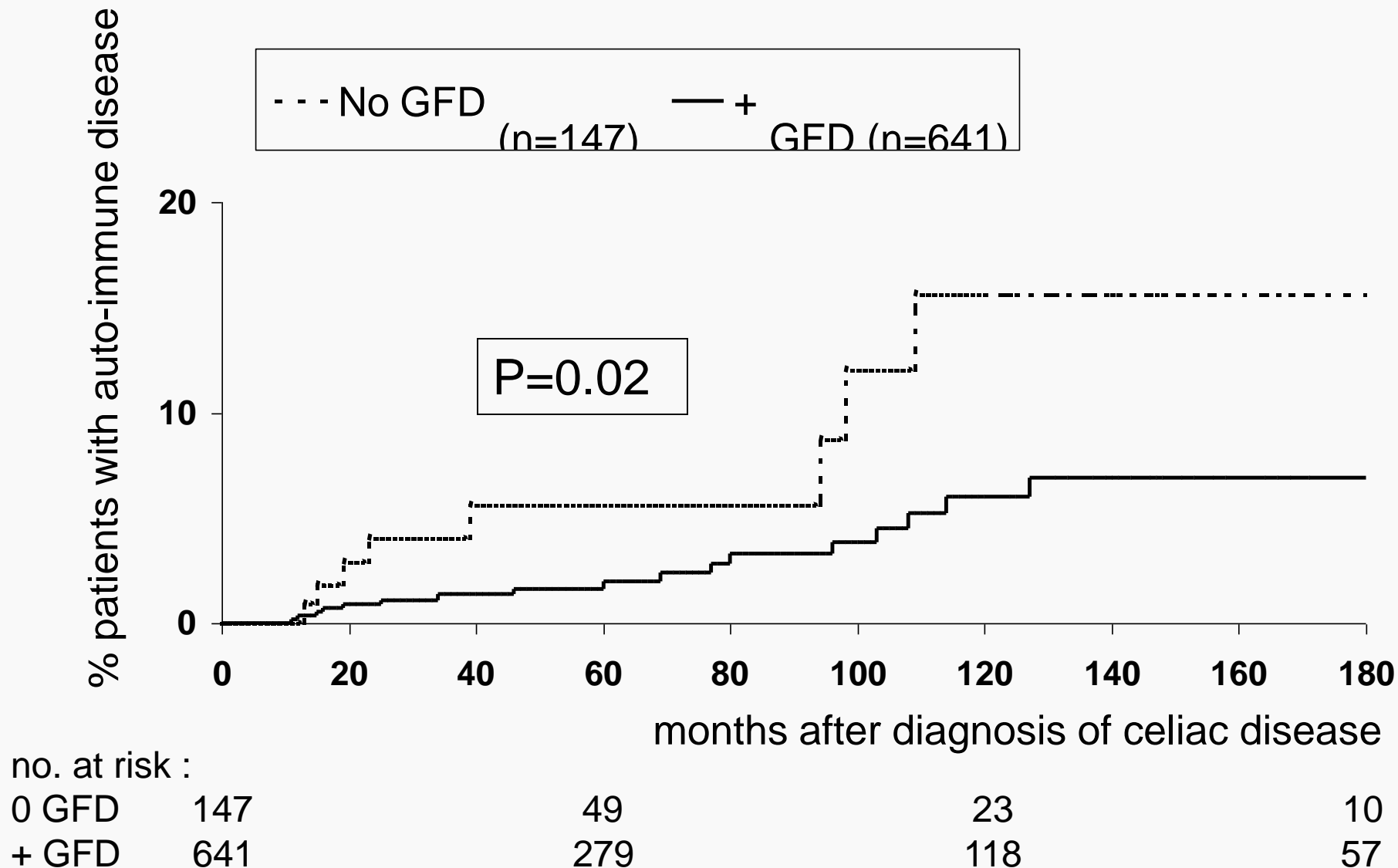
** sensible au RSG*



Prévention des maladies auto-immunes ?



Ventura et al, Gastroenterology 1999

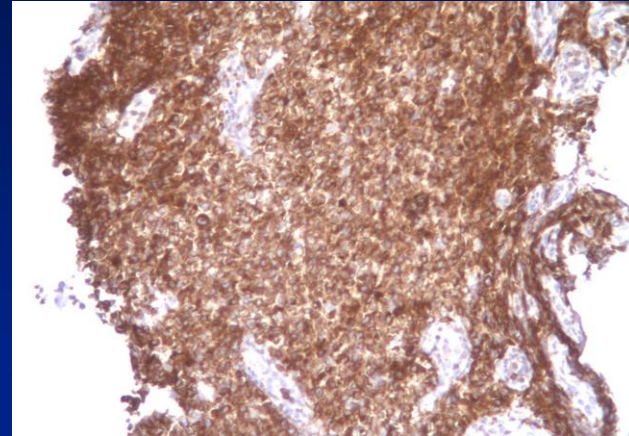


Cosnes et al, CGH 2008

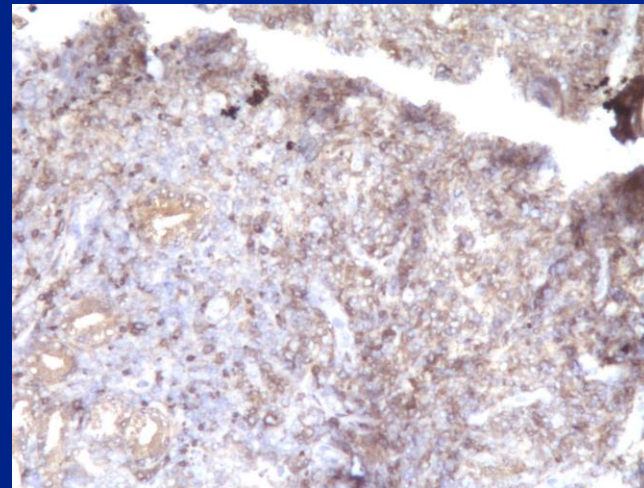
Complications malignes de la maladie coeliaque

- Adénocarcinome
- Lymphome T:EATL
- Sprue réfractaire type 2

symptômes d'alerte:
obstruction, perte de
poids, diarrhée,
hémorragie digestive,
fièvre....



CD3



CD103

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

- **Lymphome T : EATL (jéjunal)**
- **Adulte: > 50 ans**
- **Phénotype majoritaire: CD3+ CD8- CD103+**
- **Origine LIE (CD 103+)**
- **10- 20 % survie à 3 ans**

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

SPRUES REFRACTAIRES

SR I

LIE

Phenotype normal
Repertoire polyclonal

Atrophie villositaire



SR II

LIE

Phenotype anormal
sCD3-TCR- iCD3+ :25-98%
CD8 – or CD8 low

Clonal T γ (T δ)

55%

10%

Malnutrition

hypoalbuminemie

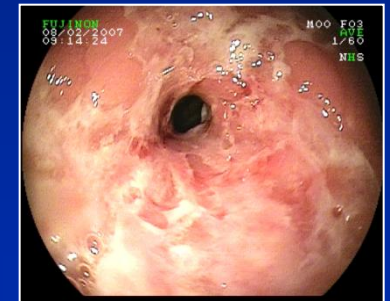
Jejunitis ulcéreuse

Large ulcerations >1 cm

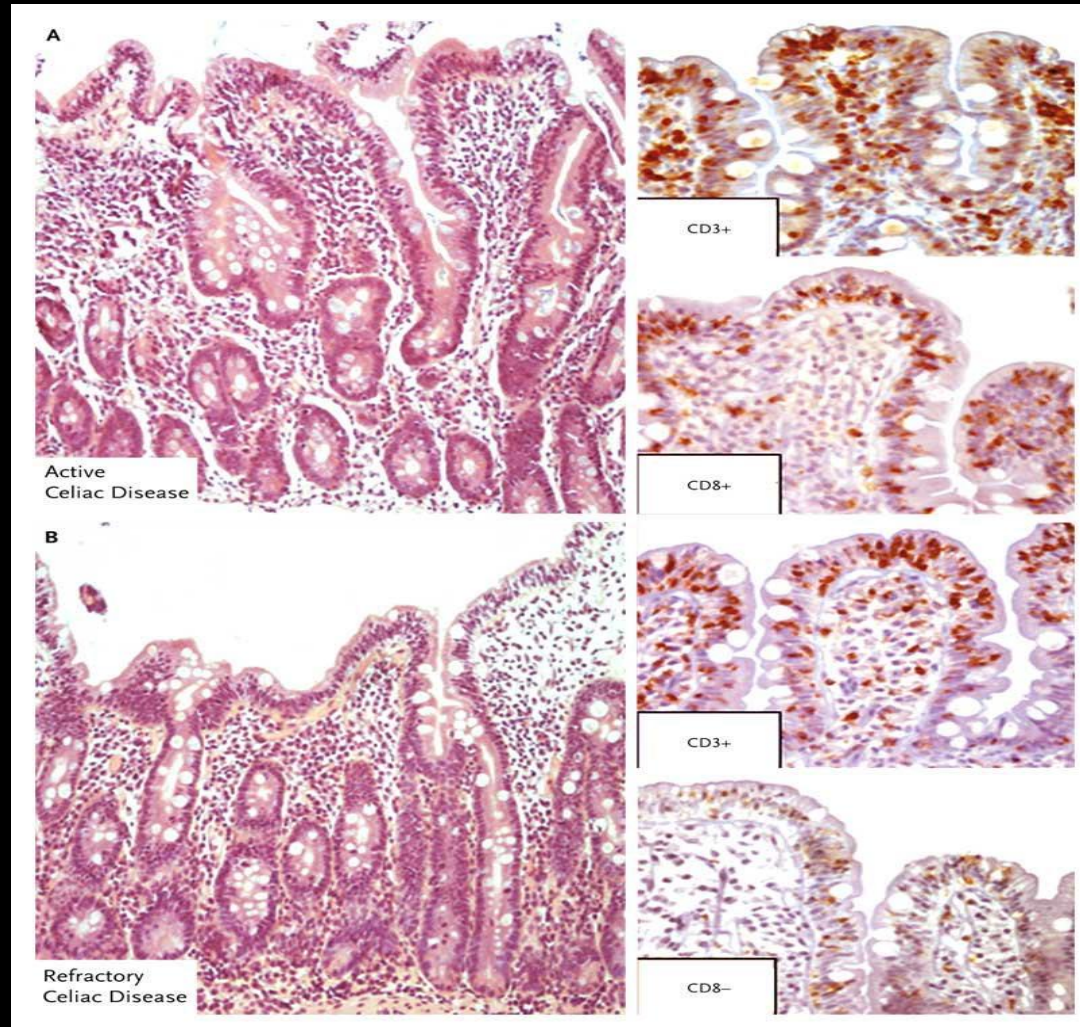
plus sévère

93%

67%



Phenotyping Intraepithelial Lymphocytes in Active versus Refractory Celiac Disease



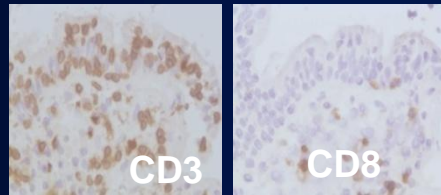
Green P and Cellier C. N Engl J Med 2007;357:1731-1743



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

SR II : critères diagnostiques

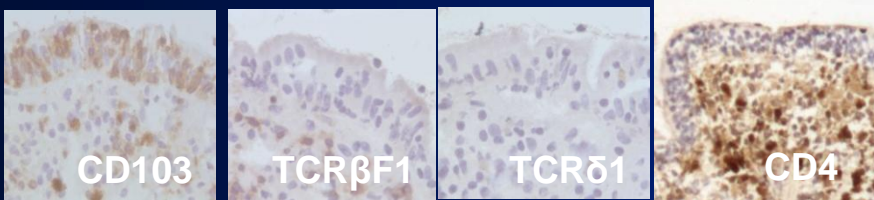
Immunohistochimie



Formol /Congélation → CD3+CD8- IEL

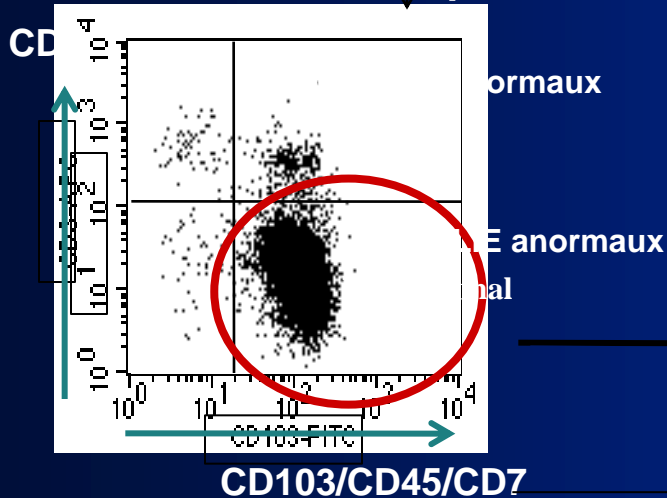
Faux + : forts taux de LIE $\gamma\delta$ T (CD8-)/ LIE CD4+ (DICV)

Faux - : Faibles % de LIE anormaux/ LIE CD8+ anormaux

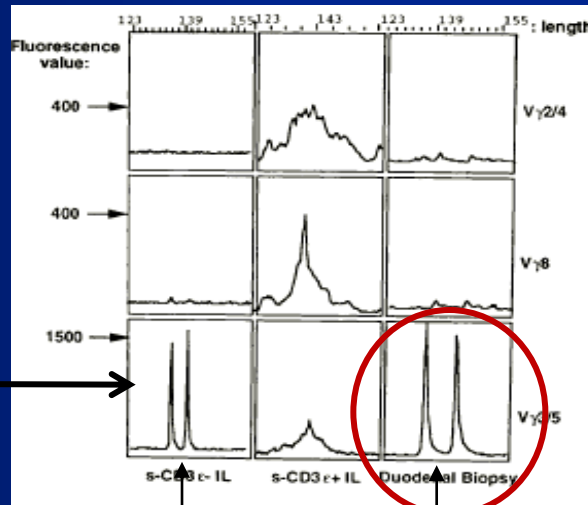


Collaboration N. Brousse, V. Verkarre

Cytométrie de flux sur LIE isolés de 6-8 biopsies



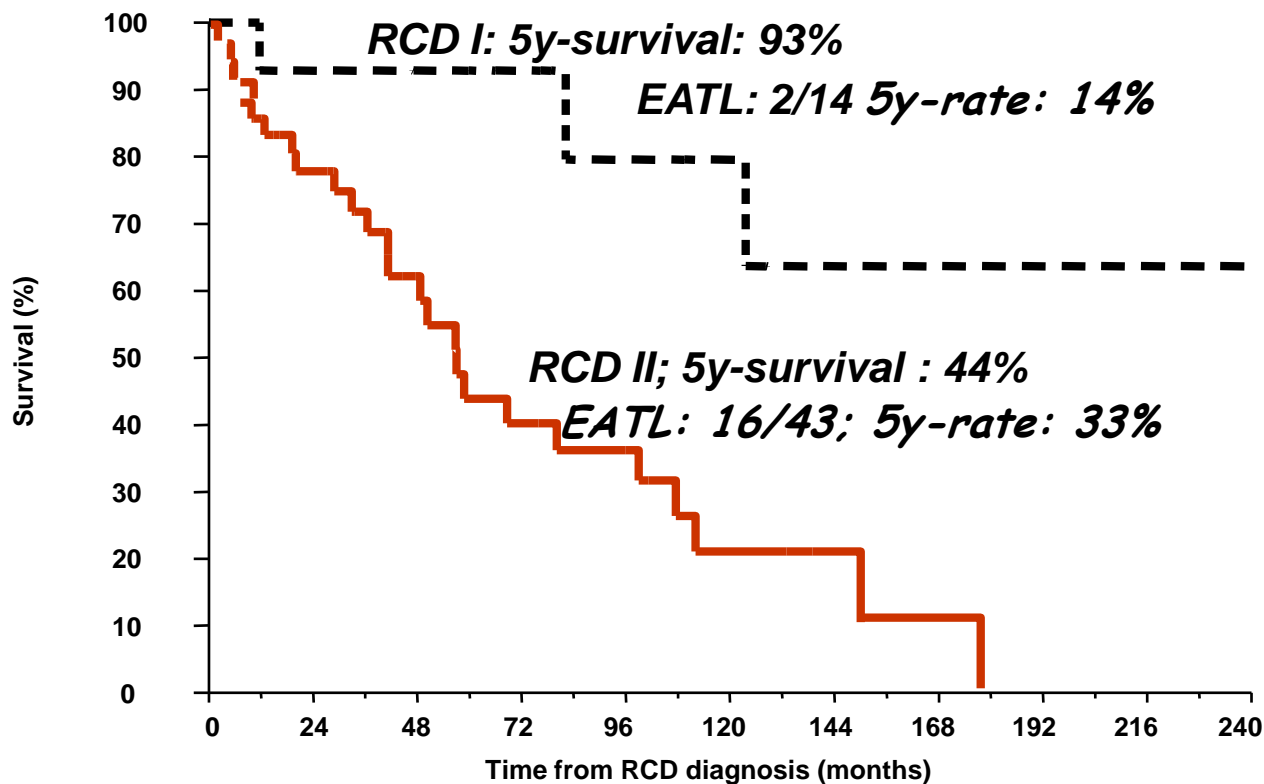
Analyse de la clonalité TCR γ par PCR multiplexe



homoduplexe

Collaboration E. Macintyre

Survie Maladie Coeliaque réfractaire



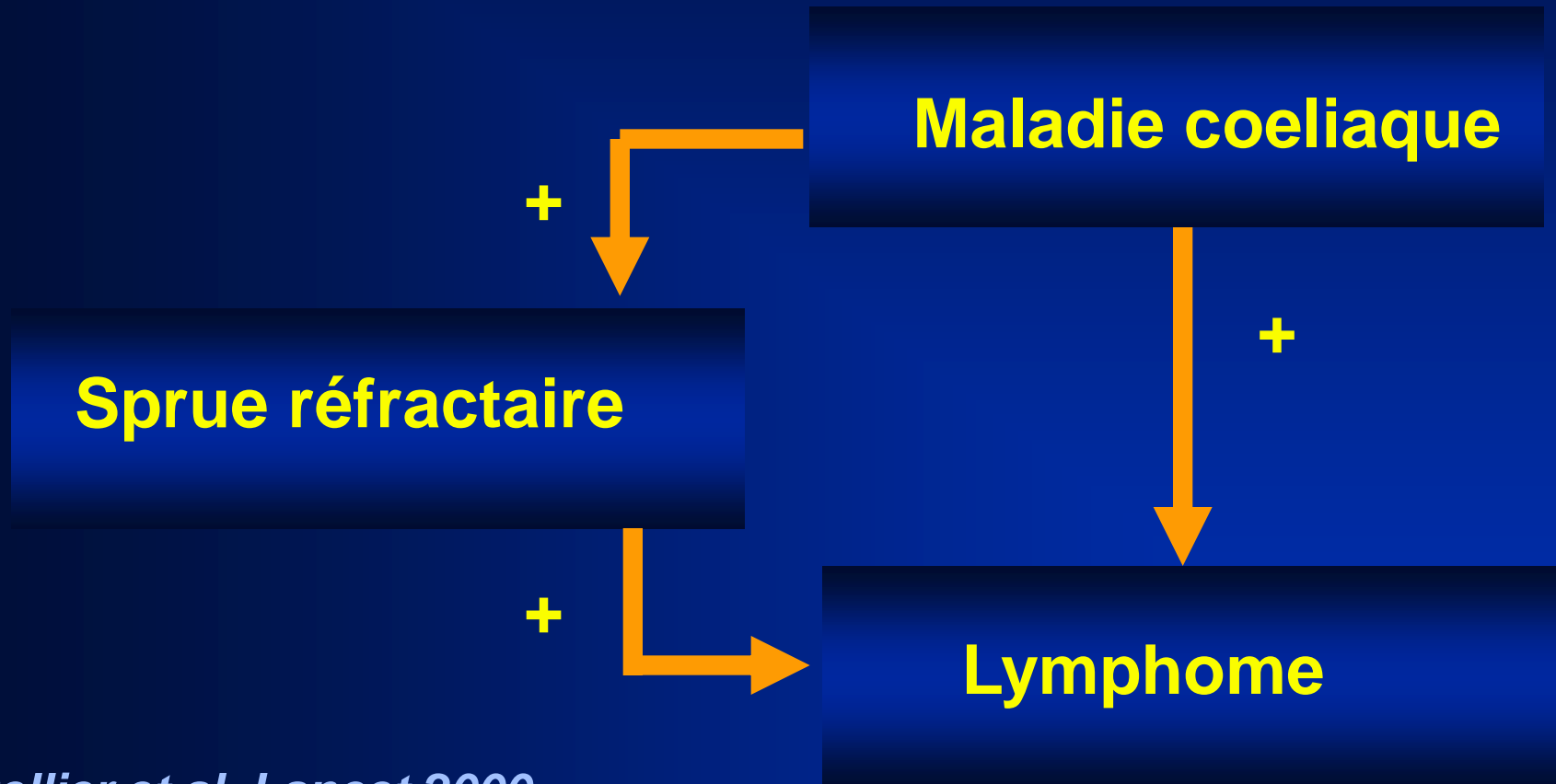
Al Toma et al 2007
50% EATL
58% survival

Rubio Tapia et al 2009
67% EATL
45% survival

*Malamut et al,
Gastroenterology 2009*

Sprue réfractaire type 2: lymphome intra-épithélial de bas grade.

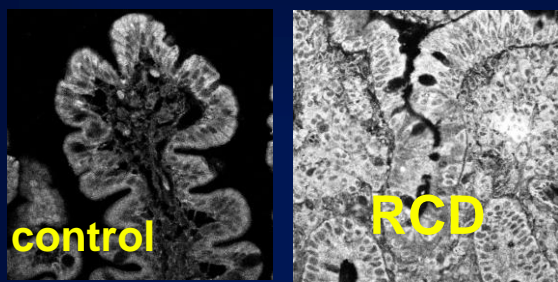
Futur thérapie ciblée : anti-il15



Cellier et al, Lancet 2000

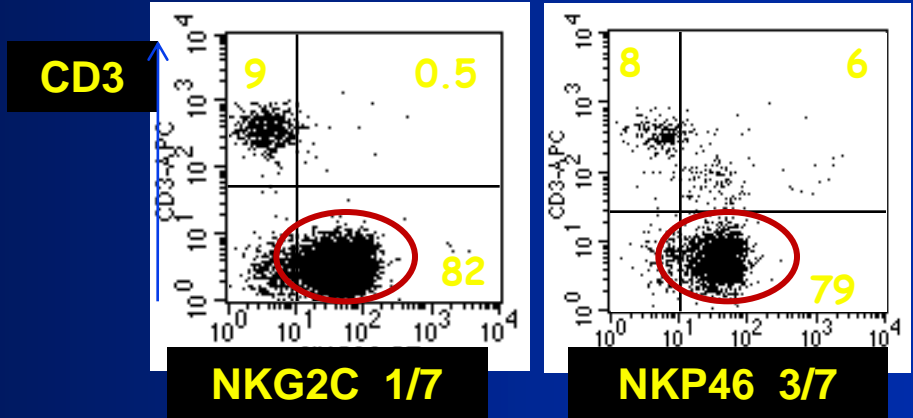
In RCD over-expressed IL-15 stimulates the cytotoxicity of RCD IEL via NK receptors (N Cerf – Bensussan)

IL-15

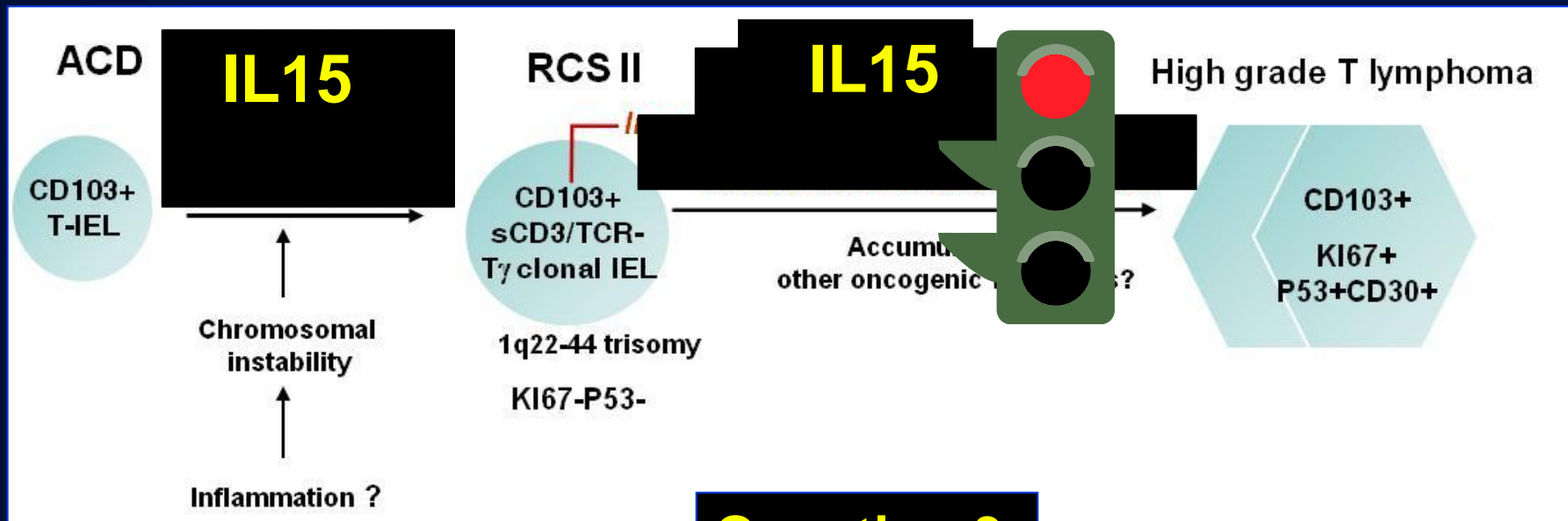


Hüe et al Immunity 2004, Meresse et al 2004, Mamamut JCI 2010

Meresse et al: 2006
NKG2C
NKP46
on T IEL from ACD



RCD II : from uncomplicated CD to EATL ?



Question 3

Which mechanisms drive the onset and progression of RCD ?

1- Genetic predisposition ? (*Wijmenga et al*)

Homozygosity DQ2/ MyoIXB?

Others ? (CCR5/RGS1)



Inflammation

IL-15: a potent anti-apoptotic cytokine: Ac Anti-IL 15

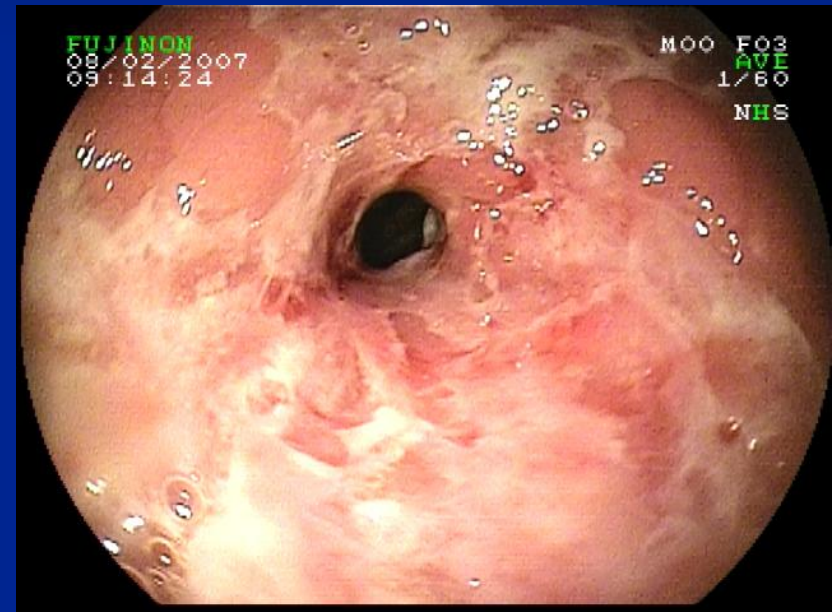
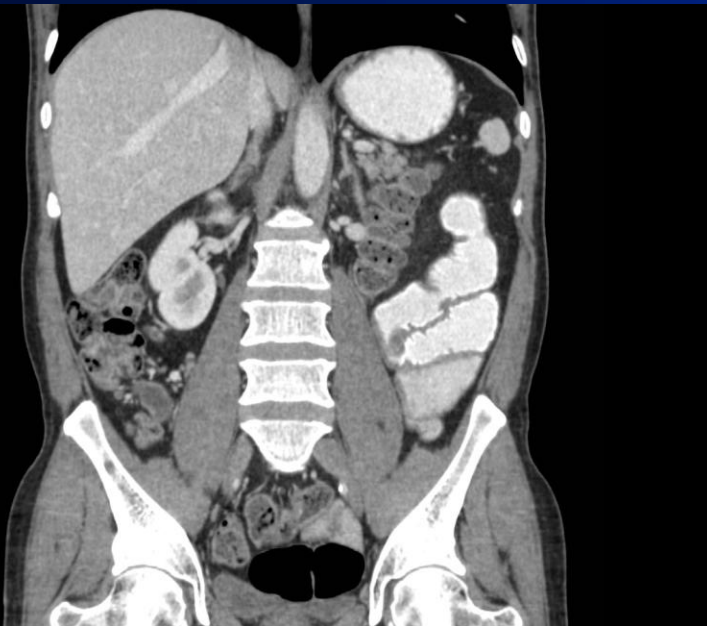
Mention et al Gastroenterology 2003

Malamut, ElMacchour and Meresse : in preparation

Aujourd'hui et demain

Nouveaux outils pour les diagnostic des complications de la maladie coeliaque

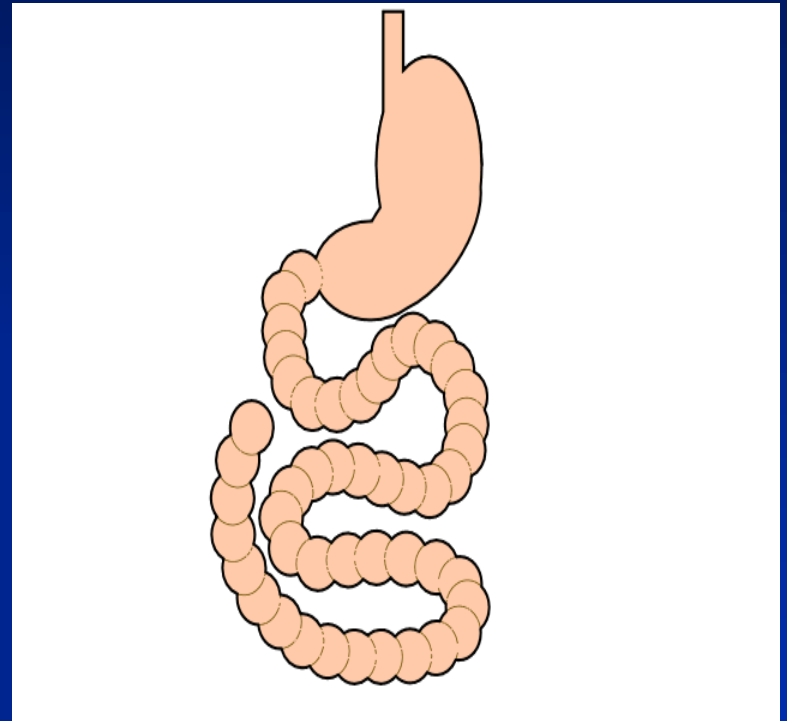
53



Sprue réfractaire et jéjunite ulcérée
Capsule avec biopsie?



Vidéo-capsule: pas de biopsie ni traitement



*Entéroskopie double ballon
(simple ballon, spiralé)*



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

- **Pourquoi ?**
 - **Amélioration des symptômes minimes ou atypiques**
 - **Prévention des complications**
 - maladies auto-immunes**
 - lymphome**
 - ostéopénie**
 - diminution mortalité ?**
- **Comment dépister ? Ac anti-tTG et biopsies**
- **Traitement médicamenteux: futur proche**

Un futur sans régime

Thérapies ciblées ?

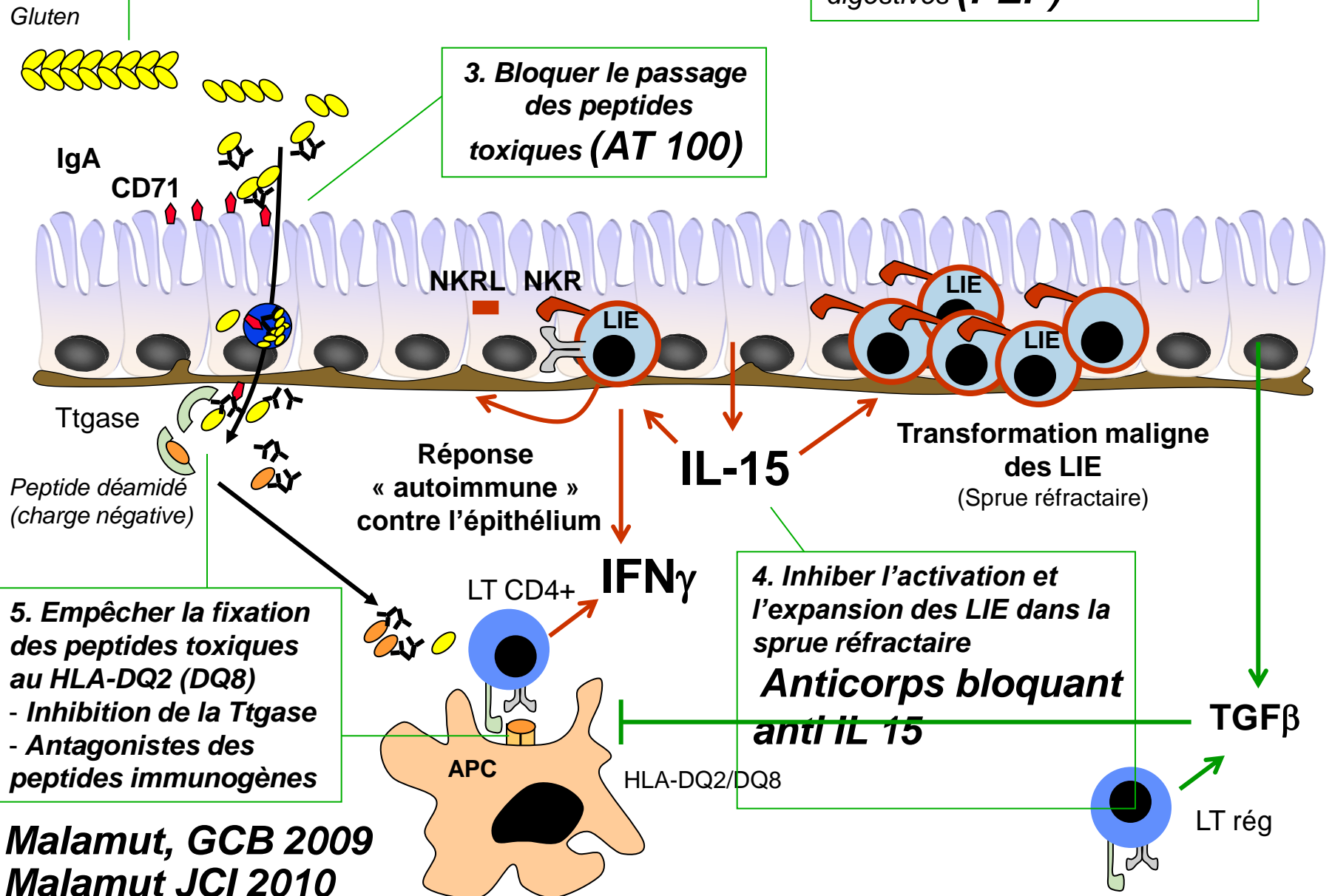
2010 – 2015

1. Modification du blé
pour éliminer les peptides toxiques

Digestion partielle

2. Favoriser la digestion du gluten
En ajoutant des enzymes digestives (**PEP**)

3. Bloquer le passage des peptides toxiques (AT 100)



HEGP

G. Malamut
(MD, PhD)

INSERM U989

N Cerf- Bensussan
M Heyman
B Meresse



Hopital Necker

K. Beldjord, E. Mc Intyre
Biological Hematology

O. Hermine
Hematology-CNRS

S. Hue, S Caillat-Zucman

Jacques Schmitz
Olivier Goulet
Frank Ruemmele
Gastroentérologie Pédiatrique

V. Verkarre, **N. Brousse**
Anatomopathologie



Association Française des Intolérants au gluten