

Conférences de l'internat
Année universitaire 2017/2018



**Maladie cœliaque
de l'enfant**

**Pr K. Mokeddem. Salhi – Pr N. Kechout – Pr Bensmina
21 Avril 2018**

Observation clinique

Samira 11 mois

Les parents de Samira consultent parce que leur fille ne prend pas suffisamment de poids depuis l'âge de 6 mois, avec une baisse de poids au cours des 2 dernières semaines.

- Née à terme, grossesse, accouchement sans complication
PN : 3,4 kg et Taille : 49 cm.
- Allaitement au sein jusqu'à 7 mois d'âge, puis lait de suite
Diversification à 5 mois (Farine, légumes)
- **ATCD pathologiques:**
 - Bronchiolites à 3 mois
 - Diarrhée aiguë à 8 mois

- Légère diminution de la masse musculaire
- Pâleur cutanéomuqueuse
- Le reste de l'examen est sans anomalies

Cas clinique

Avez-vous besoin de plus de données?

Si oui que demandez vous?

Interrogatoire détaillé +++

Courbe de croissance

Bilan biologique

Hb : 8g/10 dl, Ferriténimie : 4ng/ml

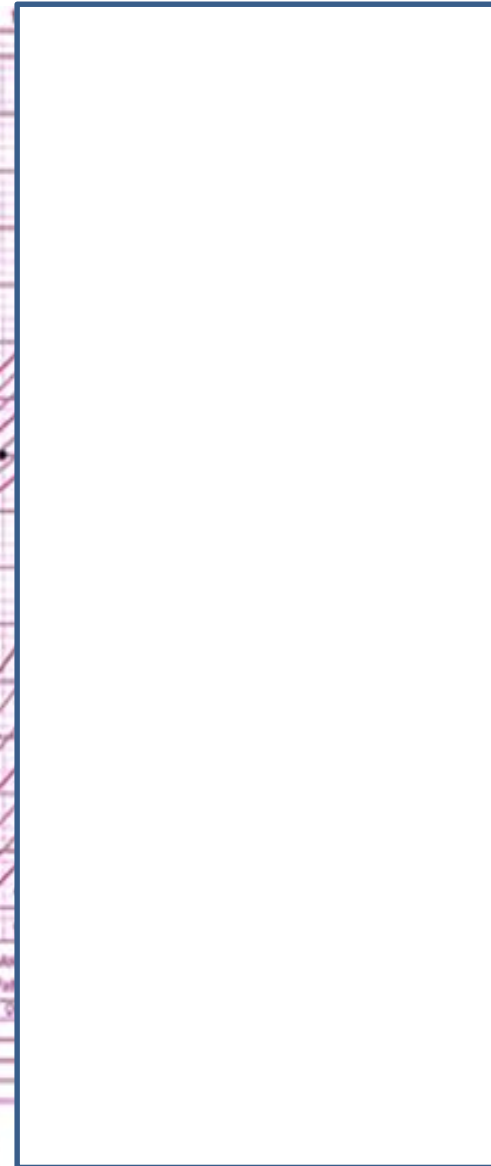
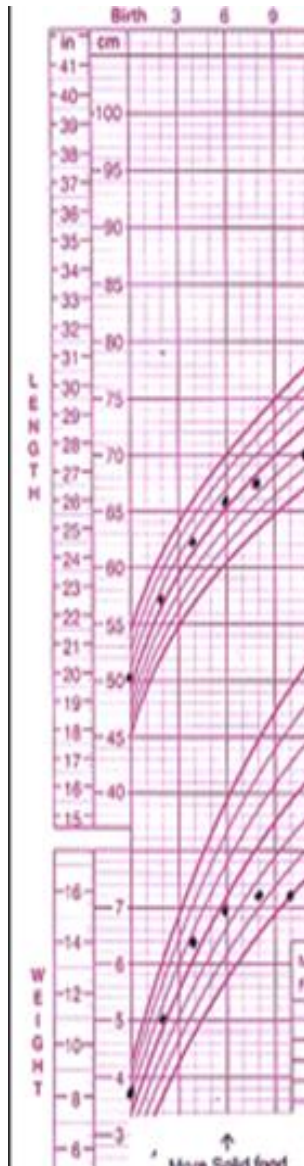
Calcémie : 80 mg/l

Albuminémie : 38g/l

TP : 55%

Bilan hépatique normal.

Sérologie HIV négatives.



Quel diagnostic suspectez vous

Maladie cœliaque

Quel est le mécanisme de l'amaigrissement ?

Syndrome de malabsorption

Comment expliquez vous le TP bas ?

**Malabsorption des facteurs de coagulation
vitamino- K dépendant (II, VII, IX, X)**

❖ **Quels examens faites vous en première intention ?**

- **Dosage pondéral des IgA**
- **IgA anti- transglutaminases élevés**

❖ **Quels examens demandez vous pour confirmer le diagnostic?**

- **Endoscopie digestive haute avec biopsies duodénales**

❖ **Quelle précaution il faut prendre avant de confier Samira pour endoscopie et biopsies duodénales ?**

- **Administration de vitamine K en IV**

**Biopsie duodénale: atrophie villositaire totale
gold standard Diagnostic pour la vie**

Quel traitement préconisez vous ?

Régime Sans Gluten



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

***Samuel Gée 1890:
Maladie rare infantile***

Maladie coeliaque

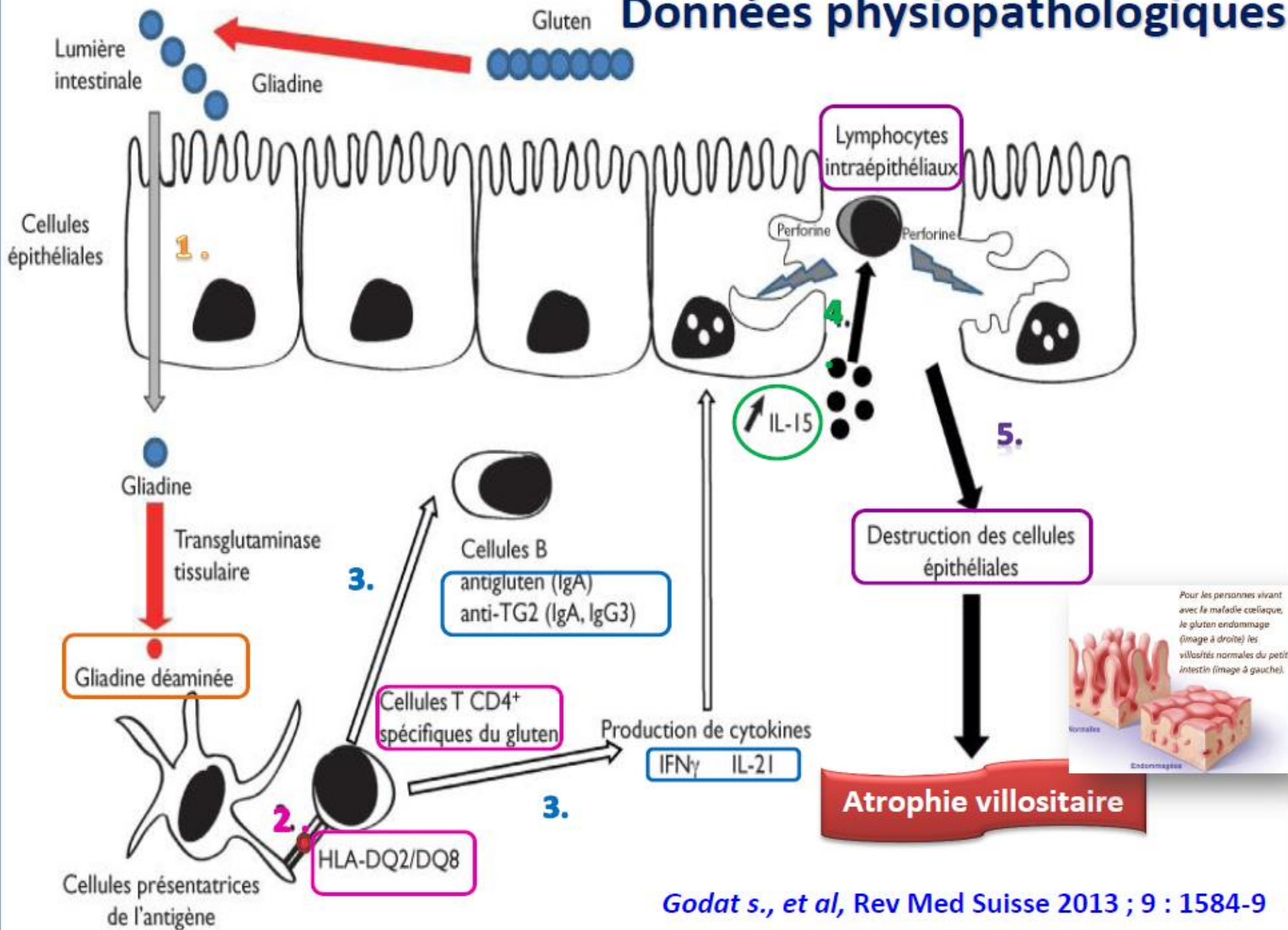
Définition

- **Maladie dysimmunitaire systémique**
- Initiée par la gliadine et les prolamines proches
- Cliniques variables et une **entéropathie**
- Chez les personnes ayant le Génotype **HLA DQ2 ou DQ8**


Prédisposition génétique

- 20 % des parents du premier degré d'un patient ayant MC, développent la maladie cœliaque
- 75 à 80 % de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10 % pour les jumeaux dizygotes
- Facteurs génétiques de susceptibilité: HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8 +++
(Propriétés physicochimiques: capacité de liaison à des peptides spécifiques désamidés par la transglutaminase tissulaire 2 (tTG2))
- Autres facteurs génétiques: Polymorphismes des gènes: IL15 et son récepteur, CTRL-4, CCR9.....

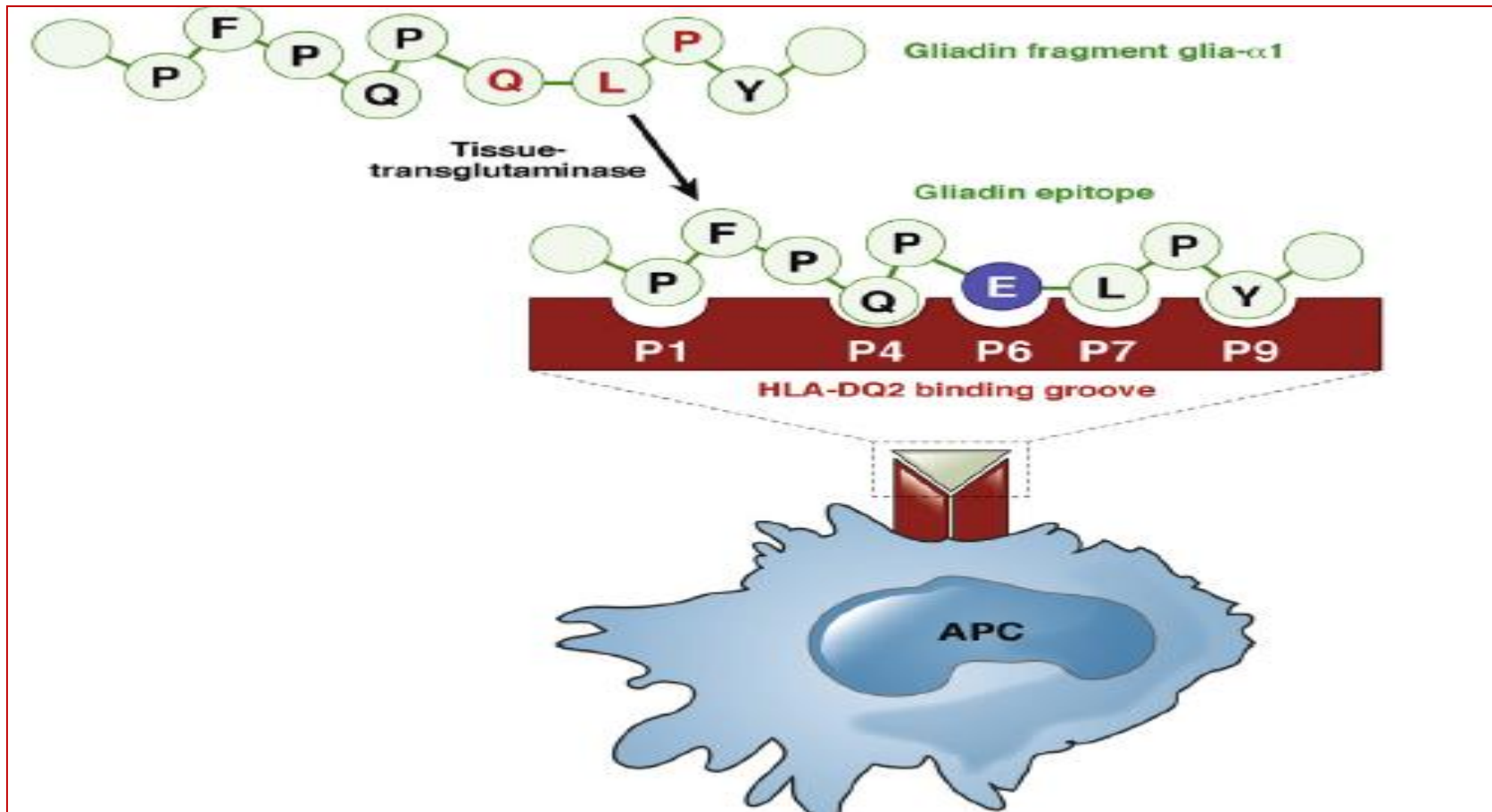
Données physiopathologiques



Les épitopes toxiques et la transglutaminase tissulaire (tTG2):

- Les gliadines, hordéines et sécalines (dans le blé, l'orge et le seigle respectivement) contiennent des teneurs élevées en proline et glutamine qui les rendent résistants à la dégradation par l'acide gastrique, pancréatique et par les enzymes de la bordure en brosse intestinale.
- Une fois que ces fragments peptidiques non digérés issus du blé, du seigle et de l'orge sont transportés vers la lamina propria, ils sont soumis à une *désamidation par tTG2* qui transforme la glutamine en glutamate pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) .
- LT CD4+ via leur TCR reconnaissent les peptides+ HLA-DQ2/DQ8  activation prolifération des LTCD4+ : production de cytokines pro-inflammatoires, coopération avec les LB: Auto-Ac .

- Tissue transglutaminase 2 (tTG2) assure la désamidation des résidus Glutamine (Q) en acide glutamique
- Groupes de plus haut risque: DQ2 homozygotes



Rôle de l'IL-15

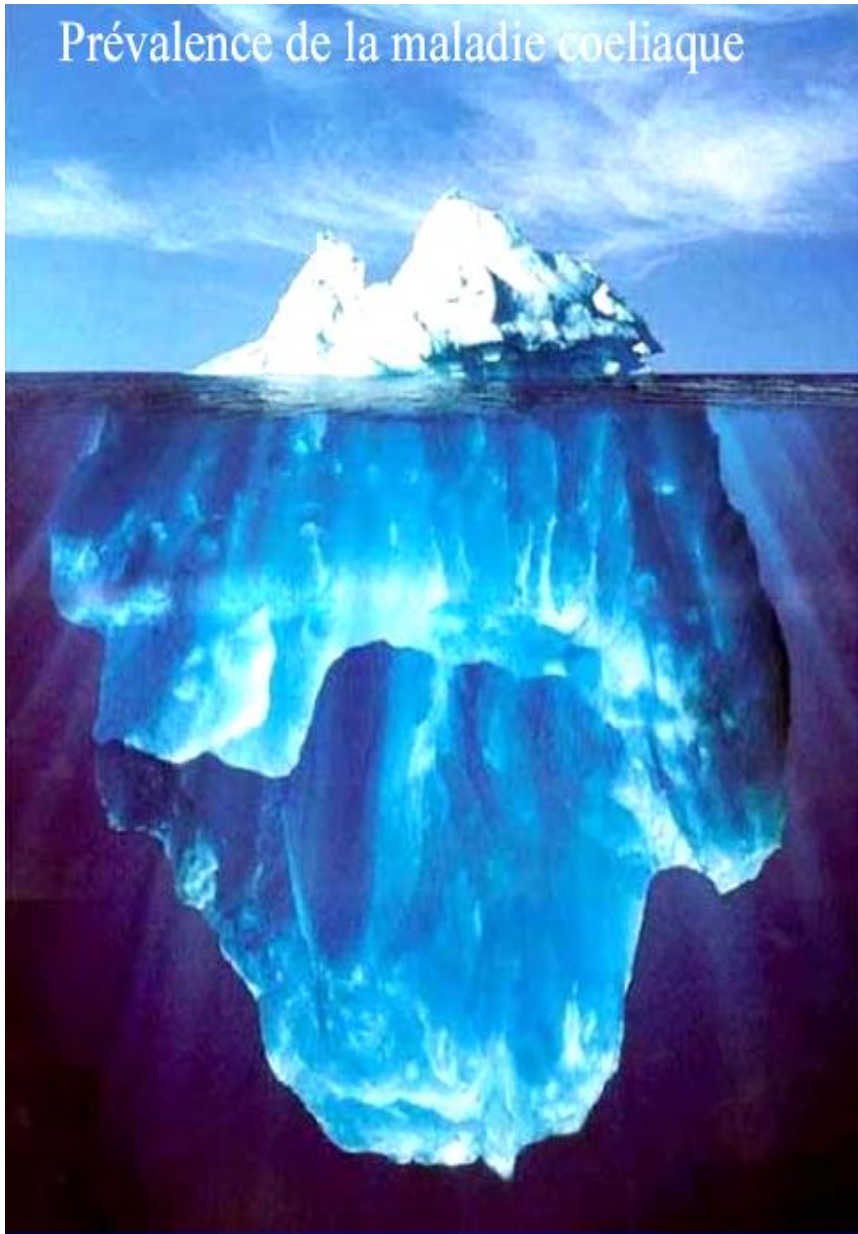
- Activation, survie des lymphocytes intra-épithéliaux (intraepithelial Lymphocytes: IELs) responsables de la destruction des cellules épithéliales intestinales → atrophie villositaire
- Maturation des cellules dendritiques (CD) → cytokines pro-inflammatoires, recrutement des PNN (IL8), inhibition des lymphocytes T régulateurs (Treg)
- Contribue à la destruction des jonctions serrées → augmentation de la perméabilité → Translocation des peptides de gluten dans la lamina propria

Prévalence de la maladie coeliaque

1/1000

4/1000

1/200



MC classique
(signes digestifs
ou extra digestifs)

Signes clinique
Anlies histologiques
Sérologie positive

MC Fruste

Anlies histologiques
Sérologie positive

MC potentielle

Sérologie positive

Susceptibilité génétique HLA DQ2/ DQ8

C. Catassi Celiac Diseases in Child.
Best practice research clinical
gastroenterology 2005

Maladie cœliaque classique avec symptômes digestifs

- Diarrhée chronique
- Douleurs abdominales mal systématisées, ballonnement, alternance diarrhée-constipation
- Ralentissement de la croissance pondérale
- Ballonnement abdominal
- Anorexie quasi constante
- Vomissements fréquents
- Troubles du comportement

Apparition des symptômes coïncide avec introduction de céréales dans l'alimentation

Manifestations extra digestives liées au syndrome de malabsorption

- **Anémie** (carence en fer, folates, vitamine B12)
- **Retard de croissance ou pubertaire**
- **Douleurs ostéo-articulaires** avec ostéopénie, suite à ↓ absorption de vitamine D
- **Neuropathies périphériques** (↓ vit.B12 et B1)
- **Crampes musculaires** (↓ Mg^{++} et Ca^{++})
- **Fatigabilité** (hypokaliémie)
- **Saignements** (↓ vitamine K)

Petite taille et retard pubertaire

➤ **8 -23% des petite taille** chez les enfants et adolescent sont liées à une maladie cœliaque

➤ **Retard pubertaire :**

Prévalence élevée chez les adolescents avec MC non traitée

Arthrite

Enfants

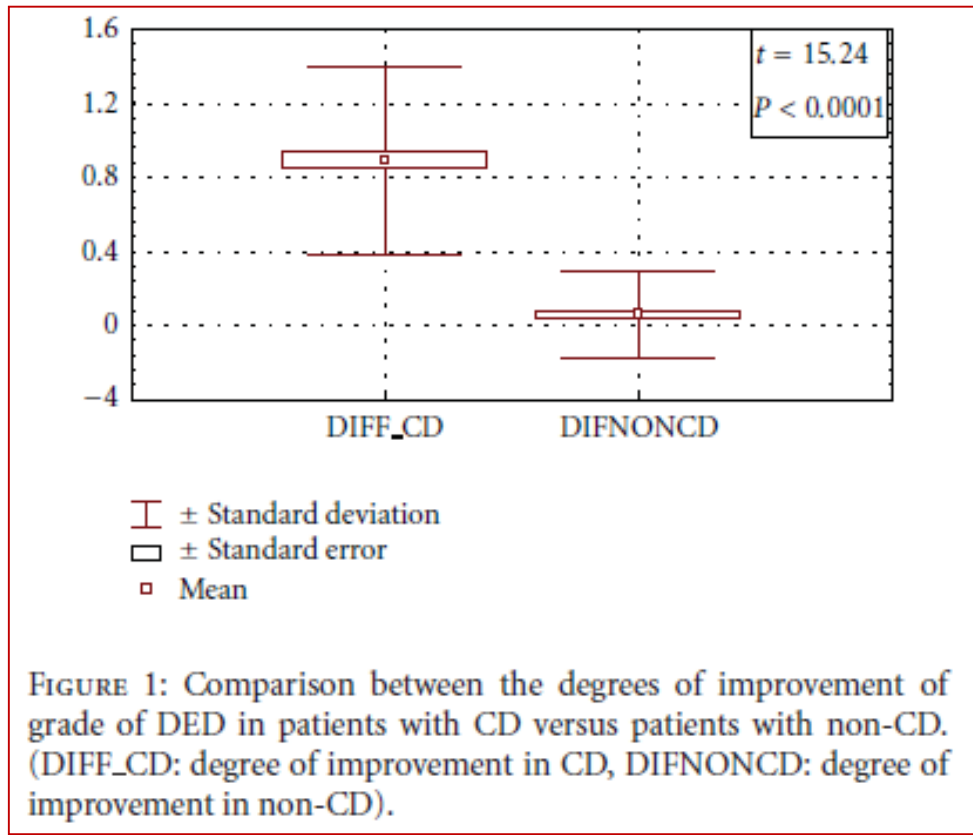
- Prévalence de L'AJI est de 2,5% en cas de MC histologiquement prouvée

Adulte

- Les symptômes disparaissent sous RSG
- Arthrite présente dans 26% des patients avec MC et 7,5% des patients contrôles
- Prévalence des arthrites proche de 41% chez les cœliaques sous régime libre et 21,6% des patients sous RSG ($p < 0,005$)

Screening for Celiac Disease in Children with Dental Enamel Defects

L'étude a inclus 140 enfants avec dysplasie dentaire. Ils ont été testés pour MC comparé à un groupe contrôle de 720 enfants appariés selon l'âge et le sexe.



- ✓ MC retrouvé chez 17,86% des enfants avec dystrophie et 0,97% des témoins ($P < 0,0001$)
- ✓ Grade de la dystrophie plus important chez les cœliaque

Conclusion:

La MC est plus fréquente en présence de dysplasie dentaire
La dysplasie peut être la seule manifestation de la MC.

Review

Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment[☆]

Enfants avec maladie cœliaque non traités
DMO baisse ,PTH plus élevée, Calcémie sérique plus faible
Et ceci indépendamment de la présentation clinique.

Recent published studies on BMD in adult and pediatric celiac patients

	Country	Participants	BMD
In adult CD patients			
2005	England	43 CD	Low BMD in 5%; osteoporosis in 14%; Osteopenia in 40%
2005	USA	24 CD 20 control	BMD significantly reduced in treated vs. control
2006	Norway	118 CD	BMD significantly reduced ($P < 0.001$) at all sites
2009	Brazil	31 CD	Low BMD in 9%
2011	Finland	35 CD	Low BMD in 62%
2012	Italy	70 CD on GFD	Low BMD in 74% (among these: 24% osteoporosis; 76% osteopenia)
In pediatric CD patients			
2003	Brasil	30 CD (17 children; 13 adolescents) 23 control	BMD of adolescents lower than control; no differences in BMD of children vs. control
2003	Turkey	62 CD 64 controls	BMD < in untreated vs. treated and control
2004	Italy	22 CD 428 control	BMD < in untreated vs. control
2006	Argentina	24 CD	Low BMD and osteopenia (17%) in untreated; axial BMD reverted to normal in most treated children under 4 y
2010	Slovenia	74 CD (55 strict GFD; 19 not strict GFD)	BMD higher in CD on strict GFD vs. CD on not strict GFD; BMD below -1.0 in 71% CD on not strict GFD
2012	Greece	81 CD (45 untreated; 36 on GFD)	Increase of BMD after 1 y of GFD; BMD < vs. normal population

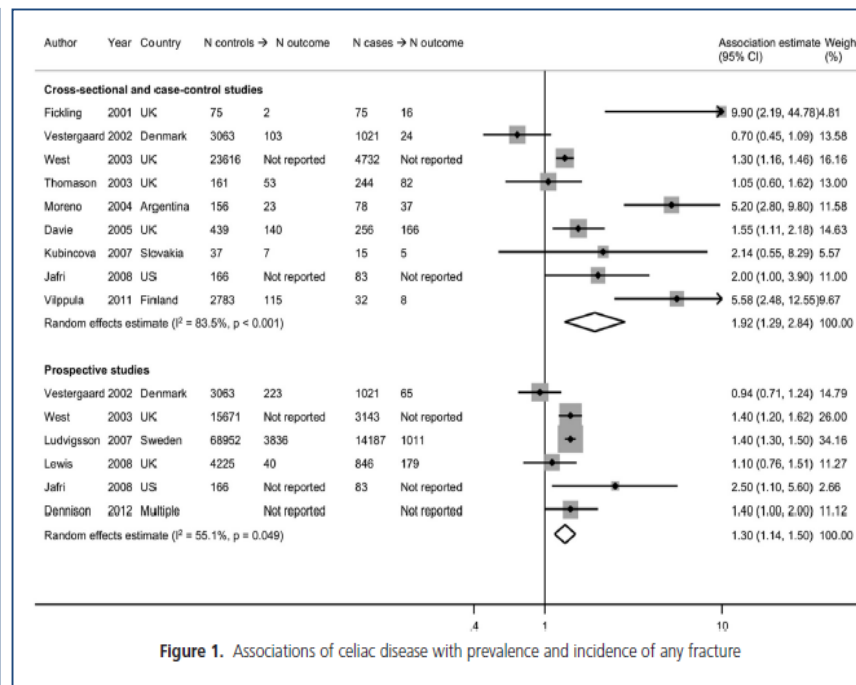
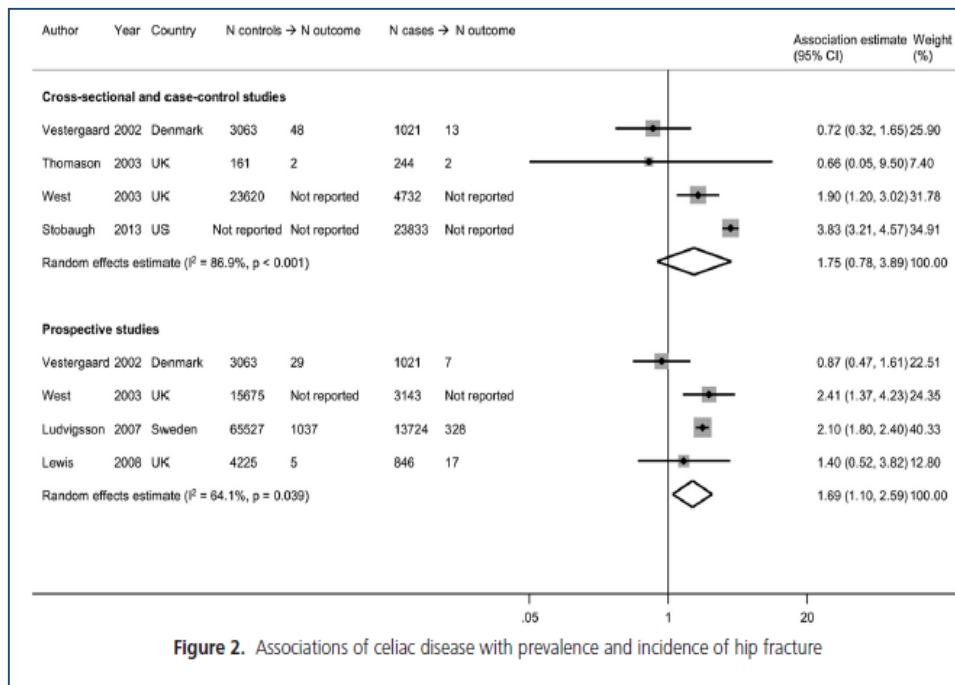
BMD, bone mineral density; CD, celiac disease; GFD, gluten-free diet

Coeliac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis

14 études inclus dans les méta-analyses.

La MC symptomatique est associée à un risque accru de fractures de la hanche et de fractures en général.

Des recherches supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer si MC asymptomatique est associée au risque de fractures osseuses.



Celiac Disease in Normal-weight and Overweight Children: Clinical Features and Growth Outcomes Following a Gluten-free Diet

Au USA :142 enfants coeliaque agé entre 13 mois et 19 ans suivi entre 2000 et 2008

Au diagnostic

19% BMI élevé (12.6%surpoids, 6% obèse)
74.5% BMI normal

Après RSG (Suivi moyen de 35.6 mois).

BMI élevé au diagnostic
diminution du BMI pour 57% avec
normalisation pour 44%
BMI normal au diagnostic
13% presentaient un surpoids.

Reilly et al

JPGN • Volume 53, Number 5, November 2011

TABLE 1. Clinical characteristics at diagnosis of patients with celiac disease

BMI	Underweight	Normal	Overweight	P
N	11	110	21	NS
Age, y (mean)	6.1	8.6	7.4	NS
Sex (% female)	45	63*	33*	0.01*
Follow-up length, mo (mean ± SD)	40.2 ± 29.6	35.3 ± 26.9	35.1 ± 18.5	NS
BMI (mean, z)	-2.1	-0.1	1.7	<0.0001†
Height (mean, z)	-0.3	-0.5	-0.5	NS
Weight (mean, z)	-1.7	-0.4	0.9	<0.0001†
Histopathology (severe, %)	64	65	55	NS
Predominant presentation (N)	Failure to thrive (5)	Abdominal pain (27)	Abdominal pain (6)/ Screening (6)	

BMI = body mass index; SD = standard deviation. * Reflects comparisons between 2 groups. † Reflects comparisons among all 3 of the groups.

Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis

European Journal of Clinical Nutrition (2010) 64, 1371–1372;

En Italie: 149 enfants (57 garçons) avec maladie coeliaque suivi entre 1991 et 2007, Age médian 6.2 ans (entre 0.7–17)

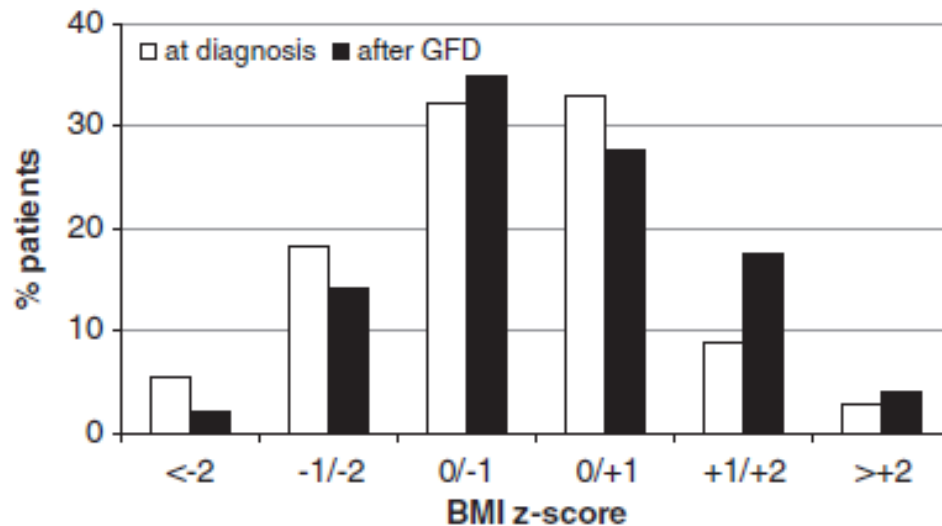


Figure 1 Distribution of BMI z-score at diagnosis of celiac disease and after gluten-free diet.

Au diagnostic

11% surpoids z-score BMI > +1
3% Obèses z-score BMI > + 2.

Après RSG

BMI z-score augmente ($P < 0.008$)
Le % de surpoids) double
(11 vs 21%, $P < 0.03$)

MC et maladies auto immunes

Etudes	MAI	Patients cœliaques (%)
Mysliwiec M. et al. 2006 Boudraa G. et al 1990	Diabète type I	9.4 16,4 % à Oran
Villalta D. et al. 2005	Hépatites auto-immunes	6.4
Szodoray P. et al. 2004	Syndrome de Sjogren	4.5
O'Leary C. et al. 2002	Maladie d'Addison	12.2
Collin P. et al. 2002	Maladie de Berger	3.6
Larizza D. et al. 2001	Thyroidites	7.8

Fréquence de la forme silencieuse dans les anomalies génétiques

Syndrome de Down : 8-15 % Csizmadia 2000

Syndrome de Turner : 5-7% Ivarsson 1999

Syndrome de Williams : 8.2 %

Maladies associées.

CHILDHOOD

DT1

Thyroïdite auto immune

Déficit en IgA

Syndrome de Down

Céphalées

Syndrome de Turner

Syndrome de Williams

AJI

Alopécie

Cholangite sclérosante immune

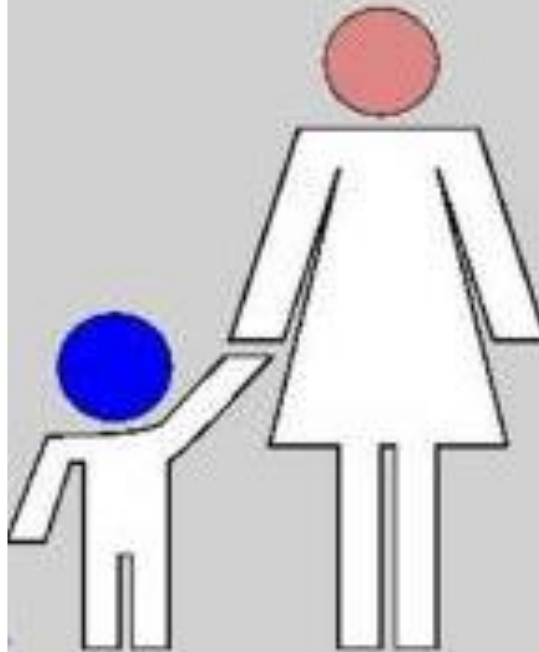
Hépatite auto-immune

Epilepsie

Vitiligo

Déficit d'attention/hyperactivité

Dans un ordre décroissant



ADULTHOOD

Maladies rhumatismale

Infertilité

Désordres fonctionnels GI

Maladie d'Addison

Cirrhose biliaire primitive

Néphropathie mésangiale à IgA

Hyperparathyroïdie primitive

Colite microscopique

Neuropathie périphérique

Cardiomyopathie dilatée

idiopathique

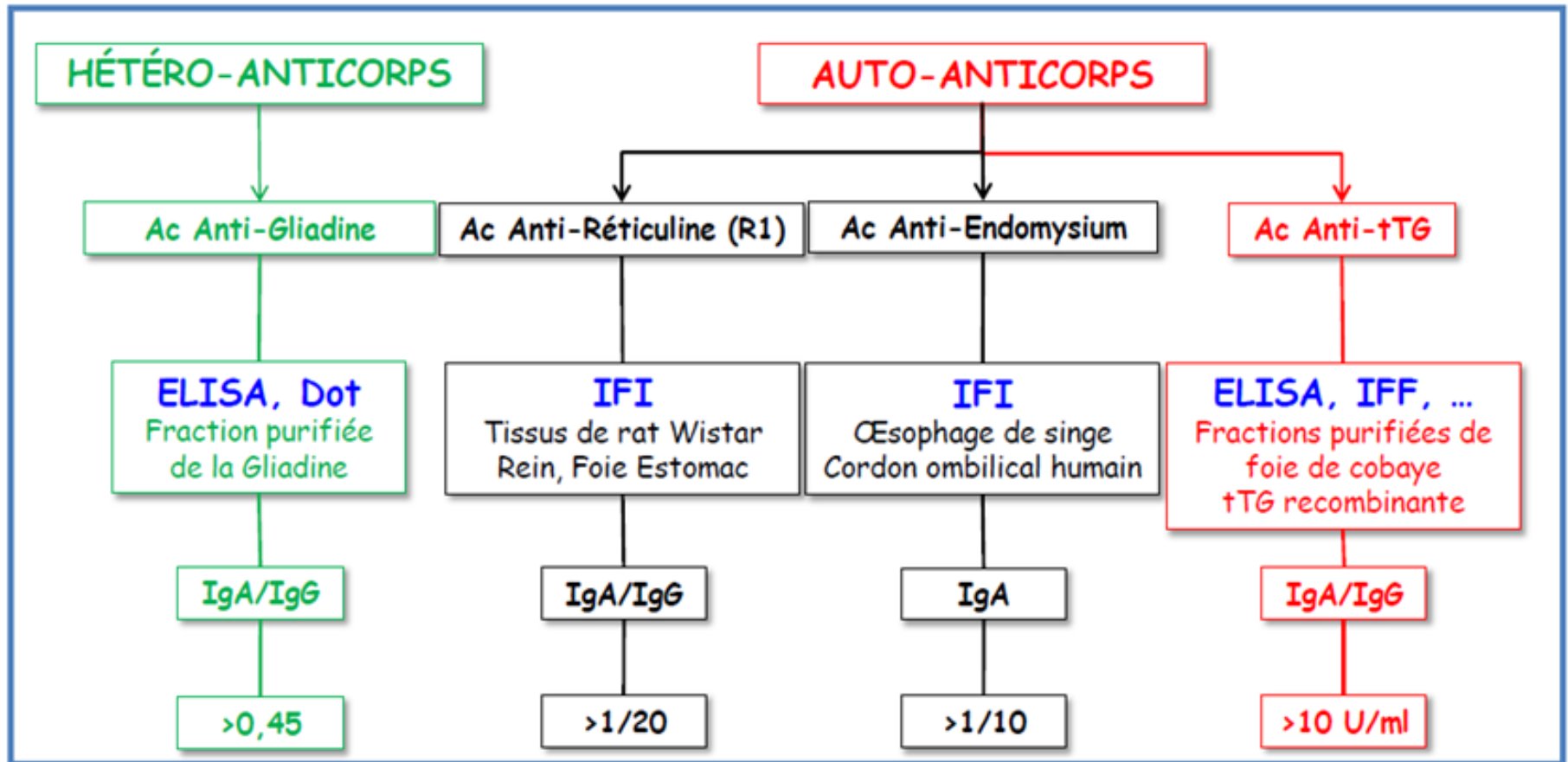
Démence

Dépression

GENES

IMMUNITE

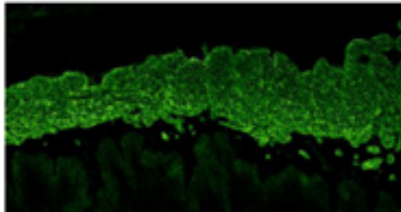
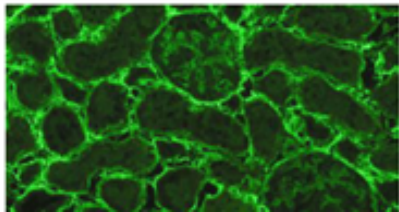
Anticorps retrouvés au cours de la maladie coeliaque



Faibles performances diagnostiques

SPECIFICITE +++

Intérêt: < 2 ans



Performances diagnostiques des Anticorps dans la MC

Sensibilité (%) Spécificité (%)

Ac anti-endomysium IgA 85 à 100 95 à 100

Ac anti-transglutaminase tissulaire IgA 95 à 100 90 à 100

Ac anti-transglutaminase tissulaire IgG 75 à 95 94 à 100

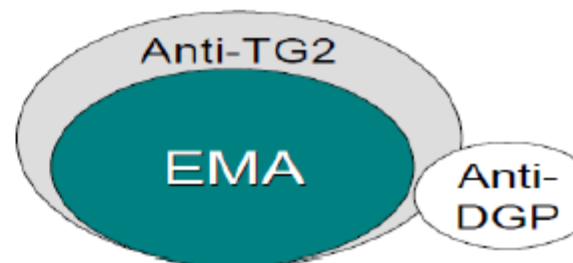
Ac anti-peptides modifiés de gliadine IgA 90 95,2
 (Enfants < 24 mois)

Ac anti-peptides modifiés de gliadine IgG 92 à 98,5 84,4 à 100

Ac anti-transglutaminase « néoépitope » IgA 88 à 97 94 à 96

Laboratoires spécialisés

Marqueurs de référence recommandés



« Nouveaux » marqueurs

Marqueurs sérologiques

- Dépistage: anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG-IgA) par (ELISA) ou anticorps anti-endomysium (EMA-IgA) par Immunofluorescence indirecte (IFI)
- Dosage systématique des IgA (faux négatifs en cas de déficit en IgA)
- Cible antigénique principale (ou unique) des EMA n'est autre que la tTG
- Les anticorps anti-gliadine désaminée (anti DPG): dans des situations équivoques, améliorent la spécificité surtout chez les enfants de **moins de 2 ans**
- Anticorps anti-gliadine (IgG et IgA): **n'est plus recommandée**
- tTG-IgA: intérêt dans le suivi des malades coeliaques sous régime sans gluten (RSG)
- Corrélation entre taux élevés des IgA anti tGT et le stade Marsh III, chez les enfants et les adultes; Donaldson et al, J Clin Gastroenterol, 2008

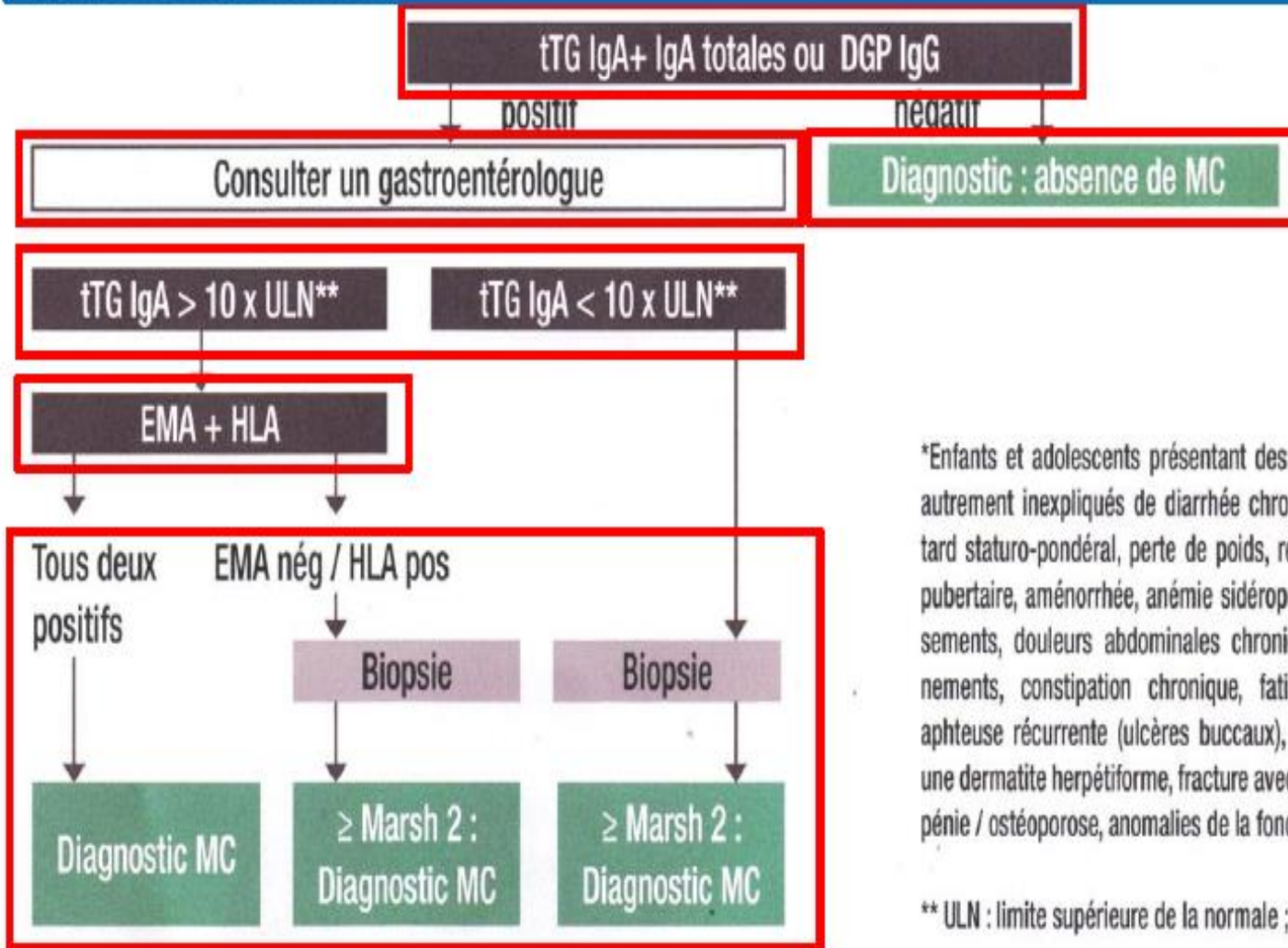
Marqueurs sérologiques

Serologic Study	%		Application in Clinical Practice
	Sensitivity	Specificity	
IgA tTG	73.9-100	77.8-100	First-line testing to screen for celiac disease ^b
IgG DGP	80.1-96.9	86.0-96.9	First-line testing for celiac disease in patients with IgA deficiency
IgA EMA	82.6-100	94.7-100	Second-line confirmatory test to screen for celiac disease
IgG tTG	12.6-99.3	86.3-100	Not recommended for routine use because of poor sensitivity compared with IgG DGP
IgA DGP	80.7-95.1	86.3-93.1	Not recommended for routine use because of poor sensitivity and specificity compared with IgA tTG and IgA EMA

Importance du typage HLA-DQ2 et HLA-DQ8

- La susceptibilité génétique à la MC est déterminée principalement au niveau du locus HLA DQ. 90% des patients MC expriment DQ2 ou DQ8
- Absence de HLA DQ2/DQ8: **valeur prédictive négative élevée.**
- Le typage HLA-DQ2 et HLA-DQ8 est utile dans les groupes à risque:
 - membres de la famille d'un patient ayant MC
 - patients avec des co-morbidités (diabète, thyroïdite auto-immune)

Algorithme 1 : Pour les enfants ou les adolescents présentant des symptômes ou des signes évocateurs de MC (symptômes atypiques inclus).*

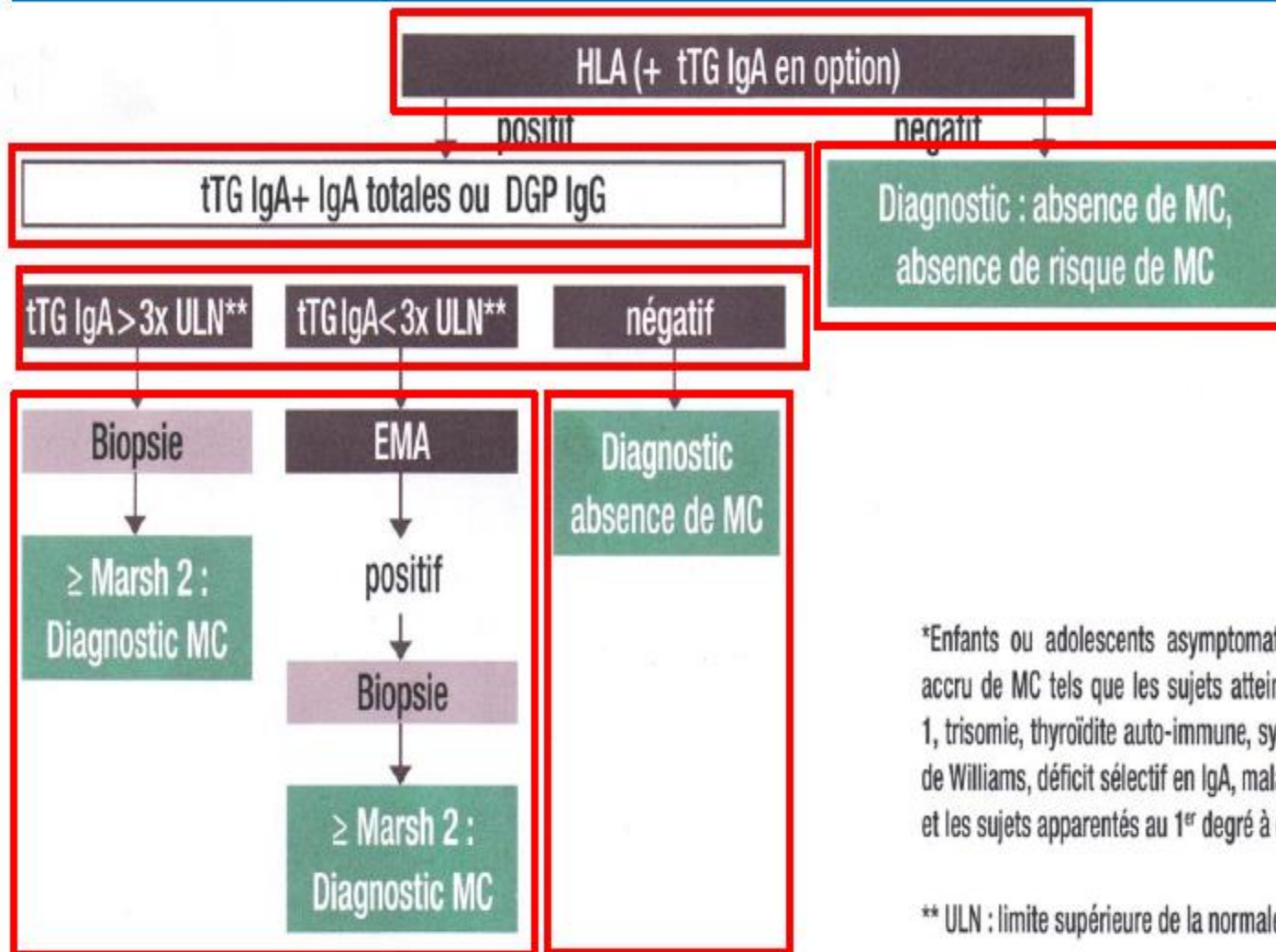


*Enfants et adolescents présentant des symptômes et des signes autrement inexplicables de diarrhée chronique ou intermittente, retard staturo-pondéral, perte de poids, retard de croissance, retard pubertaire, aménorrhée, anémie sidéropénique, nausées ou vomissements, douleurs abdominales chroniques, crampes ou ballonnements, constipation chronique, fatigue chronique, stomatite aphteuse récurrente (ulcères buccaux), éruptions s'apparentant à une dermatite herpétiforme, fracture avec trauma inadéquat / ostéopénie / ostéoporose, anomalies de la fonction hépatique.

** ULN : limite supérieure de la normale ; seuil optimal

Recommandations de l'ESPGHAN - 2012

Algorithme 2 : Pour les enfants ou les adolescents asymptomatiques présentant des conditions associées à la MC.**

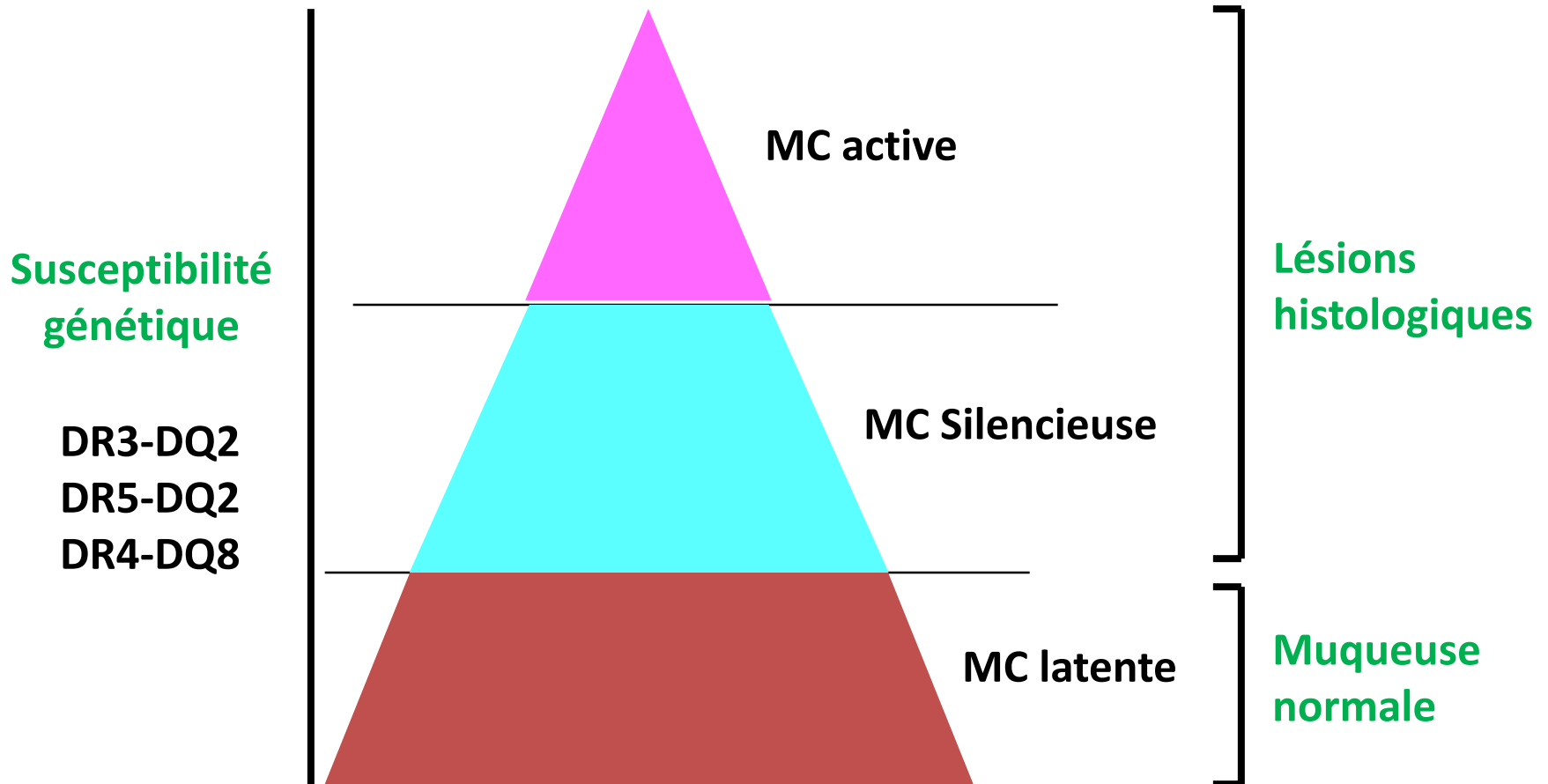


*Enfants ou adolescents asymptomatiques présentant un risque accru de MC tels que les sujets atteints de diabète sucré de type 1, trisomie, thyroïdite auto-immune, syndrome de Turner, syndrome de Williams, déficit sélectif en IgA, maladie hépatique auto-immune, et les sujets apparentés au 1^{er} degré à des patients atteints de MC.

** ULN : limite supérieure de la normale ; seuil optimal

Diagnostic histologique

Hétérogénéité clinique de la maladie cœliaque (MC)

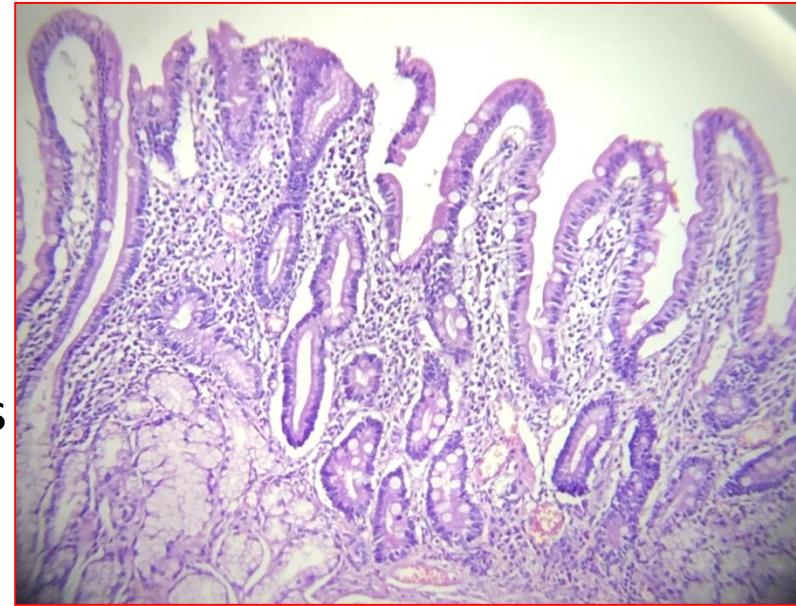


D'après A. Ferguson et coll. Gut 1993, 34.

Diagnostic histologique MC

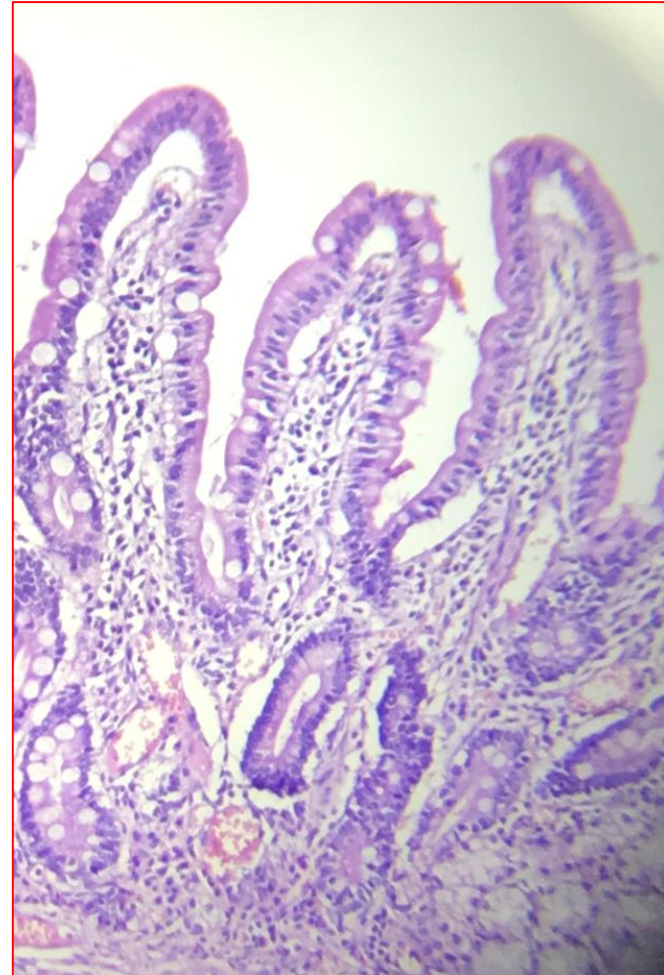
Conditions d'interprétation d'une Bx duodénale

- Siège du prélèvement: proximal et distal
- Nombre de prélèvement: multiples (4-6)
- Orientation : coupes perpendiculaires à la surface et visualiser l'axe crypte-villosité (évaluation d'au moins 3 villosités adjacentes)
- Trois niveaux de coupes
- Connaissance de l'histologie normale



Muqueuse intestinale normale

Muqueuse duodénale normale. Notez que le rapport entre la hauteur des villosités et la profondeur de la crypte est d'environ 5: 1



Muqueuse intestinale normale



- Lymphocytes intraépithéliaux(LIE)
- 20 pour 100cellules épithéliales
- T CD3+, CD8+(TCR $\alpha\beta$ +)

Lymphocytes du chorion
•T CD3+ CD4+ (TCR $\alpha\beta$)
+ Plasmocytes (IgA)
+ Macrophages et PNE

Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis

Daniel R. Owen, BSc, MD; David A. Owen, MB, BCh, FRCPC

Arch Pathol Lab Med—Vol 142, January 2018

❑ **Recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque:**

- ✓ la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie pédiatriques et Nutrition autorise le diagnostic de la maladie coeliaque sans biopsies duodénales chez les enfants symptomatiques où le titre d'anticorps anti-tTG dépasse 10 fois la limite supérieure de la normale, anticorps anti-endomysium sont détectés dans un échantillon de sang distinct, et les tests HLA montre le génotype DQ-2 ou DQ-8.*
- ✓ Néanmoins, reconnaissant la variation de la précision du diagnostic clinique et les tests sérologiques, l'American College of Gastro-entérology (ACG) et la British Society of Gastroenterology (BSG) considèrent tous deux **la biopsie du duodénum comme composante essentielle du diagnostic de la maladie cœliaque.****

*Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136–160.

**Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):656–676.












**Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210–1228.

Diagnostic histologique MC

Critères diagnostiques

- ✚ **Atrophie villositaire** avec altération de l'épithélium de surface
- ✚ Augmentation de l'indice lympho-épithélial(**ILE**):
CD3 +, CD8+, CD103+
- ✚ Hyperplasie des **cryptes**: ↑↑ hauteur; ↑ mitoses (> 2 mitoses/ cryptes)
- ✚ Augmentation de la densité cellulaire du chorion: L, P, PNE

Classifications histopathologiques MC

Marsh 1992	Oberhuber et al. 1999	Corazza & Villanaci 2005	Ensari 2010	Groups in the present study
Type 1 	Type 1 	Grade A	Type 1 	→ 1
Type 2 	Type 2  Type 3A  Type 3B 	Grade B1	Type 2 	→ 2
Type 3 	Type 3C 	Grade B2	Type 3 	→ 3

Classifications histopathologiques MC

Classification de marsh modifiée par oberhuber :

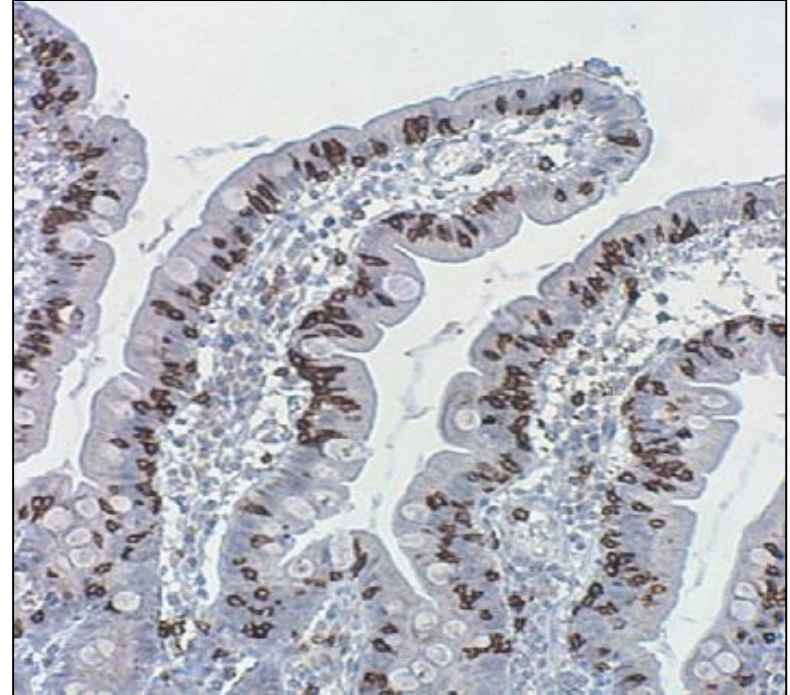
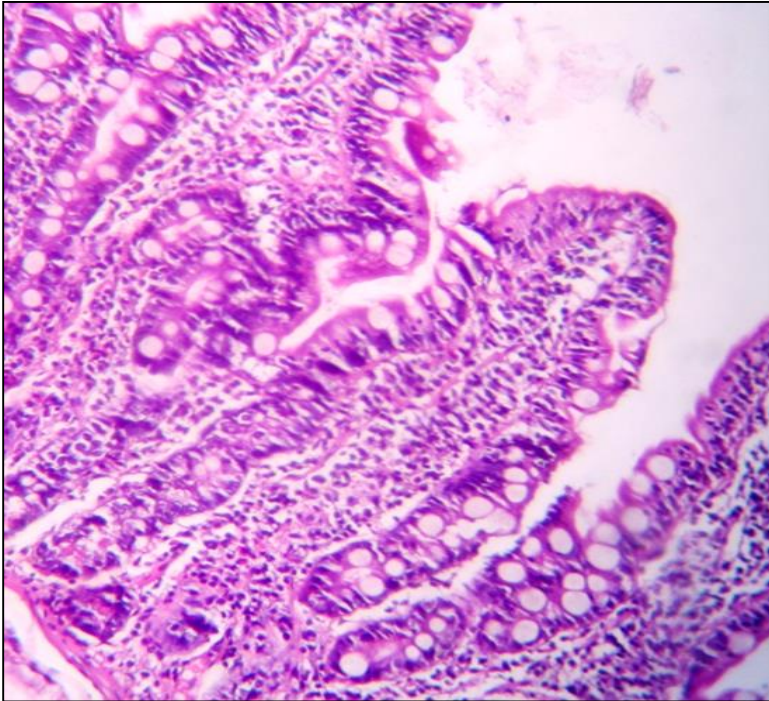
- **Type I** : « infiltratif »
LIE > 30 / 100 entérocytes + relief villositaire conservé
- **Type II** : « hyperplasique »
LIE > 30 / 100 entérocytes , hyperplasie cryptique , relief conservé
- **Type III** : “destructif” : atrophique/hyperplasique
atrophie villositaire , LIE > 30 / 100 entérocytes , hyperplasie cryptique
a- partielle , b- subtotale , c- totale
- **Type IV** : “hypoplasique”
LIE nl , sans hyperplasie cryptique , atrophie villositaire totale

Classifications histopathologiques MC

❖ Cette classification a été récemment simplifiée par Corazza:

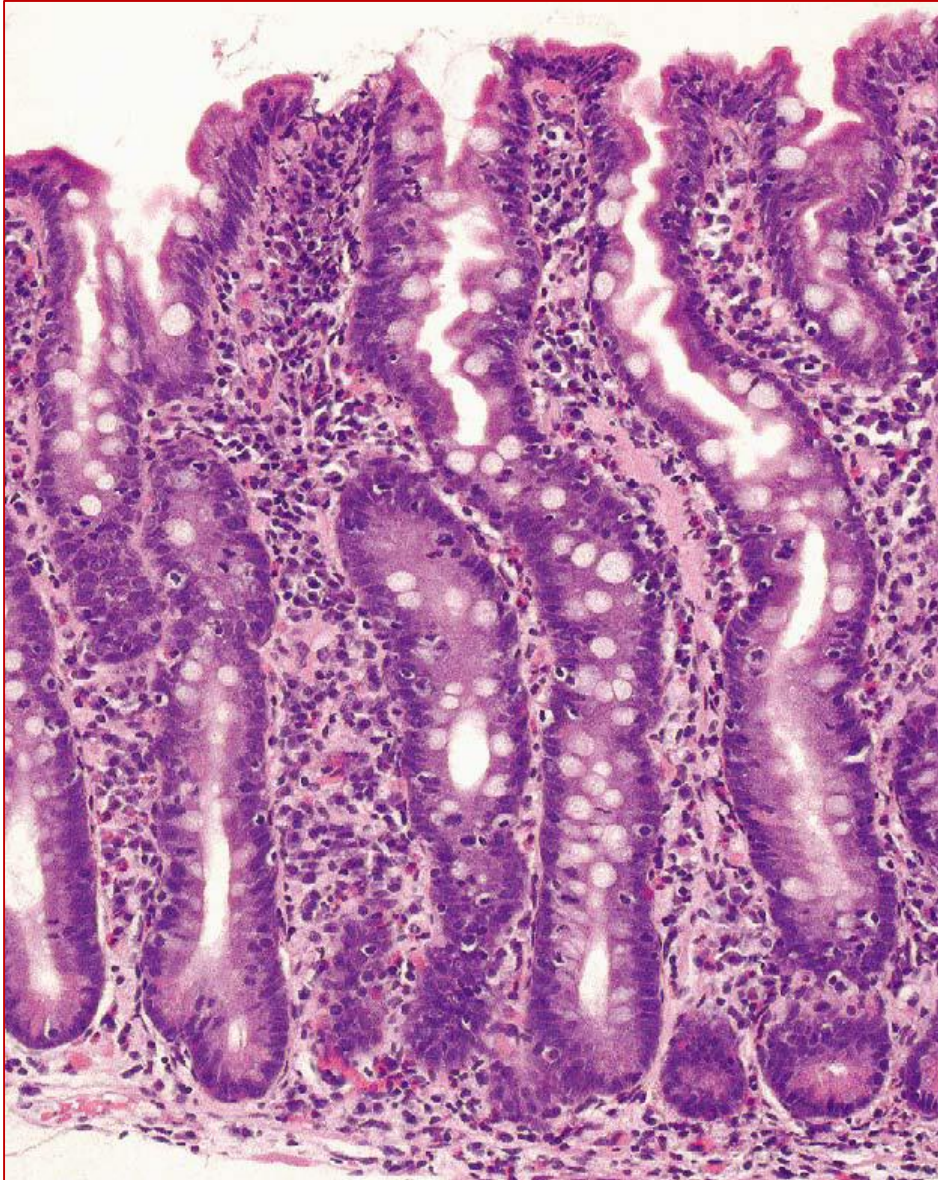
	Morphologie	LIE/100 enterocytes
Grade A	Architecture normale non-atrophique	> 25
Grade B1	Atrophie, ratio villosité/crypte <3:1	> 25
Grade B2	Atrophie, villosité non détectable	> 25

Classifications histopathologiques MC



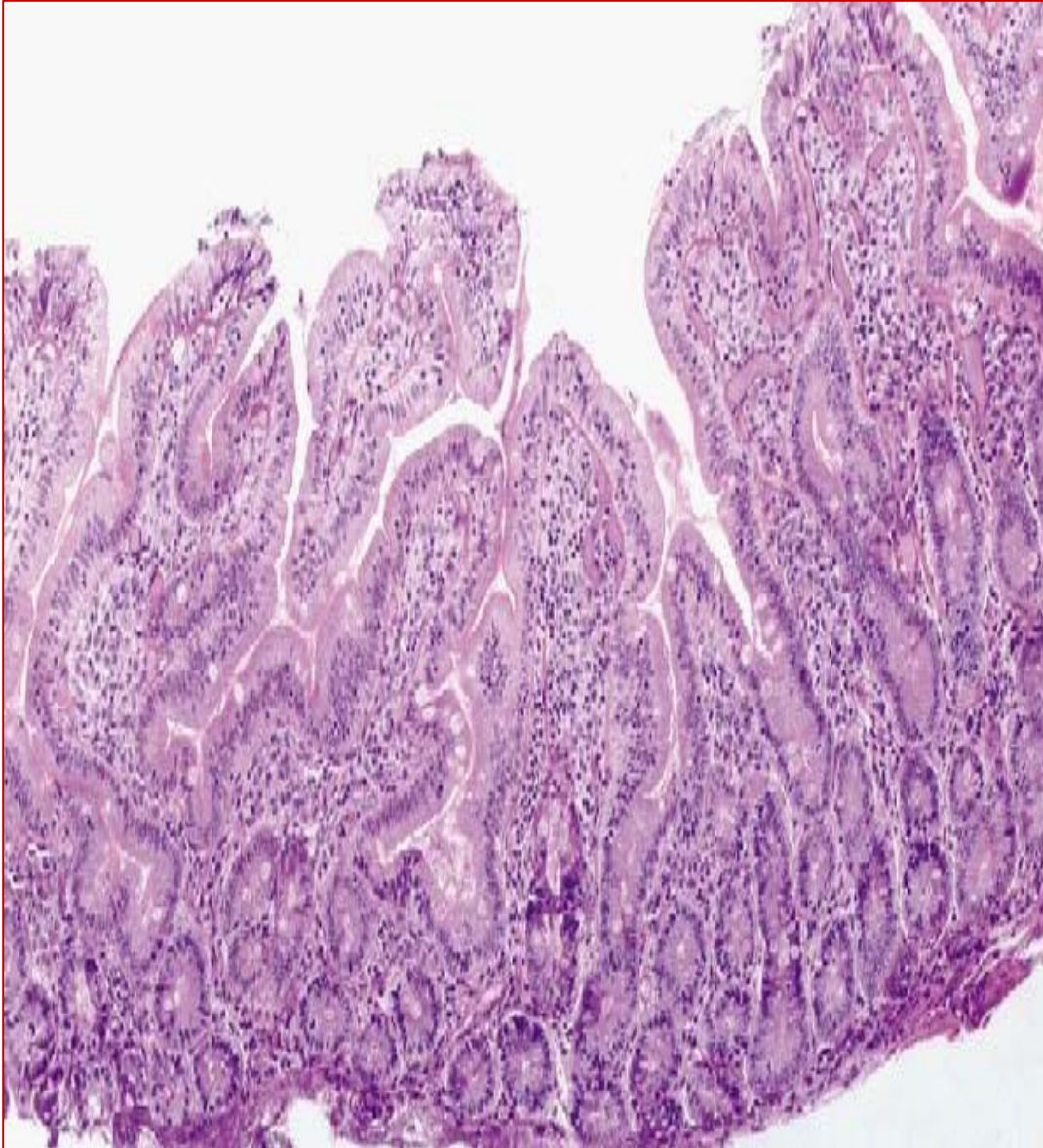
Type I: Infiltratif non atrophique, LIE > 25%, CD3+

Classifications histopathologiques MC



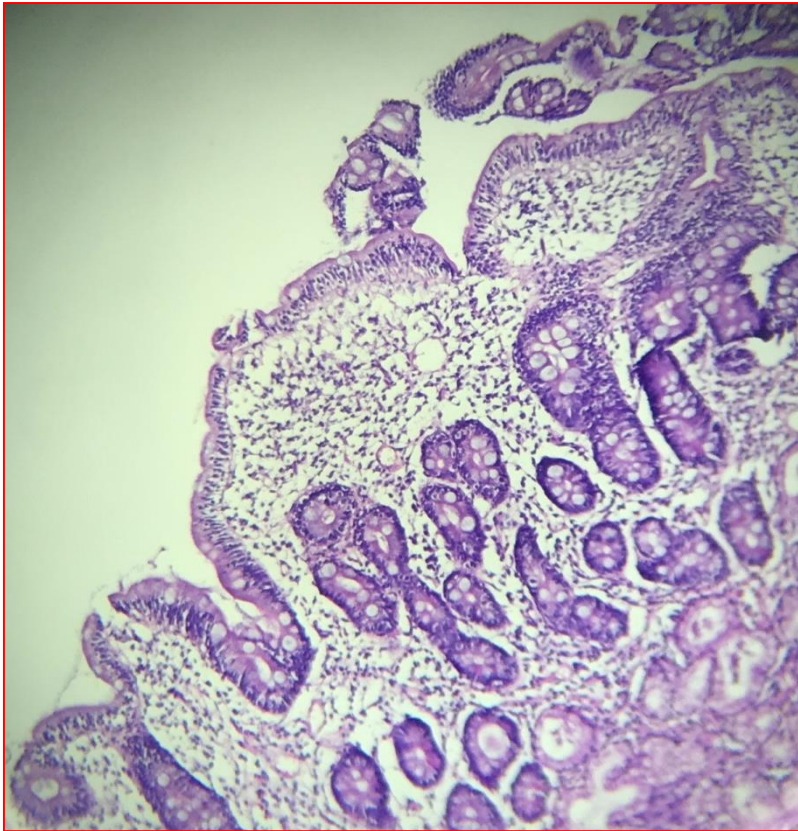
Type II : hyperplasique

Classifications histopathologiques MC



TYPE IIIa : destructif avec
atrophie villositaire légère

Classifications histopathologiques MC

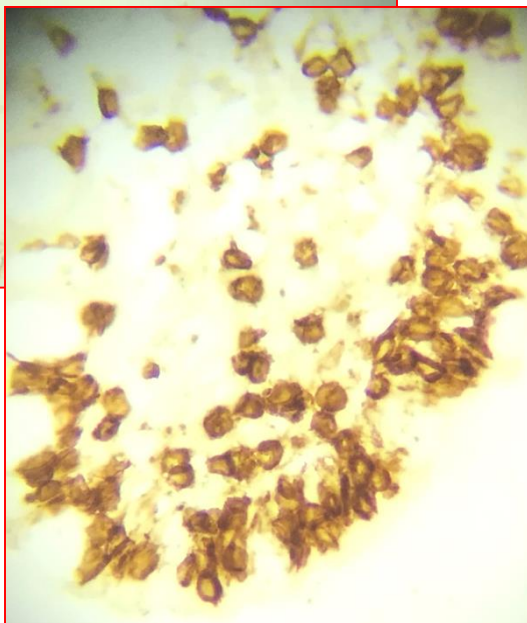
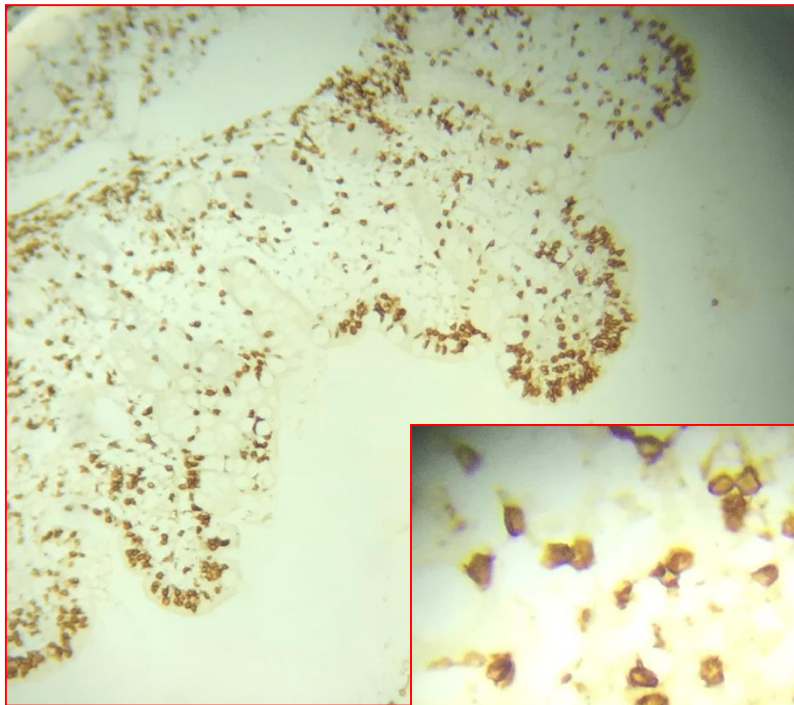


Type III b : destructif: atrophie partielle + hyperplasie cryptique

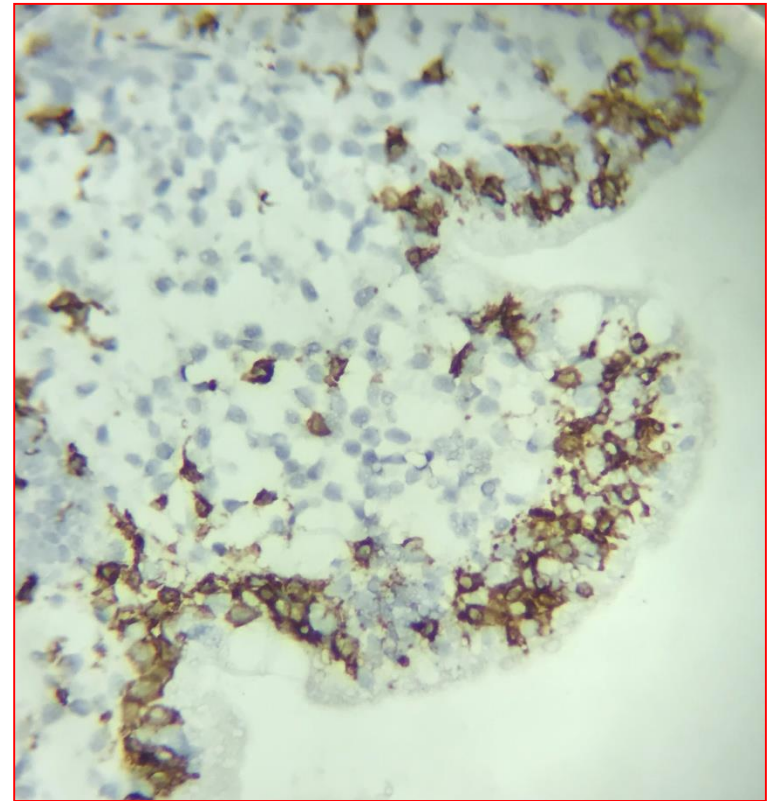
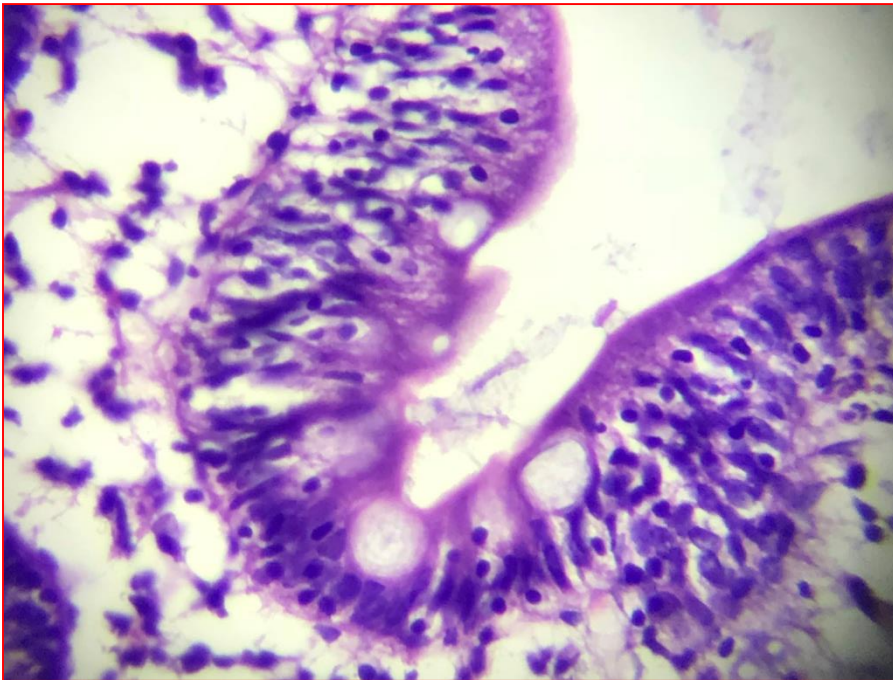


Type III c: destructif: atrophie totale + hyperplasie cryptique

Immunohistochemie: CD3 ++



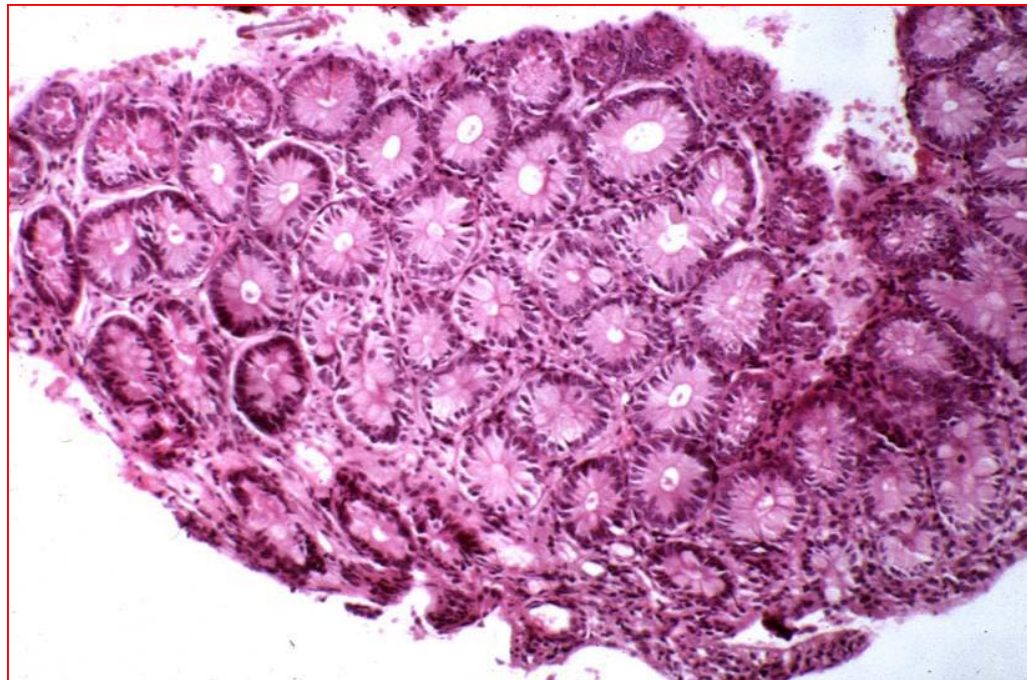
Immunohistochemie: CD8 ++, CD4 -



Diagnostics différentiels MC

Atrophie villositaire:

- « Fausse » atrophie villositaire: mauvaise orientation



Diagnostics différentiels MC

Augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux

- Allergie à d'autres protéines alimentaires (lait de vache...)
- Lupus érythémateux
- Dermatite herpétiforme
- Giardiase
- Hélicobacter Pylori
- SD irritable
- Colite microscopique
- AINS
- Maladies inflammatoires du grêle

Hyperplasie cryptique / ou atrophie villositaire

- Allergie à d'autres protéines alimentaires (lait de vache...)
- Entéropathie auto-immune
- Kwashiorkor
- Déficit immunitaire
- Sprue collagène, réfractaire
- Ischémie
- Radio et chimiothérapie
- LT associé à entéropathie
- SD de Zollinger-Ellison

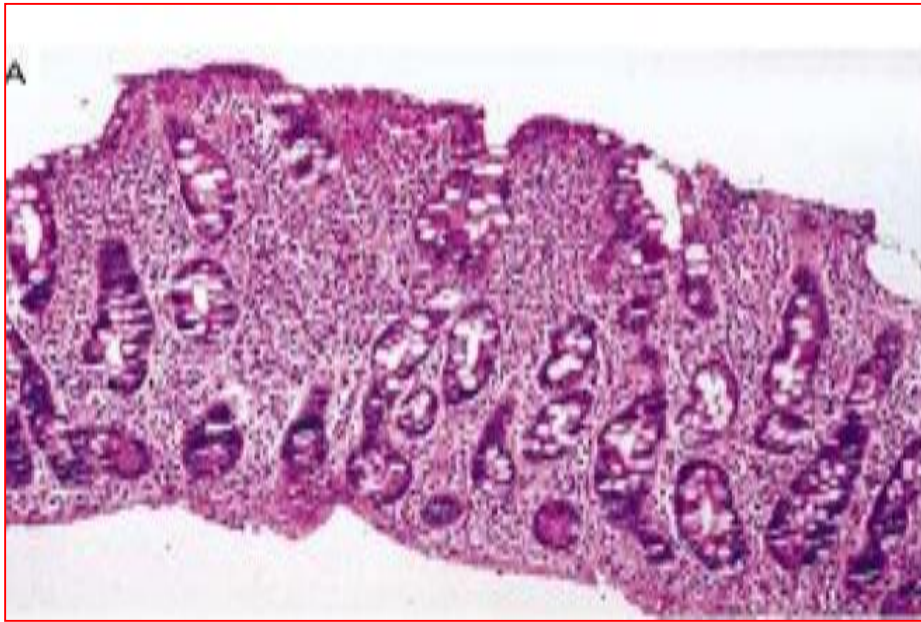
Diagnostics différentiels MC

- ✚ Étude des éléments lymphoïdes :
 - ✓ MC habituelle : LIE (CD3+ , CD8+)
 - ✓ MC résistante , sprue réfractaire , si régime bien suivi :
LIE (CD3+ , CD8-)

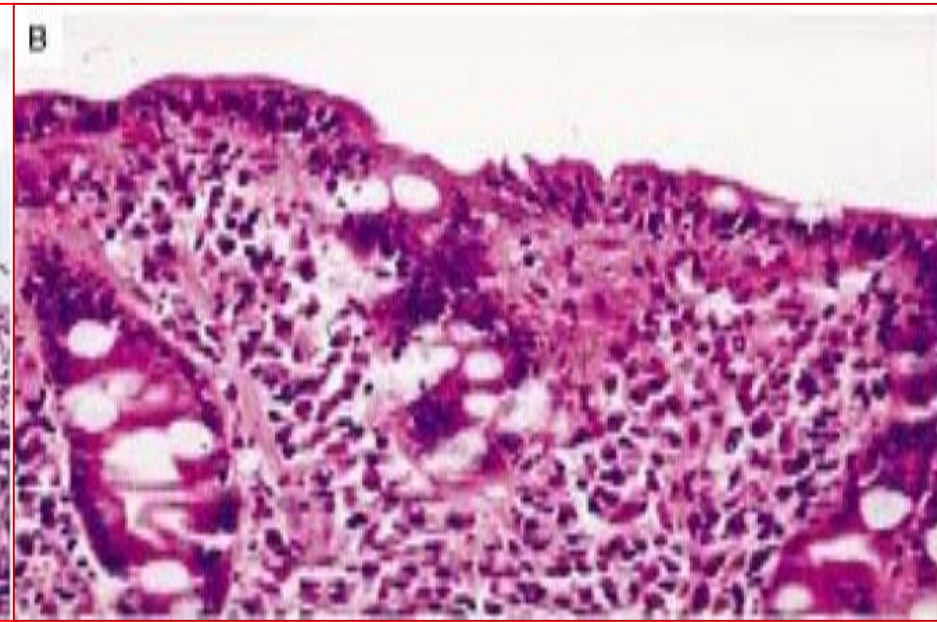
Diagnostic histologique MC

Evolution

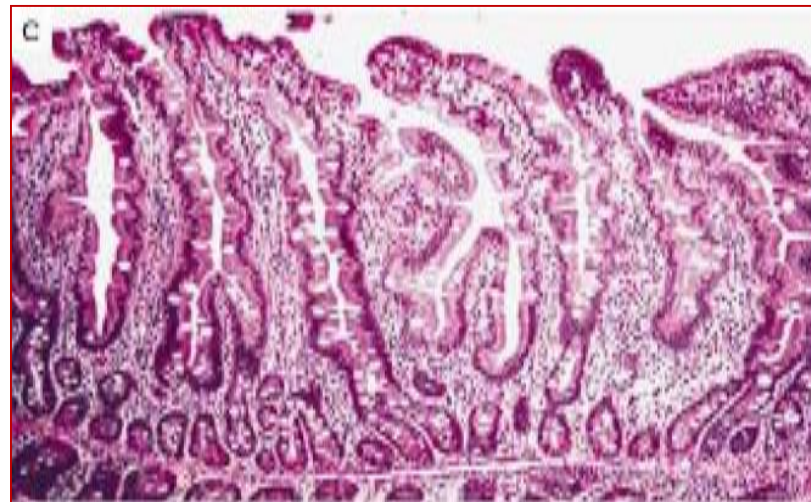
- ✓ **Favorable:** régime sans gluten bien conduit
- Amélioration clinique
- Suivi biologique: Chute d'Ac anti gliadine
- Repousse villositaire , disparition des lésions entérocytaires ,LIE ↓
- Retour à un état « sub normal »



TYPE IIIc



Sans TRT



Repousse villositaire après TRT

Diagnostic histologique MC

Complications

- Sprue réfractaire:
 - Atrophie villositaire symptomatique persistante après RSG bien suivi pendant plus de 6 mois , après avoir éliminé les autres causes d' atrophie et un lymphome invasif
 - Lésions histologiques identiques à celles d'une MC sensible: Atrophie villositaire; ↑ des LIE
 - **Phénotype anormal des LIE: CD3+, CD8-, CD4-**

Diagnostic histologique MC

Complications

- Lymphome: EATCL
 - Risque x 40 à 100/ NI
 - Risque 5x moindre si RSG strict > 10 ans
 - Adulte : pic ~60 ans
 - Jejunal ++, iléon, foie, cerveau, os..; multifocal
 - CD103+ CD3+ CD4- CD8- CD30+
 - Réapparition des symptômes, malgré un RSG bien suivi,
 - Occlusion ou perforation intestinale
- Carcinome oropharynx, oesophage, grêle, sein, testicule

Prise en charge et devenir

Régime Sans Gluten

stricte et à vie

1933 Premier patient sous RSG



Chez qui prescrire le **Régime Sans Gluten ?**

**Forme classique avec symptômes
digestifs et extradiigestifs**

Symptômes +
Sérologie +
Marsh 2-3

Forme fruste

Symptôme –
Sérologie +
Marsh 2-3

Régime Sans Gluten

Chez qui prescrire le **Régime Sans Gluten ?**

Forme potentielle

Symptôme –

Sérologie +

Marsh 0-1

Pas de régime mais surveillance

Régime Sans Gluten

Blé



Seigle



Orge



2008, Codex Alimentarius (OMS/FAO)

- Produits **sans gluten** naturels ou industriels < 20 ppm* de gluten
- Produits « **pauvre en gluten** » si la teneur en gluten est entre 20 et 100 ppm

« Avoine »



* ppm = portion par mille

RSG et avoine

Oats Do Not Induce Systemic or Mucosal Autoantibody Response in Children With Coeliac Disease

*Outi Koskinen, *Mikko Villanen, *†‡Ilma Korponay-Szabo, *Katri Lindfors, *§Markku Mäki, and *¶||Katri Kaukinen

Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study

K. HOLM*†, M. MÄKI*†, N. VUOLTEENAHO‡, K. MUSTALAHTI*†, M. ASHORN*†, T. RUUSKA*
Et K. KAUKINEN§¶

RSG vs RSG + avoine

Pas de différence sur la normalisation muqueuse duodénale ni sur les marqueurs sériques

Hoffenberg EJ et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:361-6.

Picarelli A, et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2001;74:137-40.

Holm et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;15:1463-72.

Aliments courant à exclure



Pain de toute sorte



Pâtisseries, biscuits

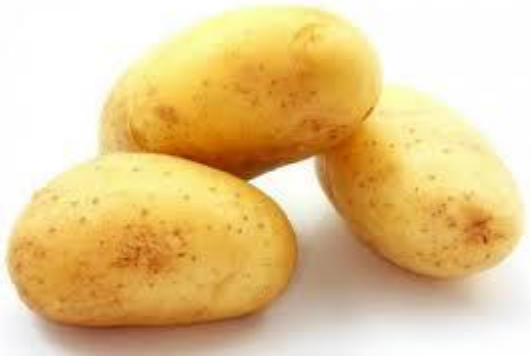


Pâtes alimentaires



Plats cuisinés et conserve

Aliments autorisés



Problèmes posés par le RSG



Régime restrictif et **désocialisant**, perte de la convivialité
Blé la base de nos **repas de fête et de famille**

Cout du régime:

Produits sans gluten **plus chers.**

Piège **Gluten caché** : Prise non intentionnel du gluten



GLUTEN dans les cosmétiques



GLUTEN dans les médicaments

Excipients

Amidon de blé ou amidon
Dextrates de blé ou dextrates
Dextrines de blé ou Dextrines

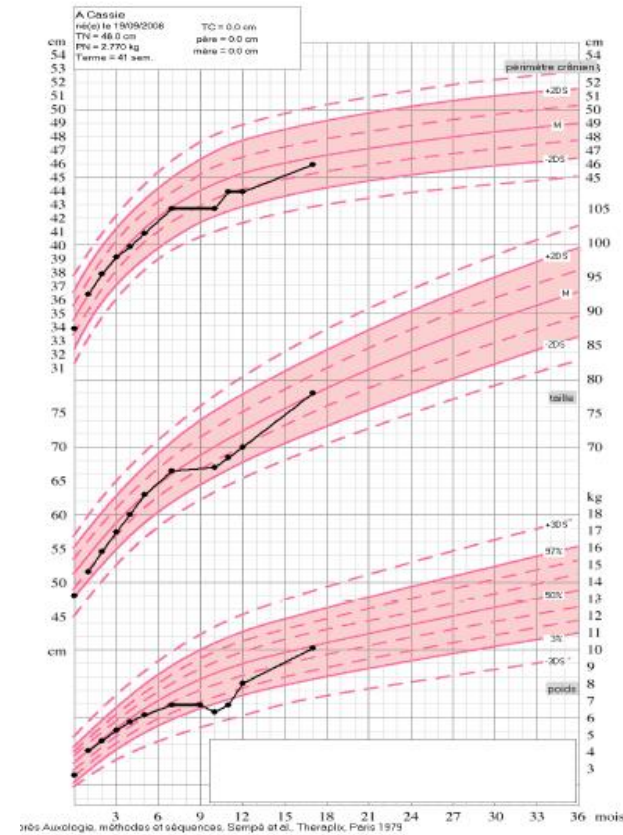


Surveillance

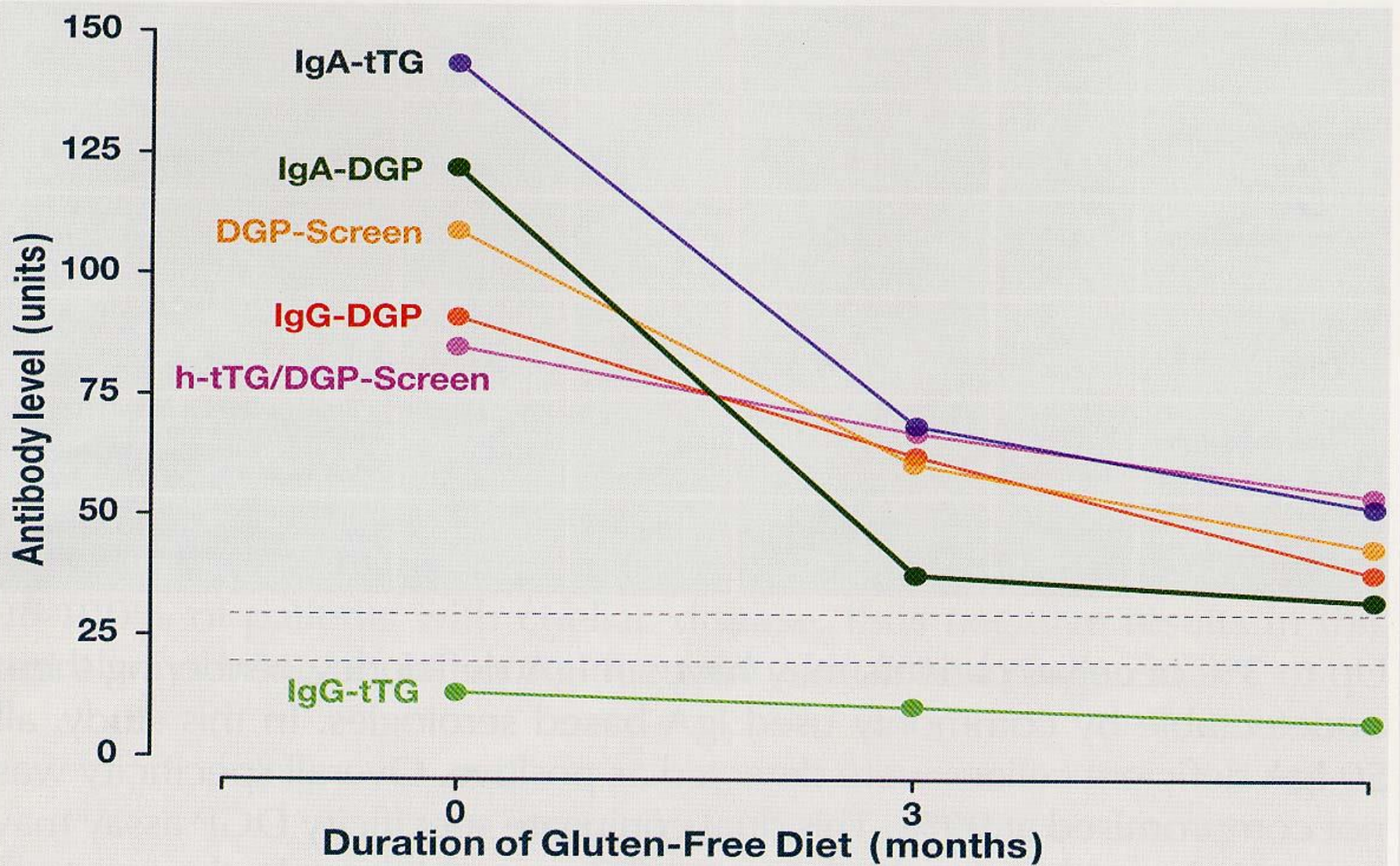
Test	Rythme de surveillance
Evaluation clinique	Annuelle ou en cas de reprise des symptômes
Sérologie	Tous les 3 à 6 mois jusqu'à normalisation et puis tous les 1 à 2 ans
Evaluation nutritionnelle Carences en fer, en vitamine D, B12, en acide folique et en zinc. Surveiller le gain de poids, la faible consommation de fibres et la constipation.	Tous les 3 à 6 mois jusqu'à normalisation et puis tous les 1 à 2 ans
DMO	1 fois au cours des 2 premières années
Transaminases	Au diagnostic Puis tous les 1 à 2 ans
Bilan thyroïdien	Au diagnostic Puis tous les 1 à 2 ans

Evolution

- Sous **R**égime **S**ans **G**luten: **RSG**
 - Reprise du développement staturo pondéral
 - Disparition des signes cliniques en 2 semaines
 - Sérologies se négativent en 6 mois
 - Restauration parfaite de la muqueuse en 12-18 mois



The Effect of Gluten-Free Diet



En cas de non réponse au RSG

Enfant

- **Non-respect du RSG**

Adhésion au RSG rapportée entre **52 et 81%**

Cela est particulièrement vrai chez les adolescents

- **Ingestion involontaire de gluten**

- **Diagnostic erroné**

Compliance in teenagers with coeliac disease—a Swedish follow-up study. *Acta Paediatr* 1993;82:235-8.

Dietary compliance in screening detected coeliac disease adolescents. *Am J Clin Nutr* 1996;412(Suppl):65-7.

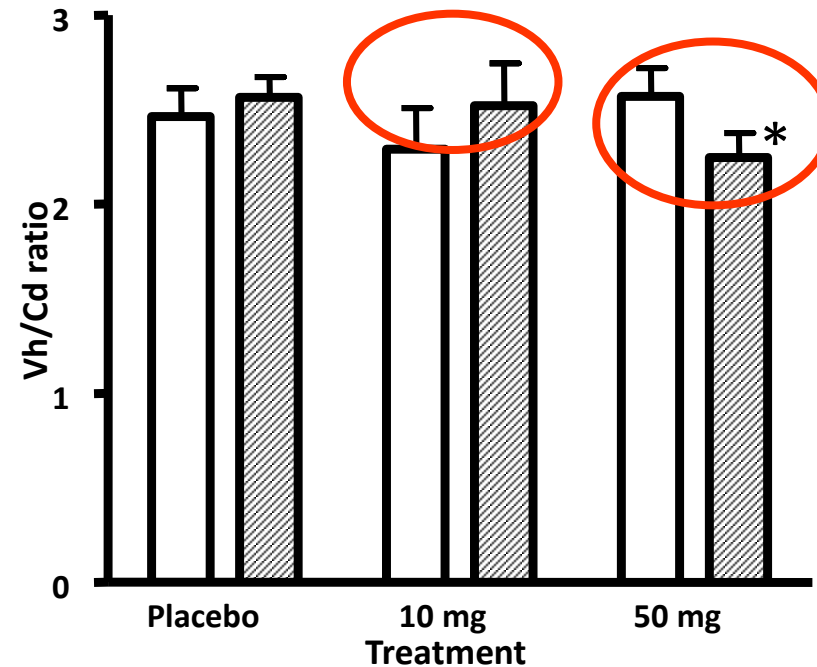
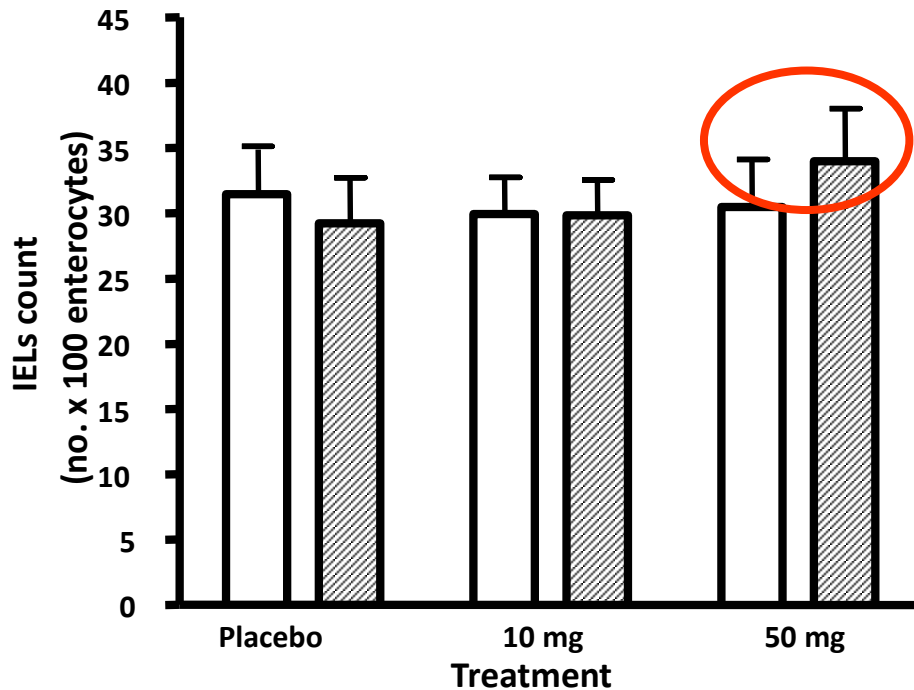
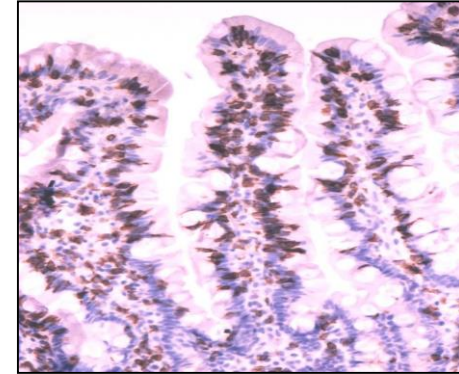
Nutritional management of the gluten-free diet in young people with celiac disease in the Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:102-8.

Pourquoi un Régime Sans Gluten stricte et à vie?



Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease

A. K. AKOBENG & A. G. THOMAS



Devenir à l'âge adulte des maladies cœliaques non diagnostiquées dans l'enfance

Cosnes J et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:616-23

184 malades: 56 hommes, 128 femmes. Age: 17 – 88 ans versus Groupe témoin
Diagnostiqués = 36 Symptomatiques = 53 Asymptomatiques = 95

RESULTATS

Taille moyenne est diminuée:

Hommes: 171,4 +/- 9 cm vs 176 +/- 6,9 cm

Femmes: 159,7 +/- 7,3 cm vs 162,7 +/- 6,2 cm

Prévalence des maladies auto-immunes: 25% plus élevée

Prévalence de l'ostéoporose symptomatique: 5% plus élevée

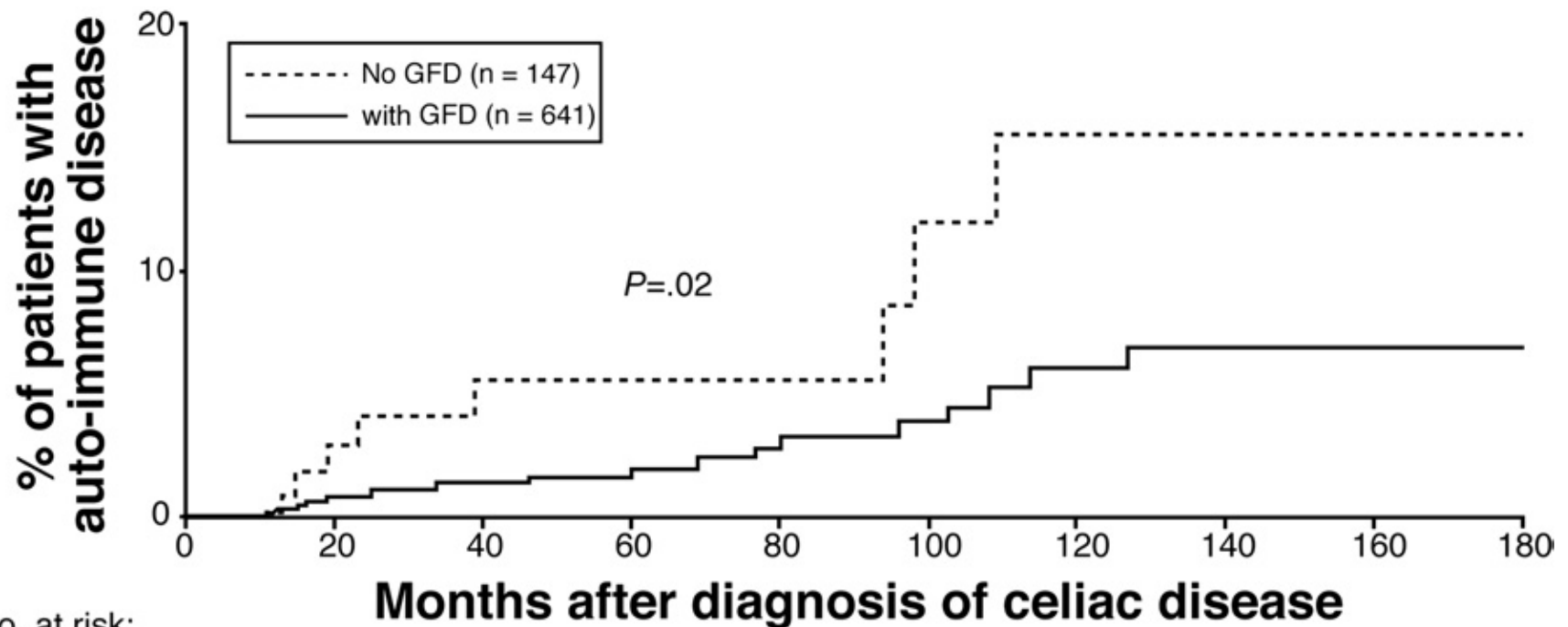
Prévalence de cancers: 10% plus élevée

Maladies cœliaques symptomatiques:

hypofertilité et hypotrophie foétale: 36%

Petite taille: 26%

Incidence of Autoimmune Diseases in Celiac Disease: Protective Effect of the Gluten-Free Diet



no. at risk:

0 GFD	147	49	23	10
with GFD	641	279	118	57

Cumulative risk of autoimmune disease subsequent to the diagnosis of CD according to compliance to a gluten-free diet (GFD)

Complications

- **Ostéopénie**

Comparaison de la DMO et contenu minéral osseux(CMO)

	34 enfants non traités	28 enfants traités	enfants contrôles
Age	7,6 ± 4,7	7,9± 4,7	8,3 ± 3,5
DMO	0,447 ± 0,144	0,520 ± 0,112	0,537 ± 0,080
CMO	14,80 ± 9,69	18,89 ± 10,79	21,02 ± 4,14

*Bone mineral density in children with untreated and treated Celiac disease.
Kavak U S et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:434-6.*

Complications

➤ Cancers

Risque surestimé

Tous types de cancer : x 1,3

LNH: x 3,1

Lymphome intestinal: x 16,9

Lymphome à cellules T: x 19,2

Le RSG strict
pendant 5 ans
chez les patients
de plus de 40 ans



**le risque = à celui
de la population
générale**

Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Askling J, et al. Gastroenterology. 2002 Nov;123:1428-35

Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. Holmes GK, et al. Gut. 1989;30(3):333-8.

Approche préventive



Prévention primaire ????

L'allaitement maternel

L'introduction du gluten entre 4 et 6 mois chez un enfant encore au sein.

La vaccination anti-Rotavirus

Prévention secondaire

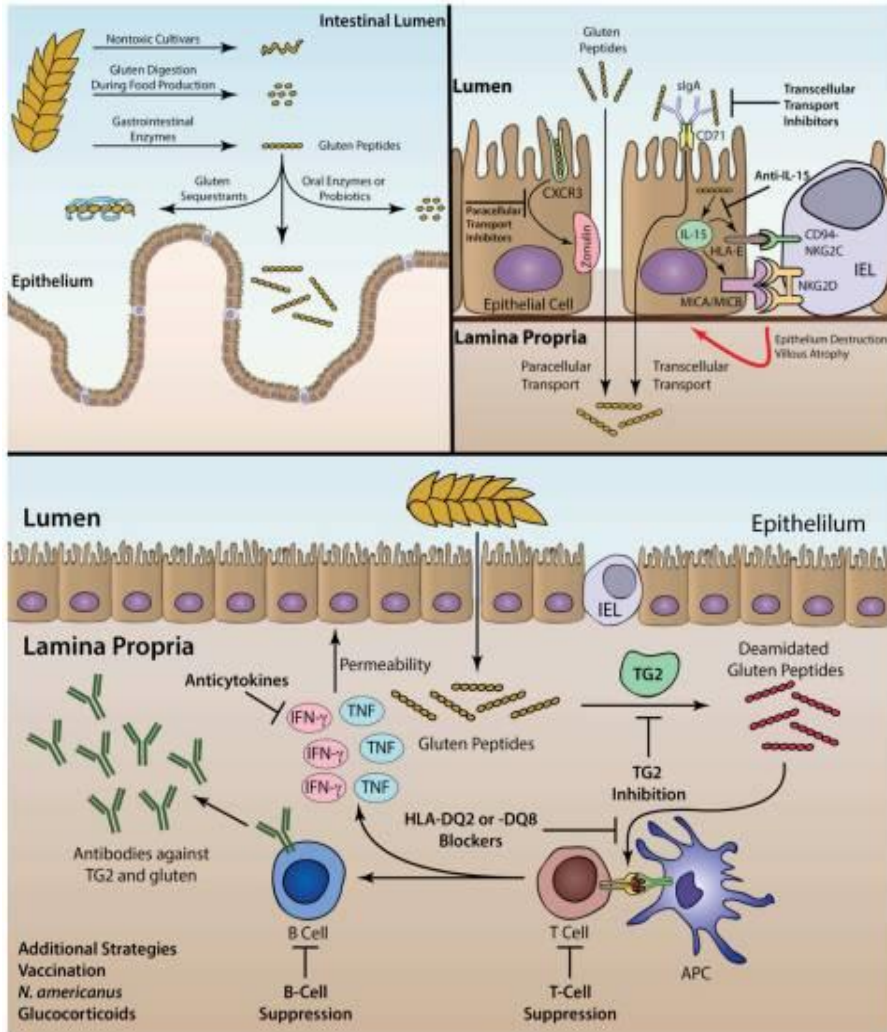
Diagnostic précoce et donc un **dépistage actif de la MC**

Prévention Tertiaire:

Adhésion à un RSG pour éviter les complications

Cependant, l'adhésion au régime sans gluten à un impact négatif sur la qualité de vie, d'où la nécessité de développer des thérapies

Perspectives thérapeutiques



- Variétés de blé (anciennes) à faible immunogénicité ou génétiquement modifiées
- Prétraitement avec des lactobacilles
- Transamidation de la gliadine
- Prolyl endopeptidase PEP pouvant détoxifier les peptides de la gliadine
- Bloquer la désamination des peptides du gluten par les tTG
- Empêcher leur fixation au récepteur HLA-DQ2/8
- Inhiber les cellules T réactives au gluten par immunothérapie

Take home messages

- Le Régime Sans Gluten **stricte et à vie est le seul traitement recommandé à ce jour**
- **Il ne doit pas être débuté sans preuve histologie**
- Histologie 'Gold standard' requiert une bonne expérience et méthodologie rigoureuse
- Une surveillance de la maladie et de l'adhésion au RSG à long terme est indispensable

Merci

