

Pathologies auto-immunes de l'intestin

Extraits de la journée Bio Rad du 19 septembre 2008 sur les maladies auto-immunes de l'intestin.

A cette journée ont été présentées :

- **Maladies auto-immunes :**
 - Maladie coeliaque
 - Entéropathies auto-immunes
- **Maladies dysimmunitaires :**
 - MICI (maladie de Crohn et RCH)
 - Colites microscopiques
 - Déficits immunitaires : DICV+++

Enteropathies auto-immunes

- Dans la première année de vie chez l'enfant et exceptionnelle chez l'adulte, elle se traduit par une diarrhée chronique et un syndrome de malabsorption +++ (atrophie villositaire). Les maladies auto-immunes associées sont le DID, la thyroïdite auto-immune, AHAI.
- Le syndrome d'IPEX est une entéropathie sévère rare exclusivement pédiatrique (diarrhée profuse qui apparaît dans les premiers jours de vie) avec manifestations auto-immunes de type diabète auto-immun, AHAI. Il y a destruction massive de l'épithélium intestinal ; la maladie est la conséquence de la mutation du gène FOXP3 entraînant une dysfonction des LT régulateurs. La survie est < à l'âge de 8 ans.

Maladie coeliaque

Définition

- Il s'agit d'une entéropathie auto-immune induite par un antigène alimentaire : la gliadine, chez des sujets génétiquement prédisposés. C'est la cause de malabsorption la plus fréquente de l'adulte et de l'enfant. La biopsie duodénale révèle une atrophie des villosités intestinales partielle ou sub-totale à l'origine du syndrome de malabsorption. Elle revêt une forme classique ou des signes isolés (dans les formes frustes).
- Les réactions immunes anormales à la gliadine entraînent une atrophie villositaire ; les réponses immunes sont de 2 types : adaptative et innée.
- La maladie coeliaque est une intolérance au gluten. Le gluten est un mélange élastique et visqueux de nombreuses protéines contenues dans les plantes graminées (blé, orge, seigle, avoine).

Génétique

La maladie coeliaque est associée au système HLA bien qu'il existe d'autres facteurs environnementaux. Il existe ainsi une prédisposition génétique de type :

- HLA DQ2 [DQA1* 05 et DQB1* 02] : chez 90 à 95 % des patients
 - HLA DQ8 [DQA1* 03 et DQB1* 03] : chez 5 à 10 % des patients
- Par ailleurs, certains sujets ont un plus haut risque de développer une maladie coeliaque : dermatite herpétiforme, vrais jumeaux, frères et sœurs avec des haplotypes HLA identiques, Trisomie 21, DID, CBP, Affections auto-immunes.

Epidémiologie

Elle concerne :

- Populations d'Europe du Nord, les pays du Maghreb, l'Australie et les Etats-Unis. Elle est très rare en Asie et en Afrique subsaharienne.
- Le sexe ratio de la MC chez l'adulte est de 2-3 femmes pour 1 homme.
- 2 pics de fréquence : révélation dans l'enfance, le plus souvent entre 6 mois et 2 ans après introduction du gluten alimentaire. Et à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans. Les formes à révélation tardive (après 65 ans) ne sont pas exceptionnelles. Seuls 10 à 20% des patients vont faire des signes cliniques caractéristiques.

Clinique

- La forme classique symptomatique
- La forme atypique mono ou pauci-symptomatique
- La forme silencieuse ou asymptomatique essentiellement dans les populations à risque

Maladie coeliaque classique : concerne le nourrisson et le petit enfant (entre 6 et 24 mois) après introduction du gluten. Les symptômes sont un retard staturo-pondéral, une diarrhée chronique, distension abdominale, diminution de la masse musculaire, hypotonie, inappétence, irritabilité. Chez l'adulte (entre 20 et 40 ans) : diarrhée, amaigrissement, douleurs abdominales, signes biologiques de malabsorption (fer, Ca, Mg, vit ADEK, folates, B12).

Maladie coeliaque atypique : dans 90% des cas. La forme est mono ou pauci-symptomatique ; elle touche l'enfant mais surtout l'adulte. Les symptômes sont digestifs avec douleurs abdominales récurrentes et nausées, vomissements, ballonnement abdominal, aphtes buccaux récidivants. Les symptômes extra-digestifs sont secondaires ou non au syndrome de malabsorption (anémie, ostéopénie souvent sévère, ostéoporose avec ou sans fracture, migraine, tétanie, épilepsie, dépression profonde, alopecie, myocardite, petite taille, retard pubertaire,

aménorrhée, fausses couches à répétition, stérilité...).

Maladie coeliaque silencieuse ou asymptomatique : découverte fortuite d'une entéropathie au gluten chez un patient sans symptôme lors d'une endoscopie réalisée pour d'autres raisons ou encore dans le cadre d'une recherche systématique chez des individus à risque.

Les deux complications majeures sont l'ostéoporose et le développement de tumeurs malignes : LMNH du grêle, carcinomes épithéliaux (oro-pharynx, œsophage), adénocarcinome (grêle, sein, testicule).

Diagnostic de la maladie coeliaque

- diagnostic de dépistage : sérologie
- diagnostic de confirmation : biopsie intestinale
- diagnostic de certitude : amélioration clinique et histologique après RSG
- aide au diagnostic : HLA DQ2 et DQ8 (génotypage)

Les anticorps de la maladie coeliaque (MC) sont dans l'ordre de sensibilité et de spécificité décroissante :

- Anticorps anti-transglutaminase TtG (IgA et IgG) révélés par technique Elisa
- Anticorps anti-endomysium EMA (IgA et IgG) détectés par IFI sur œsophage de singe
- Anticorps anti-gliadine (IgA et IgG) détectés par technique Elisa
- Anticorps Anti-réticuline (IgA) détectés par IFI sur tissus de rat
- Anticorps anti-jéjunum (IgA) encore prescrits, détectés par IFI sur jéjunum de rat
- Autres anticorps : anticorps anti- F actine (IgA) décrits dès 2000 dans la MC dont la fréquence est très dépendante des techniques d'identification utilisées (IFI sur Hep2, Elisa...). Le titre d'anticorps est corrélé à la sévérité de l'atrophie villositaire, l'interêt principal est de constituer un argument en faveur de lésions disséminées d'atrophie villositaire dans le cas d'une association de symptômes cliniques et d'une sérologie positive avec une biopsie normale.

La stratégie de dépistage proposée par l'HAS a été mis à jour au 31 janvier 2007.

Seule la recherche des anticorps anti-endomysium et des anticorps anti-transglutaminase a sa place dans le diagnostic de la MC. 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 anti-réticuline et anti-gliadine, dont les performances sont inférieures, n'a plus de place dans le diagnostic de la MC.

D'après le bon usage des technologies médicales mis à jour en juin 2008, la disparition des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase est liée à l'observance du traitement et permet d'encourager le patient à suivre son traitement. L'observance du traitement est évaluée par la recherche des anticorps ayant servi pour le diagnostic. L'Assurance maladie admet désormais au remboursement les anticorps anti-transglutaminase et continue à rembourser partiellement les anticorps anti-endomysium mais elle ne rembourse plus les anticorps anti-réticuline et anti-gliadine.

Génotypage HLA : HLA DQ2 ET DQ8

Le génotypage présente un interêt chez les patients avec déficit en IgA ou dont la sérologie est négative. La recherche du génotype peut être utile mais ne doit pas constituer un examen de routine. Elle a une grande valeur prédictive négative (99%).

Diagnostic de confirmation : biopsie intestinale

Traitement

- Régime sans gluten(RSG) **strict et à vie**
- Parfois nécessaire au début de corriger certaines carences (calcium, fer, vit B12)
- Diététicienne
- Coût (PEC 45euros/mois)
- Observance < 50%
- Groupe de support (AFDIAG , GERMC...)
- Intérêt : contrôler les symptômes et prévenir les 2 complications majeures de la MC que sont l'ostéoporose et les néoplasies.

En ce qui concerne le RSG :

- **Suppression** des aliments et médicaments contenant des farines de blé, seigle, orge.
- **Sont permis** le maïs, le riz, le sarrasin, la viande, le poisson, la volaille, les légumes, les fruits, l'œuf, le lait et les yaourts.

L'additif de gluten est très répandu dans les produits transformés ou plat préparés.

Il existe des perspectives d'une alternative au RSG :

- le PEP (Propyl EndoPeptidase) bactérienne administré per os, dirigé contre le principal peptide immunogène de la gliadine entraînant sa destruction, les essais sont actuellement en phase 3.
- Anticorps monoclonaux anti-IL-15, anti-IFN, anti-TTG
- OGM

