



# Le point sur la maladie coéliquaue

Dr Caroline BASTID

Cheffe de clinique

Service d'hépatogastroentérologie

Journée de formation continue 04.05.2023



# Définitions

- Allergie au gluten
- Sensibilité au gluten
- Maladie coéliquaue



# Maladie coéliquaue

- **Intolérance au gluten**
- Coéliquaue
- Sprue coéliquaue
- Entéropathie au gluten
- Sprue non tropicale

**Entéropathie à médiation immunitaire déclenchée par exposition au gluten alimentaire chez des personnes génétiquement prédisposées**

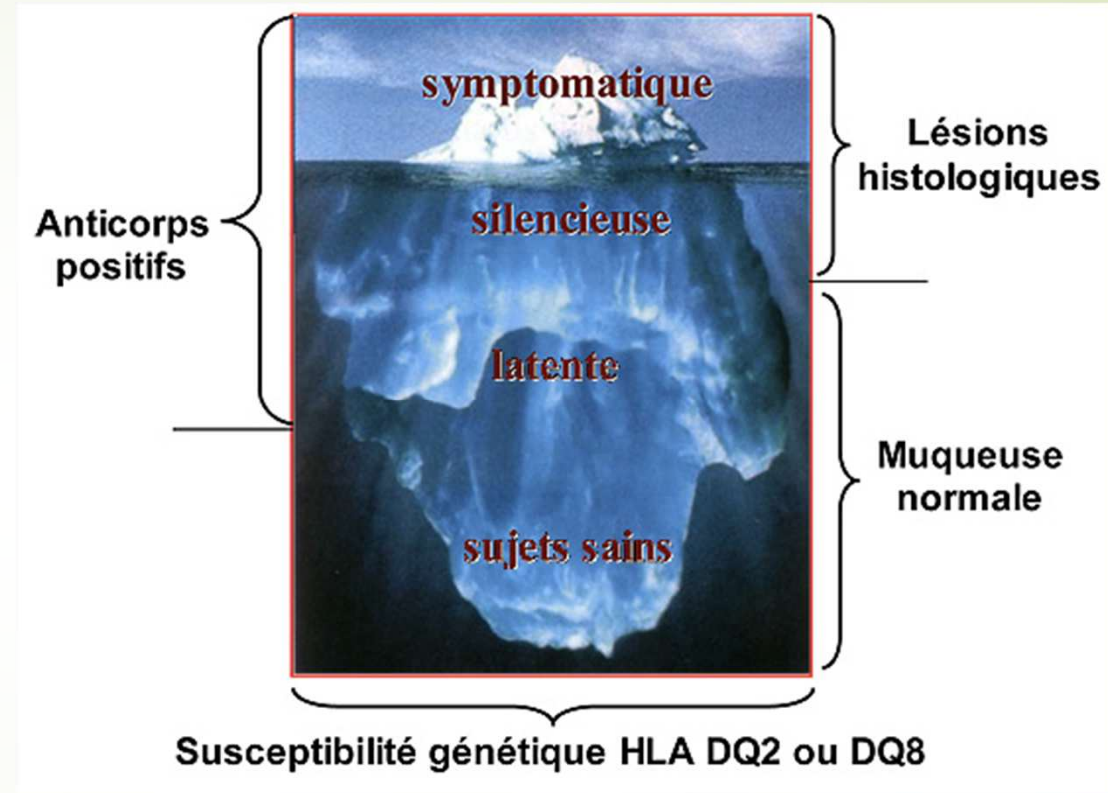
# Maladie cœliaque, nouvelle mode ?

- Dès le II<sup>ème</sup> siècle avant JC
- Rôle de mondialisation industrielle et culturelle
  - ➔ Augmentation de la consommation de gluten
  - ➔ Augmentation du diagnostic de maladie cœliaque
- Réelle augmentation de la prévalence de la maladie ou plutôt d'une meilleure connaissance de l'affection ?



# Epidémiologie

- ▶ De 0,3 à 2 % selon la localisation géographique
- ▶ Ratio de 2 femmes pour 1 homme

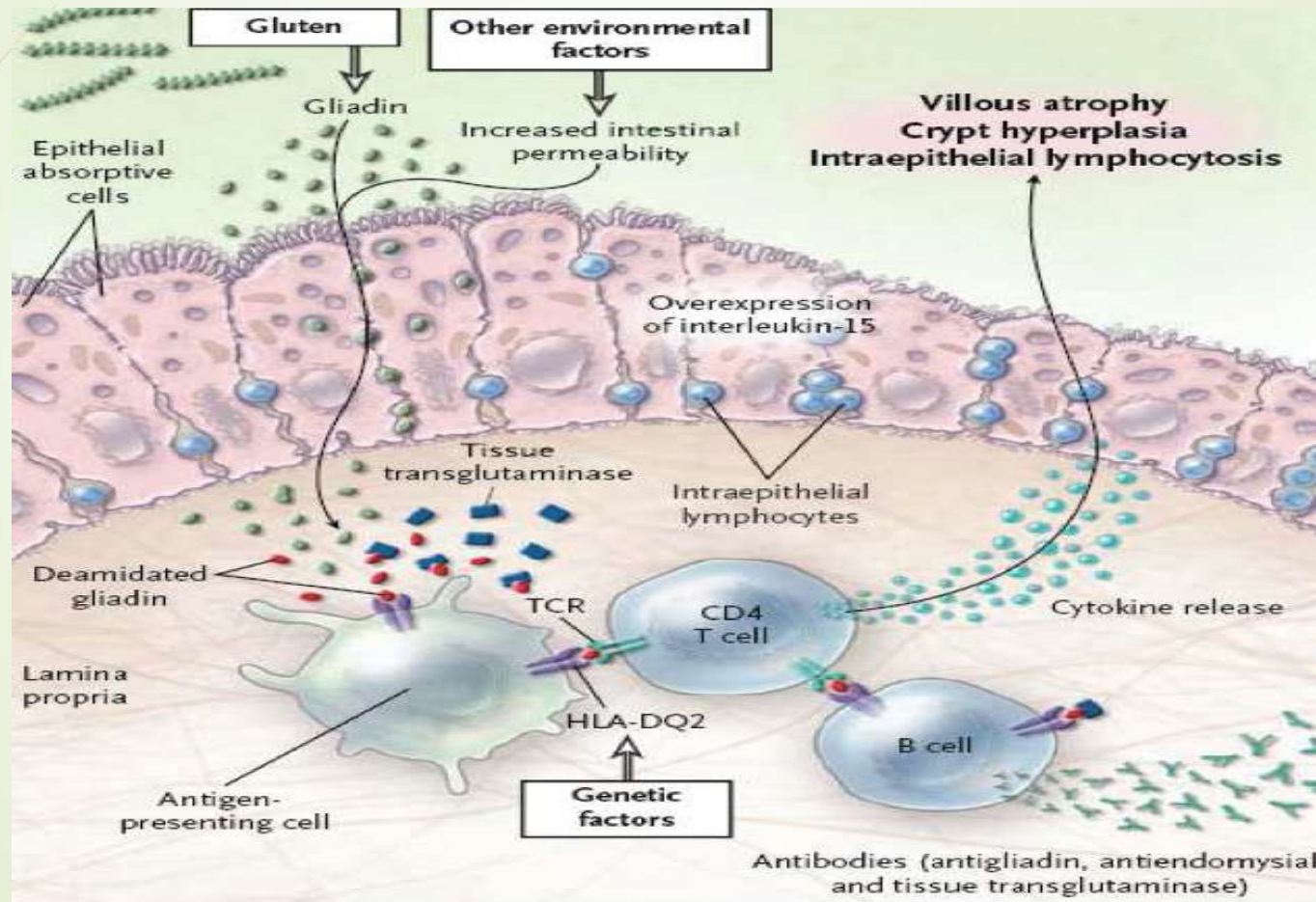


# Physiopathologie

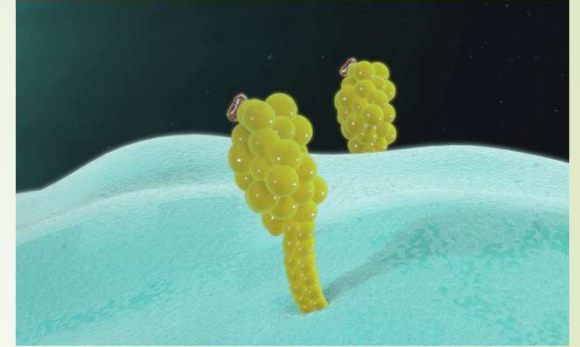
- Gluten :
  - Matière protéique visqueuse
  - Composée majoritairement de gliadine et de glutéine
- Blé, Seigle et Orge



# Physiopathologie



# Génétique



- Terrain génétiquement prédisposés nécessaire
- Expression des molécules CMH de classe II  
HLA DQ2 (90%) et HLA DQ8 (10%)






# Cas clinique N°1

- Patiente de 30 ans
- Notion de Maladie coéliqua diagnostiquée dans l'enfance avec RSG pendant quelques années puis réintroduction du gluten sans réapparition des symptômes
- Juillet 21 : Bilan de diarrhée depuis 3 semaines
- Initialement, douleurs épigastriques spontanément résolutive
  
- Selles Bristol 7 sans sang ni mucus diurnes 3-4/j
- Pas de nausée ou vomissement
- Absence de symptôme B

Quels sont éléments manquants à l'anamnèse ?

- 
- ATCD personnels et familiaux
  - Voyage récent
  - Prise de médicament
  - Consommation alcoolo-tabagique
  - Symptômes extra digestifs

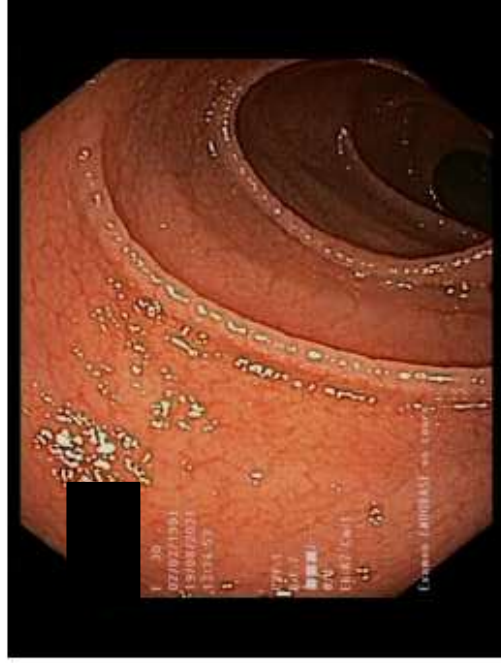
# Quelles explorations complémentaires ?

- Hb 134g/l
- Plaquettes 407G/L
- Absence de syndrome inflammatoire
- Pas de carence Vit K
- Albumine à 42g/l
- Ferritinémie 24ug/l et déficit modéré en Vit B9 et B12
- TSH dans la norme
- Calprotectine fécale 33ug/g
- Coprocultures et EPS négatives

➔ **Ac anti-transglutaminases à 800UI/ml**



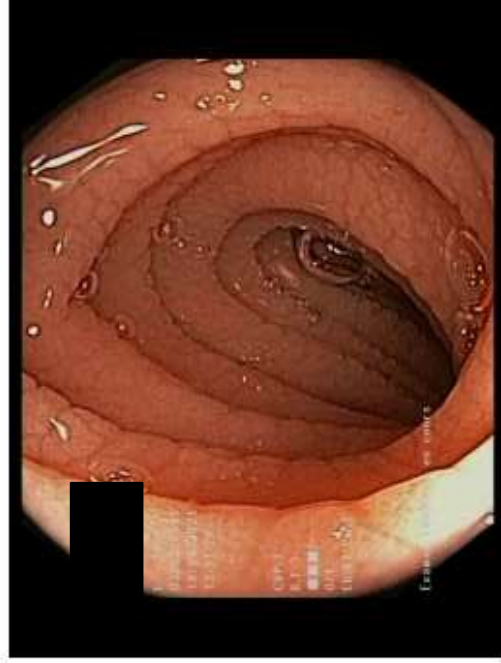
Nouvelle endoscopie digestive ?



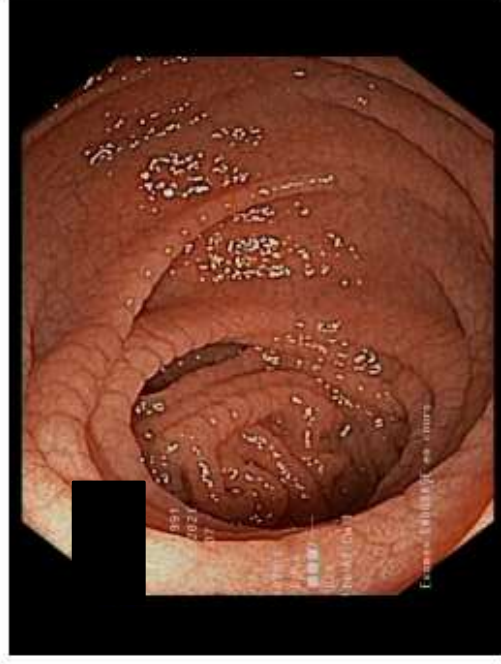
jejunum



D4- jejunum



D3



D2

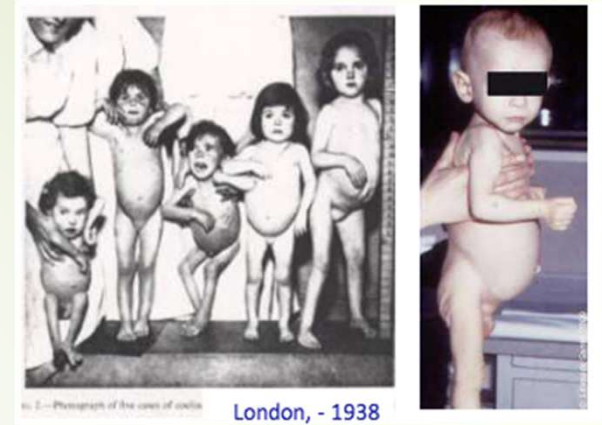


# Clinique

- Formes de description « classique » : symptomatologie digestive et de malabsorption
- Formes « atypiques » : signes extra digestifs
- Formes « asymptomatiques »

## Forme « classique »

- Perte de poids
- Douleurs abdominales / Météorisme
- Diarrhée / Vomissements
- Malnutrition / Carences vitaminiques
- Œdèmes secondaires à une hypo albuminémie
- Anémie
- Malaise





# Clinique

## ► Etude de Rostamo et Villanacci

- 35 % des patients : tableau digestif isolé
- 37% des patients : asymptomatique
- 18% des patients : association d'au moins deux entités





# Forme atypique

Signes extra digestifs	
Asthénie chronique	Aphtes buccaux récidivants
Perte musculaire	Migraines
Neuropathie périphérique	Ostéoporose
Stérilité inexplicquée	Hypertransaminasémie isolée
Retard de croissance staturo pondérale	....

# Maladies significativement liées à la MC

## ➤ Sur le plan dermatologique :

- 70 à 100% des patients atteints de dermatite herpétiforme

➔ Réponse favorable des lésions au régime sans gluten

➔ Corticoïdes topiques ou Traitement



### COMPOSITION DU MÉDICAMENT DISULONE

	p cp
Dapsone	100 mg
Oxalate de fer	200 mg
Gluten	+

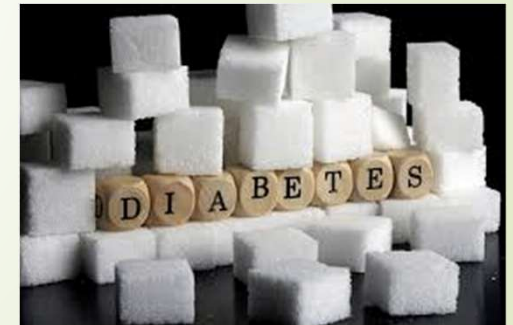
# Maladies significativement liées à la MC

## ➤ Sur le plan endocrinologique :

- 5% des patients coeliaques atteints d'un diabète insulino-dépendants

(1,4% dans la population générale)

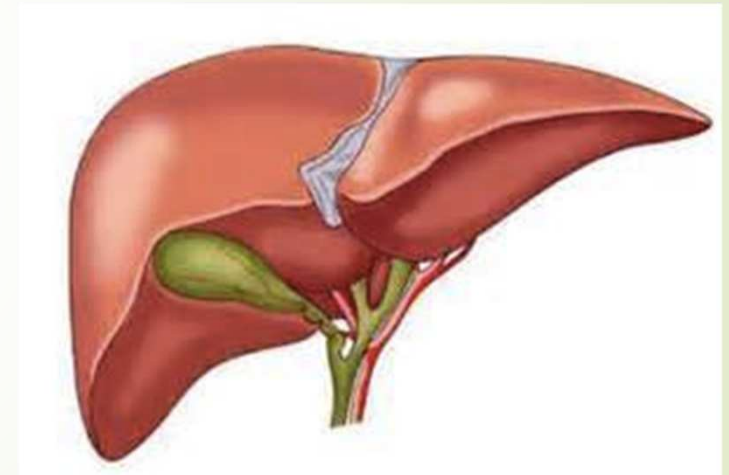
- Dysthyroïdies



# Maladies significativement liées à la MC

## ➤ Sur le plan digestif

- Hépatite auto immune
- Cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante
- Maladies veino-occlusives du foie



# Maladies significativement liées à la MC

## ➤ Sur le plan obstétrical :

- Risque accru d'avortements spontanés et de prématurité

## ➤ Sur le plan malformatif :

- 6% des patients atteints de Trisomie 21



# Maladies significativement liées à la MC

► Sur le plan neurologique :

- Neuropathie périphérique , Atteintes cérébelleuses

► Sur le plan psychique :

- Anxiété, Irritabilité, Syndrome dépressif



# Maladie coéliquaue et manifestations rhumatologiques

- Deux principaux mécanismes impliqués dans les altérations du tissu osseux:
  - Malabsorption intestinale
  - Inflammation chronique
  
- Manifestations rhumatologiques :
  - Arthralgie, arthrite
  - Synovites
  - Enthésites
  - Lombalgies

# Epidémiologie de la perte osseuse et MC

- Baisse de la DMO jusqu'à 70% des patients atteints de MC sans régime sans gluten

- Etude de 2011, Finlande

22 patients sur 35 nouvellement diagnostiqués présentent une ostéoporose ou une ostéopénie soit une prévalence de la DMO de 62%

- Revue systématique avec méta-analyse de 8 études 2008

20 900 patients MC et 97 777 contrôles

- ➔ Risque élevé de fractures estimé à 43%

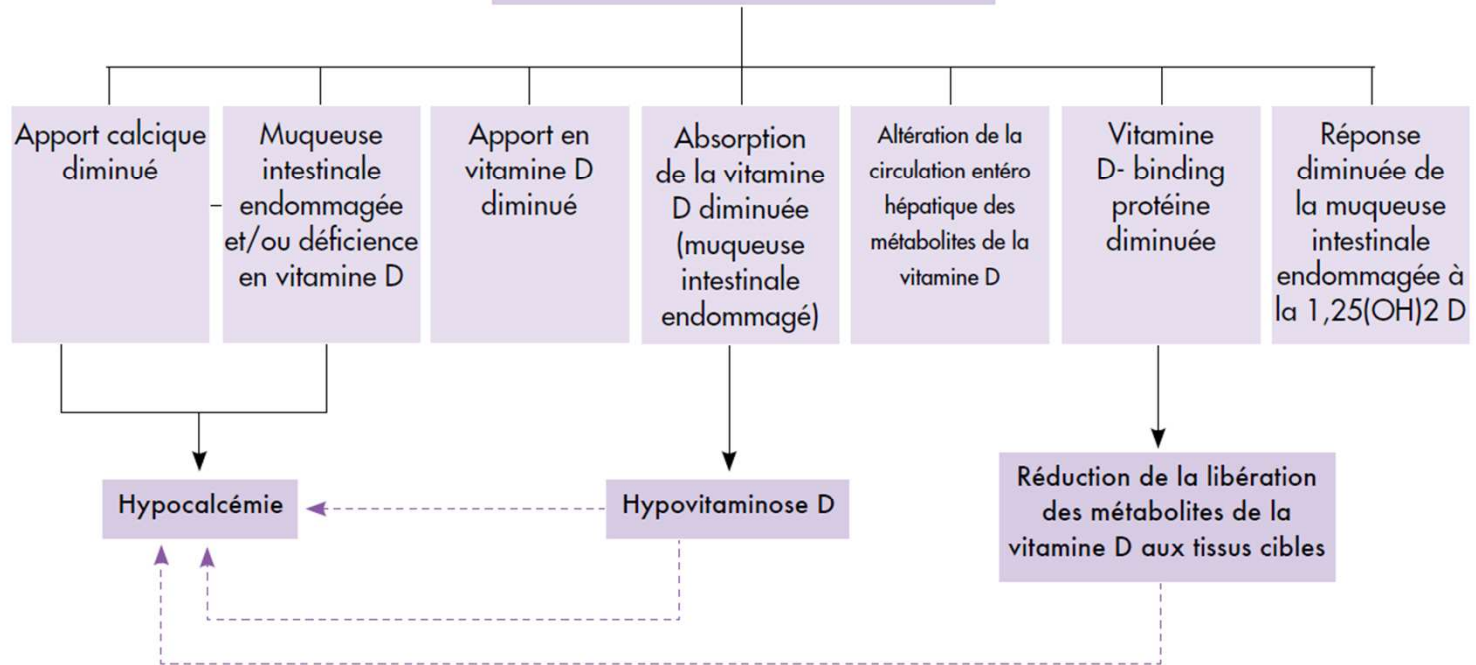
Casella et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc* 2012

Vilpula et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2011

Olmos et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis.* 2008



## Maladie cœliaque



25 OH D: Hydroxyvitamine D

1,25 (OH)2 D : Dihydroxyvitamine D

--- Effet indirect dû à la déficience en vitamine D

### Mécanismes aboutissant à l'hypocalcémie et à l'hypovitaminose D dans la MC



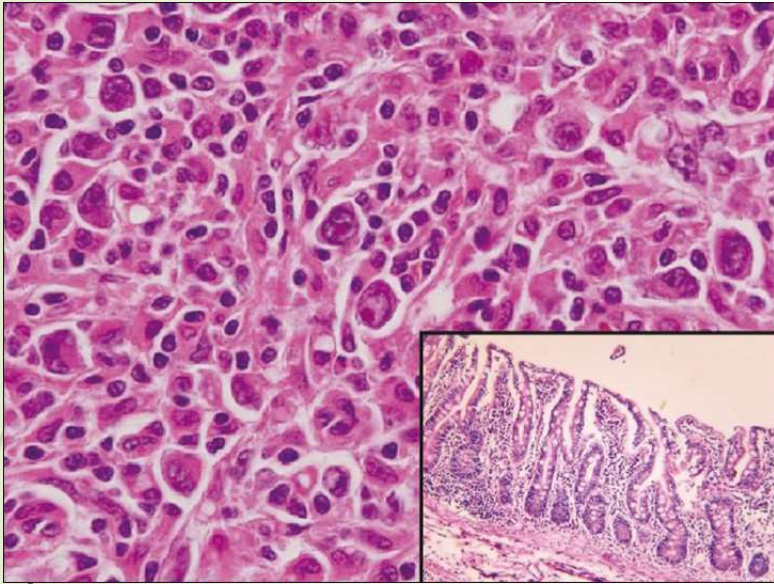
# MC et manifestations rhumatologiques

- ▶ DMO recommandée au diagnostic de la MC
- ▶ Discuter de la mise d'une supplémentation Vitamino-calcique
- ▶ Réversibilité et correction de la DMO après mise en place d'une régime sans gluten



- Cancers
- Stérilité inexpliquée (12%)
- Conséquences de la malabsorption (Ostéoporose, carences vitaminiques et ferriques entraînant anémie ou troubles de la coagulation)

# Complications



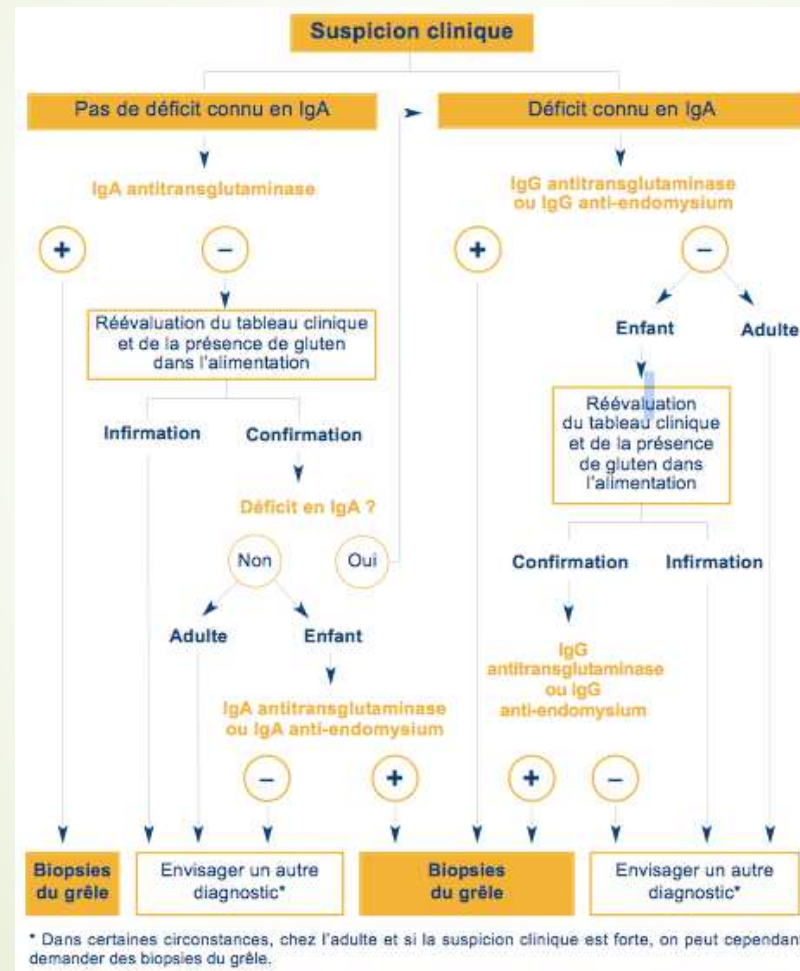
- La plus redoutable : Lymphomes T associés aux entéropathies
- Moins de 1% de la totalité des lymphomes
- Association à une maladie coéliquaue des 70% des cas
- Survie cumulée à 5 ans inférieure à 20%



# Diagnostic

- Deux étapes :
  - Dépistage des anticorps anti-transglutaminases
  - Confirmation histologique de la maladie

# Recommandations HAS 2008



# Dosage des anticorps

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
IgA AGA *	<70–91	80–95
IgG AGA *	17–100	80–95
IgA EMA *	75–100	98–100
IgA tTG *†	75–95	91–99
IgA DGP *†	82–96	93–96
IgG DGP †	70–95	99–100
IgA + IgG DGP †	76–97	96–99
IgA et IgG DGP et tTG †	83–100	88–93

Eventail des sensibilités et des spécificités des tests sérologiques pour la MC:

IgA : immunoglobuline A

IgG : immunoglobuline G

tTG : transglutaminase tissulaire

AGA : anticorps anti-gliadine

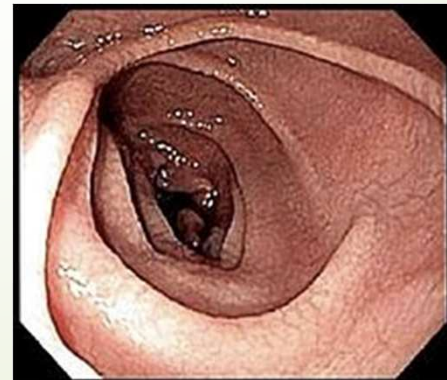
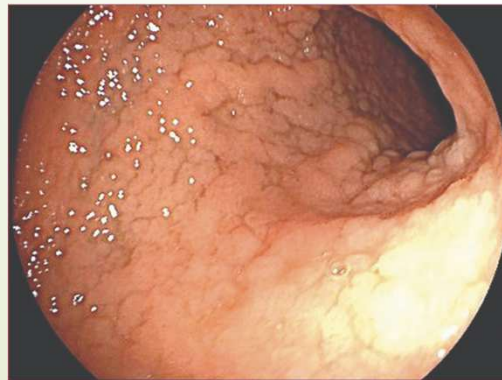
DGP : anticorps anti peptide désaminé de la gliadine

EMA : anticorps anti-endomysium

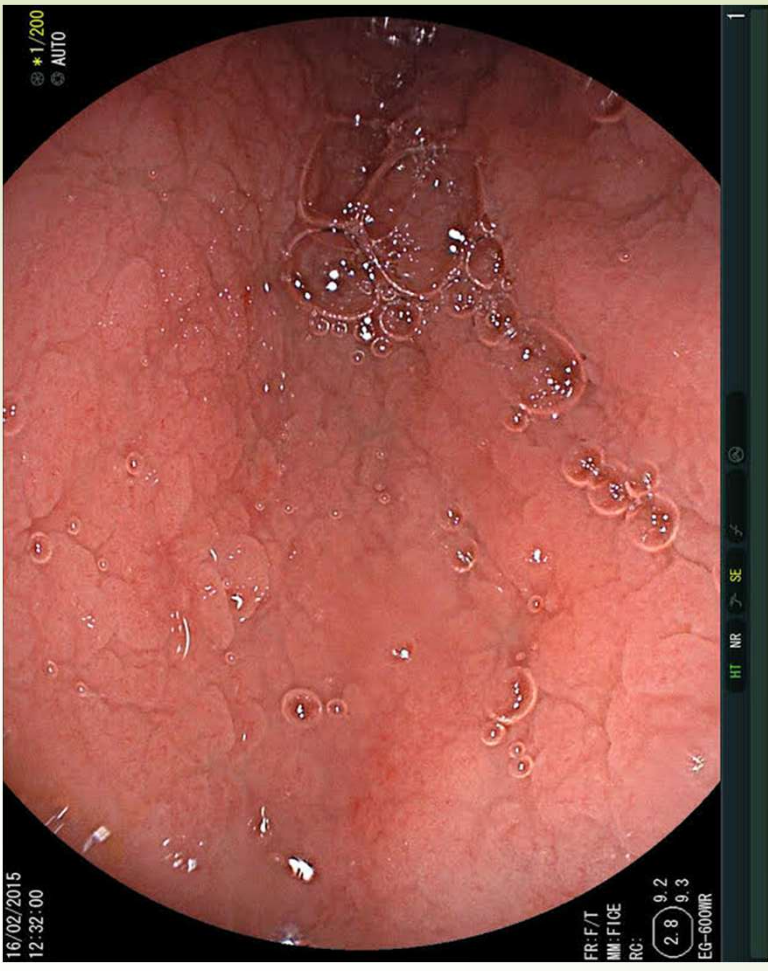
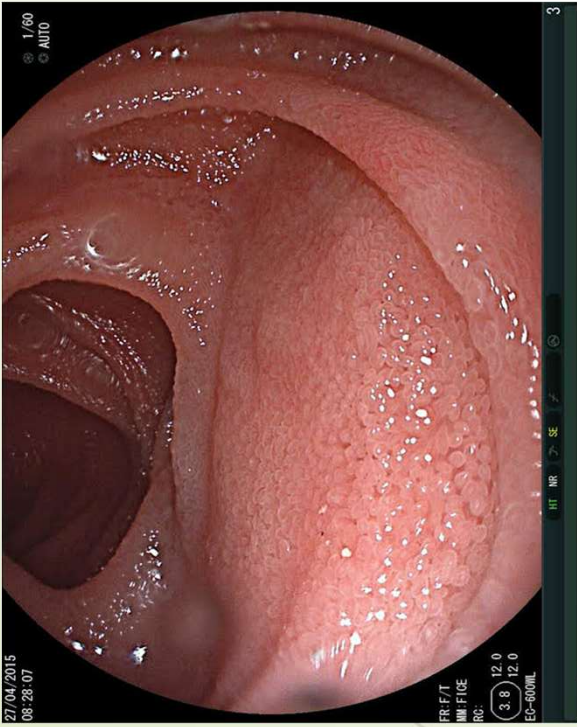
# Biopsies intestinales



- Obligatoire chez les adultes, discutables chez les enfants
- Endoscopie haute
- Au moins 6 biopsies : 4 dans D2 et 2 dans le bulbe (même pot)



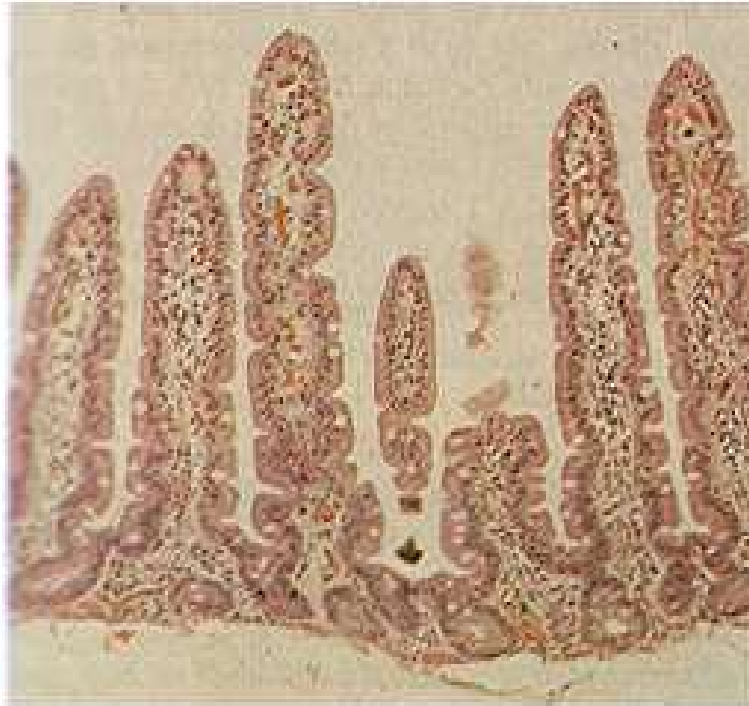




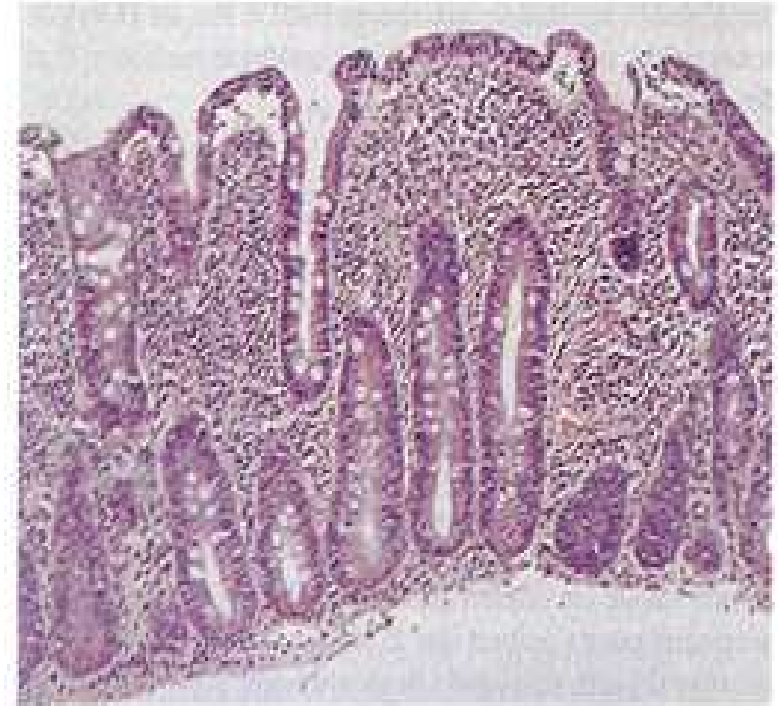


# Biopsies intestinales

- ▶ Lésions histologiques :
  - Atrophie villositaire
  - Hyperplasie des cryptes
  - Infiltration de la lamina propria par des cellules mononucléaires
  - Infiltration intra-épithéliale par les lymphocytes

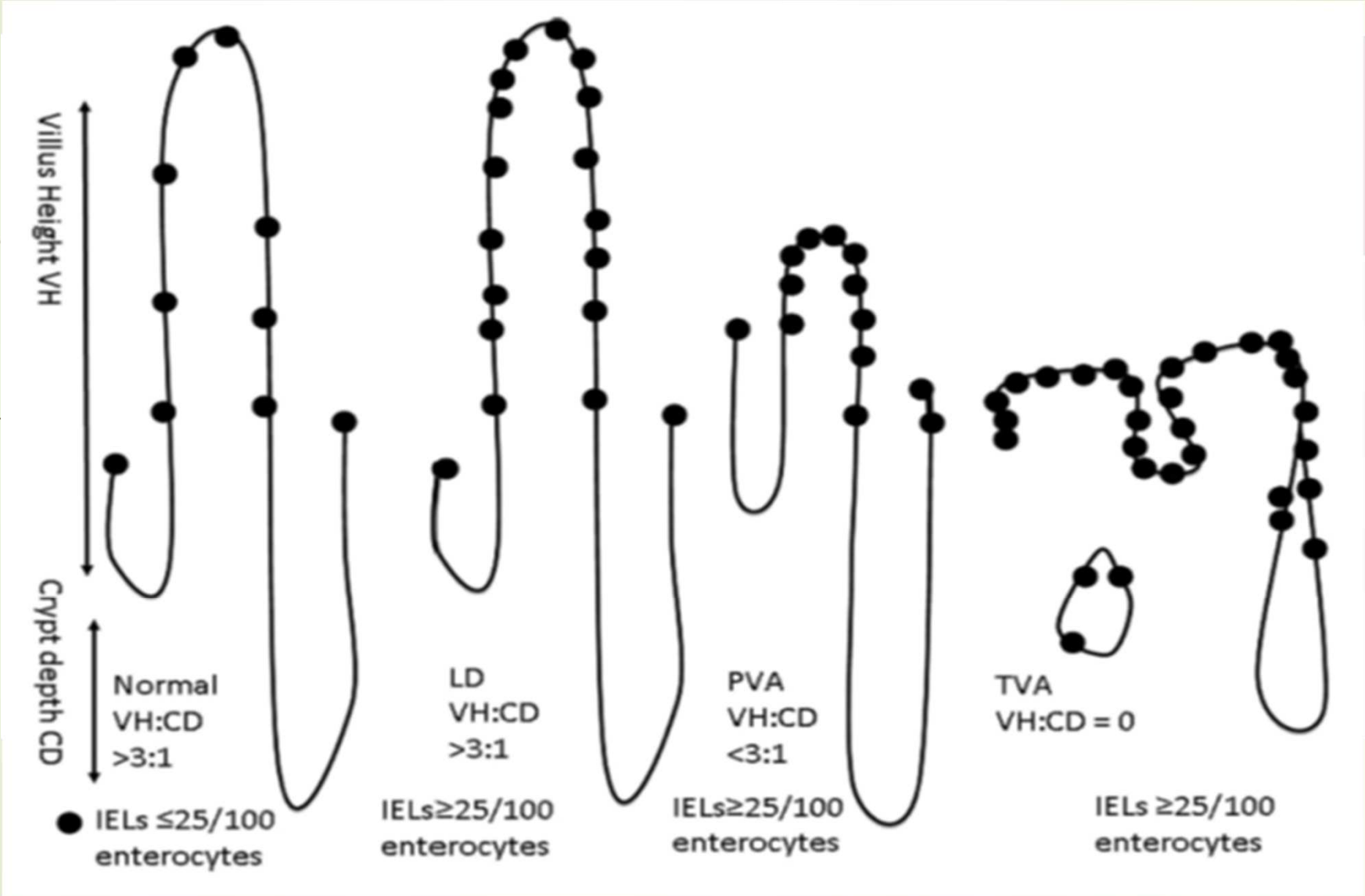


**Muqueuse normale**



**Atrophie villositaire totale**

**Atrophie villositaire totale de la muqueuse intestinale. © [www.fmcgastro.org](http://www.fmcgastro.org)**



**Table 2** Histological mimics of CD in seronegative patients—conditions to be considered for investigation in an appropriate clinical context

Duodenal histology: normal architecture and increased IELs ( $\geq 25/100$  enterocytes) or villous atrophy $\pm$ increased IELs ( $\geq 25/100$  enterocytes)

Immune disorders	Common variable immunodeficiency syndrome Glomerulonephritis Hypogammaglobulaemia IgA deficiency	
Autoimmune disease These patients may have concurrent CD, check serology and HLA status if appropriate*	Autoimmune enteropathy (adults and children) Graves' disease* Haemolytic anaemia Hashimoto's thyroiditis* Multiple sclerosis Psoriasis	Rheumatoid arthritis Sjögren's syndrome* Systemic lupus erythematosus Thymoma-associated autoimmune enteropathy Type I diabetes mellitus*
Hypersensitivity/non-gluten protein intolerance	Non-coeliac gluten sensitivity Protein intolerance (cows' milk, soy, eggs, peanuts, cereals)	
Infection	AIDS Cryptosporidium Giardiasis <i>Helicobacter pylori</i> gastritis† Postinfectious diarrhoea	Small intestinal bacterial overgrowth Tropical sprue Tuberculosis (including atypical TB) Viral Whipple's disease (for example, HIV)
Drugs	Chemotherapy Non-steroidal anti-inflammatory drugs Olmesartan Mycophenolate mofetil	
Neoplasia	Enteropathy-associated T-cell lymphoma Immunoproliferative small intestinal disease Refractory CD type 2 CD 4 T-cell proliferation	
Other	Abetalipoproteinaemia Collagenous colitis Collagenous duodenitis Crohn's disease	Eosinophilic gastroenteritis Glycogen storage disease Microscopic colitis Radiation enteritis Small bowel ischaemia

\*For definition please see text and the Oslo definitions.<sup>7</sup>

†Common.


CD, coeliac disease; HLA, human leucocyte antigen; IEL, intraepithelial lymphocyte.



## Cas clinique N°2

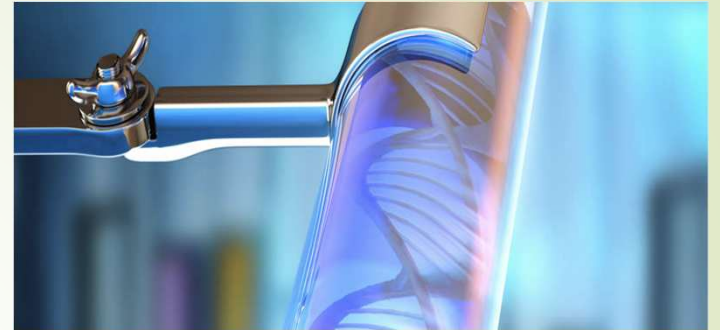
- ▶ Patiente de 45 ans
- ▶ Connue pour intolérance au gluten ( portée sur dosage Ac anti TG seul) et intolérance au lactose
- ▶ Régime strict depuis 7 ans avec bonne observance
- ▶ Transit régulier 1 selle normale par jour
- ▶ Pas de symptômes B
- ▶ Se plaint de ballonnements plusieurs fois par semaine pendant quelques heures depuis 4 ans

**Que faites vous ?**

- 
- Diagnostic clinique d'IBS ?
  - Bilan biologique de base à la recherche de carence ?
  - Dosage des Ac anti TG ?
  - Nouvelle endoscopie ?
  - Recherche génétique avec Typage HLA ?

# Typage HLA

- Non systématique
- En cas de régime sans gluten déjà en place avant d'avoir des preuves histologiques ou biologiques
- Dépistage chez parent de 1<sup>er</sup> degré asymptomatique
- Cas pédiatriques
- Doute diagnostique ?







~~Régime sans gluten = Preuve  
diagnostique~~



# Dépistage

- ▶ Recommandations de la British Society of Gastroenterology et de l'American College of Gastroentéology
- Dépistage individuel en fonction du contexte
- ▶ Jusqu'à 50 % des parents de patients diagnostiqués présentent une évolution clinique asymptomatique



# Dépistage

- Anémie ferriprive inexpliquée
- Déficits en acide folique, fer ou Vit B12 inexpliqués
- Hypertransaminémie inexpliquée
- Ostéoporose et ostéomalacie précoce
- Eruptions cutanées
- Ataxie et neuropathie idiopathique

# Dépistage



- **Parents du 1<sup>er</sup> ou second degré de patients atteints de MC**
- **Autres maladies auto-immunes** : diabète de type 1 (2 à 15%), dysthyroïdie (2-7%), maladie d'Addison, hépatite auto-immune (3-6%)
- **Syndromes de Down et de Turner (6% chacun)**
- **Syndrome de l'intestin irritable (3%)**

# Traitement



- Régime sans gluten STRICT à vie
- Eviction : blé, seigle, orge et produits dérivés
- Aliments riches en fibres et acide folique
- Apports supplémentaires vitaminiques

# Prise en charge



- Diététicien / Nutritionniste
- Association de patients  
(Association Romande de la Coeliaquie, ARC)
- Attention à la prescription des médicaments

# Rémission



- Régime strict : rémission clinique, sérologique et histologique dans la majorité des cas
- Histologiquement : cicatrisation complète variant de 57 à 76% des cas

Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992

Ludvigsson et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014

Sugai Eal. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2010



# Surveillance et suivi

- Importance d'une bonne information pour une bonne observance

- ➔ Seuls 40 % des perdus de vue resteraient compliants à l'éviction stricte du gluten



# Surveillance et suivi



- Consultation tous les 3-6 mois la première année puis 1 fois par an
- Contrôle des Ac transglutaminases à 6 mois, 1 an puis si doute de l'observance
- Dépistage des carences
- Renouveler les biopsies uniquement en cas de persistance de la symptomatologie – OU OGD tous les 2 ans (HEGP) ?
- Vaccination contre le pneumocoque



OPEN ACCESS

# Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology

Jonas F Ludvigsson,<sup>1,2</sup> Julio C Bai,<sup>3</sup> Federico Biagi,<sup>4</sup> Timothy R Card,<sup>5</sup> Carolina Ciacci,<sup>6</sup> Paul J Ciclitira,<sup>7</sup> Peter H R Green,<sup>8</sup> Marios Hadjivassiliou,<sup>9</sup> Anne Holdaway,<sup>10</sup> David A van Heel,<sup>11</sup> Katri Kaukinen,<sup>12,13,14</sup> Daniel A Leffler,<sup>15</sup> Jonathan N Leonard,<sup>16</sup> Knut E A Lundin,<sup>17</sup> Norma McGough,<sup>18</sup> Mike Davidson,<sup>19</sup> Joseph A Murray,<sup>20</sup> Gillian L Swift,<sup>21</sup> Marjorie M Walker,<sup>22</sup> Fabiana Zingone,<sup>23</sup> David S Sanders,<sup>24</sup> Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group

Gastroenterology 2019;156:885–889

## **AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE**

### **AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review**

Steffen Husby,<sup>1</sup> Joseph A. Murray,<sup>2</sup> and David A. Katzka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Odense, Denmark; and <sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota





# BSG Guidelines 2014

## Recommendations

- ▶ Newly diagnosed patients should have vaccination for *Pneumococcus*. (Grade C)
- ▶ Bone density should be measured after 1 year of diet in patients who have additional risk factors for osteoporosis or if over the age of 55 years. (Grade D)
- ▶ Adult patients with CD should have a calcium intake of at least 1000 mg per day. (Grade D)
- ▶ Patients with CD require follow-up by a dietitian and/or clinician with an interest or expertise in this field. (Grade D)
- ▶ Patients should have annual haematological and biochemical profiles. (Grade D)
- ▶ A GFD is the core management strategy for prevention of osteoporosis. (Grade D)

# BSG Guidelines 2014

## Recommendations

- ▶ Newly diagnosed patients should have vaccination for *Pneumococcus*. (Grade C)
- ▶ Bone density should be measured after 1 year of diet in patients who have additional risk factors for osteoporosis or if over the age of 55 years. (Grade D)
- ▶ Adult patients with CD should have a calcium intake of at least 1000 mg per day. (Grade D)
- ▶ Patients with CD require follow-up by a dietitian and/or clinician with an interest or expertise in this field. (Grade D)
- ▶ Patients should have annual haematological and biochemical profiles. (Grade D)
- ▶ A GFD is the core management strategy for prevention of osteoporosis. (Grade D)

Vaccination

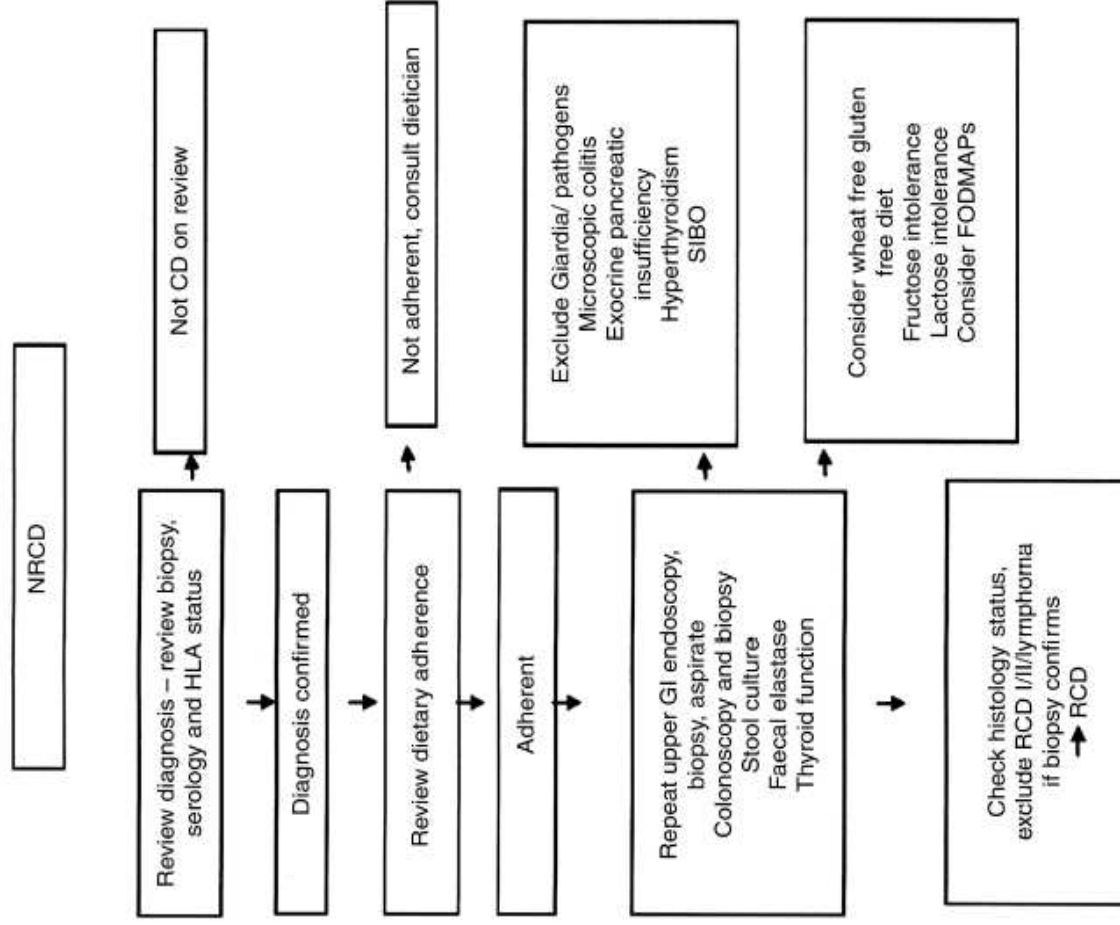
Ostéodensitométrie


Supplémentation  
Ca<sup>++</sup>

Suivi nutrition

Bilan biologique  
annuel

**Figure 2** Investigation of the patient with non-responsive coeliac disease (NRCD). Based on a figure by Mooney *et al.*<sup>305</sup> FODMAPs, fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols; GI, gastrointestinal; HLA, human leucocyte antigen; RCD, refractory coeliac disease; SIBO, small intestine bacterial overgrowth.





## AGA 2019 : spécificités

- ▶ Ac anti TG sup à 10N + Ac anti endomysium : VPP à 100%.  
OGD si DD.
- ▶ Suivi des Ac Anti TG IgA à 6 mois post diagnostic et mise en place du régime sans gluten puis annuellement
- ▶ Si récurrence des symptômes malgré une sérologie négative →  
OGD vérifier l'intégrité de la muqueuse et éliminer un lymphome intestinal



# Perspectives thérapeutiques

- ▶ Immunothérapie ? Vaccin ?
- ▶ Traitement oral pour antagoniser l'action du gluten au niveau intestinal ou limiter son absorption?
- ▶ Culture de céréales génétiquement modifiées ?



# Conclusions

- **Diagnostic de maladie cœliaque doit être évoqué à tout âge**
- Symptomatologie digestive et extra digestive
- Diagnostic sérologique et histologique
- Prise en charge multidisciplinaire
- Traitement efficace et reconnu par régime sans gluten strict à vie





Merci pour votre attention