UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE
164871

UNIVERSITE HENRI POINCARE,NANCY I
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 98

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

Sylvie BROCK-JUNG

le 30 juin 2003

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants chez une population de patients cirrhotiques.

Marqueurs de la maladie cœliaque asymptomatique ou conséquence d'une augmentation de la perméabilité intestinale ?

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur M.-A. Bigard — Président

M. le Professeur O. Ziegler
M. le Professeur J-P.Bronowicki
M. le Docteur J-C. Tellaroli — Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 216618 6

UNIVERSITE HENRI POINCARE,NANCY I
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

Sylvie BROCK-JUNG

le 30 juin 2003

Anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants chez une population de patients cirrhotiques.

Marqueurs de la maladie cœliaque asymptomatique ou conséquence d'une augmentation de la perméabilité intestinale ?

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur M.-A. Bigard — Président

M. le Professeur O. Ziegler
M. le Professeur J-P.Bronowicki
M. le Docteur J-C. Tellaroli — Juges

SCD UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur M.-A. BIGARD,
Professeur d'Hépatologie-Gastroentérologie

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse.

Vos connaissances et votre expérience sont pour nous source d'estime et d'enseignement.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur O. ZIEGLER,
Professeur de Nutrition

Je vous remercie de l'intérêt porté à cette thèse.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance pour la formation que vous m'avez donnée.

Recevez l'expression de ma considération la plus sincère.

Monsieur le Professeur J.-P. BRONOWICKI,
Professeur d'Hépatologie-Gastroentérologie

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre enseignement et pour l'aide amicale que vous m'avez apportée.

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Docteur J.-C. TELLAROLI,
Docteur en Médecine

La bienveillance dont vous m'avez donné maints témoignages, votre savoir et votre gentillesse m'ont beaucoup aidée et encouragée dans mon cursus.
Vous avez toujours dispensé vos conseils avec patience et indulgence.

Je vous en remercie bien sincèrement.

Vous me faites le privilège de juger ce travail que vous avez inspiré, orienté et supervisé.

Madame le Docteur SEMIN,

Monsieur le Docteur PARROT,

Monsieur le Docteur GILBERT,

Je remercie l'ensemble de l'équipe médicale du service d'Hépato Gastro Entérologie de l'Hôpital Bel Air pour leur concours au recueil des données et l'enseignement qu'ils m'ont dispensé au cours de mon résidanat.

Je remercie les internes, les équipes soignantes des trois services.
Enfin, je remercie le secrétariat, fourmis ouvrières sans qui rien ne se ferait !

Mes parents,

Je vous remercie de votre soutien et de vos encouragements en toutes circonstances.

Mes grands-parents,
Mes beaux-parents,
Ma famille,

Je rends hommage à votre disponibilité et vous remercie de l'aide que vous m'avez apportée.

Mon mari et mon fils Paul,

En gage de mon amour le plus sincère.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences . Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

Introduction 17

I. Maladie cœliaque : données actuelles 21

I.1 Historique 21

I.2 Epidémiologie 24
2.1 La Maladie cœliaque dans le monde 24
2.2 Prévalence estimée de la maladie cœliaque 24
2.3 Sex ratio 25
2.4 Age de diagnostique 25
2.5 Prévalence familiale 26
2.6 Mortalité 26
2.7 Conclusion 26

I.3 Facteurs environnementaux : rôle du gluten 27
3.1 Le gluten 27
3.1.1 Les graminées 28
3.1.2 Les autres végétaux 29
3.1.3 Les produits dérivés du blé, de l'orge et du seigle 30
3.1.4 Conclusion 30
3.2 L'adénovirus de sérotype 12 31
3.2.1 Piste immunologique 31
3.2.2 Rôle d'une infection précoce par l'Ad 12 33
3.2.3 Rôle d'une éventuelle infection chronique par l'Ad 12 33
3.2.4 Conclusion 34
3.3 L'alimentation du nourrisson 34
3.3.1 Risque de manifestation de la maladie cœliaque et alimentation précoce 34
3.3.2 Age d'apparition de la maladie cœliaque et alimentation précoce 35
3.3.3 Symptômes à l'apparition de la maladie et alimentation précoce 36
3.3.4 Conclusion 36
3.4 Anomalies de la perméabilité entérocytaire 37

I.4 Génétique 38
4.1 Facteurs de prédisposition génétique 38
4.2 Maladie cœliaque et gènes de la région HLA 39
4.3 Maladie cœliaque et gènes non liés au HLA 40
4.4 Recherche aléatoire de liaison génétique sur le génome 41
4.5 Conclusion 42

I.5 Anatomopathologie 43
5.1 Histologie normale de l'intestin grêle 43
5.1.1 Villosités et micro villosités intestinale 43

5.1.2. Glande de Lieberkhun 44
5.1.3 Sous-muqueuse et glande de Brunner 45
5.1.4 Vascularisation 45
5.1.5 La défense de l'épithélium 46
5.2 Histopathologie de la maladie coeliaque 47
5.2.1 Forme habituelle : type 3, « atrophique-hyperplasique » 48
5.2.2 Autres formes 49
5.2.3 Corrélation histopathologie-symptomatologie 49
5.2.4 Evolution histologique sous régime sans gluten 50
5.3 Conclusion 50

I.6 Physiopathologie 52
6.1 Fractions toxiques du gluten 52
6.2 Hypothèse immunopathologique 53
6.2.1 Lien entre les molécules HLA-DQ2/8 et la réponse immunitaire T anti-gliadine 54
6.2.2 Rôle potentiel des lymphocytes intra-épithéliaux 57
6.3 Hypothèse actuelle 60
6.4 Conclusion 61

I.7 Clinique 63
7.1 Manifestations révélatrices chez l'enfant 63
7.2 Manifestations révélatrices chez l'adulte 64
7.2.1 Amaigrissement 65
7.2.2 Diarrhée 65
7.2.3 Symptômes extra digestifs 65
7.2.4 Conclusion 67
7.3 Principales associations morbides de la maladie cœliaque 67
7.3.1 Atteintes cutanéo-muqueuses 68
7.3.2 Les endocrinopathies 70
7.3.3 Les atteintes neurologiques 71
7.3.4 Les atteintes ostéoarticulaires 72
7.3.5 Les pathologies hépatobiliaires 72
7.3.6 Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique 74
7.3.7 Atteintes broncho pulmonaires 74
7.3.8 Autres 75
7.4 Complications 75
7.4.1 Lésions malignes 75
7.4.2 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales 77
7.4.3 Sprue collagène 78
7.5 Conclusion 78

I.8 Arguments biologiques 79
8.1 Numération formule sanguine 79
8.2 Coagulation 80
8.3 Biologie hépatique 80
8.4 Métabolisme osseux 80
8.5 Electrolytes 80
8.6 Micronutriments 80
8.7 Marqueurs nutritionnels 81

8.8 Immunoglobulines 81
8.9 Conclusion 81

II. Les anticorps de la maladie cœliaque 82

II.1 Les anticorps anti-gliadine 83
1.1 Dosage des AGA par Elisa 83
1.2 Les faux positifs dans la recherche des AGA 84
1.3 Les faux négatifs dans la recherche des AGA 84
1.4 AGA et dermatite herpétiforme 84

II.2 Les anticorps anti-endomysium 84
2.1 Dosage des EmA par immunofluorescence 85
2.2 Les faux positifs 85
2.3 Les faux négatifs 86
2.4 Les EmA et la dermatite herpétiforme 86

II.3 Les anticorps anti-transglutaminase 87
3.1 Dosage des TgA par ELISA 87
3.2 Sensibilité et spécificité 88
3.3 Les TgA et la dermatite herpétiforme 89

II.4 Conclusion 89

III. Hypothèses pouvant expliquer l'apparition des anticorps chez les cirrhotiques 91

III.1 Liaison entre cirrhose et maladie cœliaque de l'adulte. 91
1.1 Par quels mécanismes la cirrhose pourrait-elle favoriser l'apparition de la maladie cœliaque ? 92
1.1.1 Augmentation de la perméabilité intestinale. 92
1.1.2. Inflammation locale 95
1.1.3 La transglutaminase tissulaire 95
1.1.4. Présentation de la gliadine déamidée 96
1.2 Par quels mécanismes la maladie cœliaque pourrait-elle favoriser la cirrhose ? 97
1.2.1. Hypothèse générale 97
1.2.2 Cas particuliers 98

III.2 Absence de liaison entre cirrhose et maladie cœliaque de l'adulte. 101
2.1. Concernant les anticorps anti gliadine 101
2.2. Concernant les anticorps anti transglutaminase. 102
2.2.1 Concernant les tests ELISA utilisés 102
2.2.2 Concernant la cible des anticorps testés 103
2.3. Concernant les anticorps anti endomysium 105
2.3.1 Concernant les tests utilisés 105
2.3.2 Autres hypothèses proposées 106

III.3 Conclusion 107

IV. Présentation de l'étude de 1995 109

V. Présentation de l'étude prospective 114

V.1 Justification de l'étude 114

V.2 Objectifs de l'étude 115

V.3 Etapes de l'étude, variables mesurées et méthodes de mesures 116
3.1 La population étudiée 116
3.1.1 Critères de diagnostic de cirrhose 117
3.1.2 Critères diagnostic d'hypertension portale : 121
3.2 Les paramètres mesurés 122
3.3 Lieu des analyses 123
3.4 Méthodes utilisées 123

V.4 Stratégie d'analyse des données 124

V.5 Résultats 125

V.6 Discussion 129
6.1 Concernant le nombre de patients recrutés. 129
6.2 Concernant les méthodes de dosage des anticorps. 129
6.3 Concernant le test au D xylose. 129
6.4 Comment expliquer la forte prévalence d'anticorps anti gliadine IgA ? 131
6.5 Concernant le cas présentant une sérologie anti gliadine et anti transglutaminase positive 131
6.6 Pourquoi ne pas avoir retrouvé la prévalence des anticorps anti endomysium de l'étude de 1995? 132
6.7 Concernant la perméabilité intestinale 132

Conclusion 134

Bibliographie 136

Annexe : questionnaire de recueil des données. 149

Anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants chez une population de patients cirrhotiques.

Marqueurs de la maladie cœliaque asymptomatique ou conséquence d'une augmentation de la perméabilité intestinale ?

Une étude menée par le Laboratoire de Biologie et le Service d'Hépato Gastro Entérologie des Hopitaux de Thionville en 1995, a mis en évidence une prévalence élevée (10/100) d'anticorps antigliadine et d'anticorps antiendomysium chez les patients cirrhotiques ou éthyliques chroniques.

Notre travail a deux objectifs :

- étudier la signification des anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium chez le cirrhotique
- rechercher quels sont les facteurs susceptibles d'influencer l'apparition des anticorps antiendomysium chez les patients atteints de cirrhose.

Pour atteindre chacun de ces objectifs, une étude prospective a été menée dans une population de patients hospitalisés en Hépato Gastro Entérologie et présentant une cirrhose hépatique dont le diagnostic, non invasif, aura été établi selon les critères cliniques, biologiques et endoscopiques, éventuellement confirmé par la biopsie hépatique.

L'analyse des facteurs suivants sera réalisée :

- recherche d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants
- histologie de la muqueuse duodénale par prise en charge endoscopique si la recherche d'anticorps est positive
- étude de la perméabilité intestinale par test au D-xylose
- recherche de signes d'hypertension portale par endoscopie, échographie avec Doppler
- évaluation de la sévérité de la cirrhose par le score de Child Pugh, de son étiologie
- étude en microscopie électronique des prélèvements correspondant aux patients cirrhotiques dont les anticorps seraient positifs avec une histologie duodénale normale.

L'analyse statistique des résultats observés devrait permettre :

- de préciser si la prévalence d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants positifs est plus élevée dans certaines cirrhoses, avec ou sans hypertension portale
- d'évaluer si cette positivité traduit ou non l'existence de troubles de l'absorption intestinale par atteinte entérocytaire
- de mettre en évidence une modification de la perméabilité intestinale dans certaines cirrhoses, avec ou sans hypertension portale
- d'évoquer l'influence de la modification de la perméabilité intestinale dans l'apparition de ces anticorps.

La maladie cœliaque est une entéropathie définie chez l'adulte par :

- un syndrome de malabsorption complet ou dissocié
- une lésion histologique caractéristique, mais non spécifique : atrophie villositaire totale ou partielle du duodéno-jéjunum, mais pouvant toucher l'ensemble de l'intestin grêle
- une amélioration clinique et histologique après une exclusion alimentaire du gluten. L'ancien critère de rechute histologique à la réintroduction du gluten est actuellement abandonné par les gastroentérologues d'adultes et est limité à de très rares indications pédiatriques.

Les **premières descriptions** de la maladie cœliaque sont très anciennes mais il fallut attendre les années 40, et le pédiatre hollandais Dicke, pour qu'un lien soit établi entre l'ingestion du gluten et la maladie.

La **prévalence** des formes symptomatiques de la maladie coeliaque est comprise entre 13/100.000 en Hollande et 95/100.000 en Suède exception faite de l'Irlande où elle atteint 330/100.000.
En France, une étude épidémiologique récente réalisée dans le département de la Somme fait état d'une incidence annuelle de 1,3/100.000 pendant la période 1989 à 1995.
Ce chiffre est probablement sous estimé car les formes symptomatiques représentent la partie visible d'un iceberg dont la partie immergée réalisée par les formes latentes serait la plus importante.
Ainsi, le dépistage par la recherche d'anticorps anti-gliadine ou endomysium de type Ig A a permis de retrouver des prévalences proches de 330/100.000 en Europe du Nord et de 400/100.000 aux États-Unis, chez des donneurs de sang.
Le ratio femme-homme de la maladie coeliaque de l'adulte est de 2 mais a tendance à diminuer parallèlement à l'augmentation du taux de détection des formes infra-cliniques de la maladie.

La maladie coeliaque se conçoit comme une hypersensibilité digestive avec une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux **protéines du gluten**, survenant chez un **sujet génétiquement prédisposé**.
La maladie cœliaque est associée avec une fréquence anormalement élevée, à certains antigènes du complexe HLA de classe 2. Plus de 95% des patients atteints de la maladie cœliaque expriment la molécule HLA DQ2, une minorité de patients exprimant la molécule DQ8. Au cours d'enquêtes familiales, des anomalies de l'intestin grêle sont retrouvées chez 8 à 12 % des parents au premier degré. La concordance pour la maladie chez les jumeaux homozygotes atteints 75%.

Le **mécanisme physiopathologique** de la maladie cœliaque serait l'activation des lymphocytes T CD4+ infiltrant la lamina propria, secondaire à la présentation, par un hétérodimère HLA-DQ particulier, d'un peptide de la gliadine.
La gliadine traverse l'épithélium intestinal, à la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale.

La gliadine est déamidée par la transglutaminase, enzyme constitutionnelle produite par les cellules mononuclées, les fibroblastes et les cellules endothéliales, indispensable à la différenciation des entérocytes. En cas d'inflammation locale, la transglutaminase tissulaire est produite en excès.
La déamidation conduit à la formation de néoantigènes présentés par les cellules monocytaires ou dendritiques porteuses de l'allèle HLA DQ2 ou DQ8 aux lymphocytes CD4+. Les lymphocytes T sont activés, avec une réponse de type Th1 spécifique.
Une activation non spécifique des lymphocytes CD8+ intra épithéliaux, des polynucléaires et des macrophages aboutit à une réaction cytotoxique.
La coopération entre les lymphocytes T CD4+ activés spécifiquement et les plasmocytes du chorion permet le production d'immunoglobulines IgA anti gliadine, anti transglutaminase et anti endomysium.

Classiquement, la maladie cœliaque se traduit **cliniquement** entre l'âge de 4 et 24 mois par un retard de croissance, une diarrhée, une distension abdominale, parfois des vomissements et/ou une pâleur. Des formes atypiques de la maladie sont plus habituelles chez le grand enfant ou chez l'adolescent.
Chez l'adulte, le diagnostic de maladie cœliaque est de plus en plus fréquent, et dans 20% des cas survient après 60 ans. La maladie se traduit par une diarrhée épisodique ou nocturne, des flatulences et une perte de poids. Toutefois, 50% des adultes n'ont pas de diarrhée franche, beaucoup de malades présentant une forme atypique ou asymptomatique.
Des manifestations extra digestives de la maladie cœliaque sont possibles. Les maladies auto immunes sont plus fréquentes chez les sujets atteints de maladie cœliaque.

L'anémie par carence martiale est une des formes les plus fréquente de présentation de la maladie. Les autres **anomalies biologiques** les plus fréquentes sont les carences en vitamine B12, vitamine K, vitamine D aboutissant à une hypocalcémie et une élévation des phosphatases alcalines. Le diagnostic doit également être systématiquement évoqué devant une élévation prolongée des transaminases.

La disponibilité de **marqueurs sérologiques** sensibles et spécifiques facilite largement le diagnostic de maladie cœliaque.
Les anticorps anti endomysium, d'isotype IgA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes de cordon ombilical humain, moins fréquemment sur coupes d'œsophage de singe. Leur sensibilité est de 85-98% et leur spécificité de 97-100%.
La transglutaminase tissulaire est l'autoantigène reconnu par les autoanticorps. Le dosage des IgA par ELISA utilisant comme substrat la transglutaminase tissulaire de cobaye est disponible. Un autre test simple de type Dot blot utilisant de la transglutaminase tissulaire recombinante semble plus spécifique.
Les anticorps antigliadine ont une sensibilité modérée et sont beaucoup moins spécifiques que les IgA anti endomysiaux.

L'**examen histologique** d'une biopsie du grêle reste le test de référence. La lésion classique est la modification de l'architecture muqueuse marquée par une absence de villosités et une hyperplasie des cryptes. Il existe une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ou des

plasmocytes et des lymphocytes dans la lamina propria. La sévérité et l'extension des lésions varient et sont réversibles sous régime sans gluten.

A la lumière des phénomènes pathogéniques connus dans la maladie cœliaque, notre étude a pour but d'étudier la signification des anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et antigliadine chez les patients cirrhotiques, et les facteurs pouvant déterminer leur apparition.

Dans ce but, nous étudierons en quelles mesures la perméabilité intestinale peut être modifiées par la cirrhose ou l'hypertension portale, potentialisant ainsi la présentation du peptide de la gliadine au niveau de la muqueuse.

Enfin, nous essayerons de déterminer si la présence d'anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et antigliadine chez les patients cirrhotiques ont la signification d'une maladie cœliaque latente, ou s'il s'agit d'une positivité sérique sans atrophie villositaire associée.

I. Maladie cœliaque : données actuelles

La maladie cœliaque résulte de lésions inflammatoires de la muqueuse intestinale grêle, elles-même conséquence d'une réaction immunitaire contre le gluten alimentaire. Elle conduit à une malabsorption, réversible sous régime sans gluten strict. La guérison clinique et histologique est réversible dès la réintroduction du gluten.

Les premières descriptions de la maladie sont très anciennes, mais il fallut attendre les années 40 pour qu'un lien soit établi entre la diététique et la maladie.

La maladie cœliaque est la conséquence d'une réaction immunitaire inappropriée contre le gluten alimentaire chez des sujets génétiquement prédisposés. L'importance de ce facteur génétique est soulignée par une prévalence augmentée chez les parents de premier degrés de sujets atteints.

La prévalence de la maladie semble difficile à établir, les cas symptomatiques ne représentant que la partie émergée de l'iceberg. Seuls 20 à 50% des individus affectés sont symptomatiques, d'où l'intérêt d'un dépistage par des tests sérologiques et l'identification de ses différentes présentations cliniques.

I.1 Historique

Les êtres humains firent leur apparition sur Terre il y a plus de 3 millions d'années, mais les Homo Sapiens Sapiens, notre plus proche parent, ne compte que 100 000 ans environ. Pendant 90 000 ans il mena une existence nomade, se nourrissant de la chasse, la pêche, la collecte de fruits, d'herbes, de racines et de légumes sauvages. Ce n'est que récemment, il y a 10 000 ans, que quelques tribus se sédentarisèrent, grâce à la découverte du moyen de culture de végétaux en quantités suffisantes pour être stockées.

L'invention de l'agriculture se fit à cette période, à la fin de la dernière ère glacière: ce fut la révolution de l'âge néolithique, 3 millions d'années après le premier homme sur la Terre et 100 000 ans après le premier Homo Sapiens. Les glaces migrèrent graduellement de l'équateur vers les pôles en plusieurs centaines d'années, et alors que le Sud-Est Asiatique offrait de vastes terres humides et riches, l'ensemble de l'Europe était encore couvert de glace. Les pays nordiques attendront 4 000 ans supplémentaires pour échapper à cette glaciation. Nos connaissances actuelles suggèrent que le berceau de l'agriculture était localisé dans le Sud Est asiatique, incluant le Sud de la Turquie, la Palestine, le Liban et le Nord de l'Iraq. Les régions montagneuses de ces pays subissaient de fortes pluies, en raison des modifications climatiques en cours. Dans toutes ces zones il existait, et il existe toujours, de nombreuses variétés de céréales sauvages, avec parfois de vastes champs naturels [1].

Les découvertes archéologiques suggèrent que cette révolution ne fut le fait ni des chasseurs ni des guerriers, mais des facultés d'observation des femmes. Il semble que les femmes utilisaient un bâton afin de déterrer les racines et tubercules qu'elles récoltaient. Des graines ont dû tomber dans l'un de ces trous, pénétrer le sol et germer grâce à la pluie. La découverte de nouvelles plantes à l'endroit même où elles avaient creusé fut surprenant, mais elle firent le lien entre les semences tombées et les plants « cultivés ».

Les peuples de Uadi el-Natuf Tell d'Asie du Sud Est (7 800 avant JC) laissèrent les premières traces de la mutation graduelle entre chasseurs et producteurs de céréales. Leur économie était basée sur la chasse de la gazelle mais leur alimentation comprenait des céréales sauvages. Progressivement, les céréales représentèrent une partie importante de leur apport énergétique, et leur culture en suivit. Les premières céréales cultivées furent des espèces sauvages de froment (triticum) et d'orge (hodeum). Ces espèces présentaient une très grande variabilité génétique, qui fut réduite par l'auto pollinisation dans les champs, puis par la sélection des espèces par l'homme.

Le passage de la collecte à la production initia le premier système où le travail humain génère un gain à long terme. Le principe de propriété fut développé, ainsi que les principes de protection des terres et des réserves alimentaires.

Les populations de Mésopotamie développèrent, grâce aux premiers fermiers, une grande population dans de grandes villes avec de fortes armées. En Egypte, la civilisation était basée sur l'agriculture en se spécialisant dans la culture du blé, de l'orge et du lin.

Les Romains (et peut-être d'autres avant eux) privilégièrent des espèces de céréales qui avaient les meilleures capacités à s'agglutiner pour constituer une pâte à pain, qualité liée à la présence de gluten. L'agriculture, si elle permit la sédentarisation de l'humanité, eut un prix à payer : l'apparition d'une nouvelle maladie, l'intolérance au gluten, ou maladie cœliaque [2].

La première description de cette pathologie date de la seconde moitié du IIe siècle après J.C., par Aretaeus de Cappadocia, dont les écrits furent traduits du grec et édités par Francis Adams, en 1856 : « Si une diarrhée ne découle pas d'une cause bénigne, perdure plus de deux ou trois jours, et si, en plus, le patient présente une altération de l'état général avec atrophie corporelle, la maladie cœliaque chronique est constituée. »

En 1888, Samuel Gee reprend, après Francis Adams, la description de la maladie, et parle déjà d'un traitement diététique, devant, en particulier, ne contenir que de faibles quantités d'aliments fabriqués à base de farine. Il base sa réflexion sur « l'observation d'un enfant nourris par plus d'un litre des meilleures moules hollandaises par jour, fantastiquement amélioré mais qui a rechuté dès la saison des moules finies. L'année suivante, il n'a pas été convaincu de les reprendre. Il s'agit d'une expérience que je n'ai pas encore été en mesure de réitérer, mais si les patients ont une possibilité d'être guéris, cela doit être par la voie de la diététique. » [3].

Frédéric Still remarque, au début du siècle, que les graisses sont bien mieux tolérées par les enfants cœliaques que les hydrates de carbone, et, en 1918, attire l'attention sur les effets particulièrement délétères du pain chez le cœliaque.

En 1924, Haas décrit son traitement de la maladie cœliaque. Il a estimé logique de tenter une diète à base de banane chez les enfants cœliaques, après les bons résultats obtenus avec ce régime chez les anorexiques. Il a exclu le pain, les pommes de terre et les céréales. Les bananes ont été progressivement introduites à partir du 4^{e} ou du 8^{e} jour. Le traitement a été poursuivi indéfiniment.

La prise en charge diététique s'est affinée dans les années 50. Pendant la deuxième guerre mondiale, la Hollande subit une pénurie de céréales, et de pain en particulier. Le pédiatre hollandais Dicke observe que les symptômes de la maladie cœliaque ont considérablement diminué pendant cette période de privation. De plus, les enfants atteints de maladie cœliaque ont rapidement rechuté suite aux largages de pain par les aviateurs suédois. Ces observations ont aidé Dicke a évoqué la toxicité de la farine pour les malades cœliaques. Il montre dans sa thèse de doctorat que l'état des enfants cœliaques s'améliore de façon spectaculaire par l'exclusion de leur alimentation de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine, qui sont substituées par les amidons de froment et de maïs, et les farines de riz et de maïs[4].

Dicke et son équipe démontrent ensuite que la fraction toxique de la farine blanche est le gluten [5].

Ce travail est par la suite confirmé par Charlotte Anderson et al. qui montre le caractère toxique du gluten chez le patient cœliaque.

Le diagnostic précoce était fait par la clinique. La description histologique vint plus tardivement, car les modifications de la muqueuse observées ont longtemps été mises sur le compte d'artéfacts post-mortem.

En 1954, Paulley et son équipe décrivent l'histologie de prélèvements de muqueuse jéjunale [6].

Shiner et Royer développent parallèlement des méthodes de biopsies plus performantes du duodénum, suivi par Crosby qui met au point la « capsule » de Crosby. Par la suite, les développements de l'endoscopie digestive permettront de préciser la physiopathologie de la maladie.

I. 2 Epidémiologie

La maladie cœliaque se traduit classiquement par une lésion atrophique caractéristique, au moins de la muqueuse du grêle proximal, régressive après régime sans gluten.
Le terme d'entéropathie sensible au gluten semble plus adapté pour l'avenir que celui de maladie cœliaque, puisqu'il désigne aussi bien :

- les formes classiques
- les formes silencieuses, infra cliniques mais histologiquement patentes
- les formes latentes ou potentielles, sans lésions histologiques caractéristiques de la pathologie, qui sont probablement les plus fréquentes,

et qu'il inclut le critère thérapeutique.

2.1 La Maladie cœliaque dans le monde

A travers le monde, la maladie cœliaque frappe surtout la population de race blanche. C'est une pathologie essentiellement européenne et des pays où ont émigré les Européens, à savoir l'Amérique du Nord et l'Australie.
La maladie cœliaque touche les non-caucasiens, mais semble t'il avec une prévalence moins élevée. La maladie a été rapportée chez les Indiens, Pakistanais, Arabes, Hispaniques, Juifs Israélites et des personnes d'origine Cantonaise.
Elle paraît plus rare chez l'Africain noir, au Japon et en Chine, dans les Caraïbes [7].

Sforza fit le rapport entre l'évolution des pratiques agricoles et la distribution de la maladie cœliaque dans le monde. La fréquence du groupe HLA B8 est inversement proportionnelle à la durée de culture du blé. En pratique, B8 semble être moins fréquent dans les populations dont l'alimentation contenait du blé depuis longtemps, du fait d'une sélection génétique négative chez ces cultivateurs [8].
Le berceau de l'agriculture fut l'Asie du Sud Est, comprenant la Palestine, l'Irak, le Liban et la Turquie vers 9000 avant J-C. L'expansion des cultures agraires fut ralentie par le lent réchauffement climatique jusqu'en 4000 avant J-C pour atteindre l'Irlande, le Danemark et la Suède.
Ainsi, Greco justifie la forte prévalence d'intolérance au gluten en Irlande par la récente introduction de la culture du blé, en 3000 avant J-C.

2.2 Prévalence estimée de la maladie cœliaque

La prévalence des formes symptomatiques de la maladie cœliaque en Europe est comprise entre :

- 13/100 000 habitants en Hollande [9]
- et 95/ 100 000 habitants en Suède [10]
- exception faite de l'Irlande où elle atteint 333/100 000 habitants [11].

En France, une étude épidémiologique récente réalisée dans le département de la Somme fait état d'une incidence annuelle de 1,3/100.000 pendant la période 1989 à 1995.
Une étude multicentrique de l'European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and nutrition a déterminé l'incidence de la maladie cœliaque en Europe à 1/1000 [12].

Ces chiffres sont probablement sous estimé, ces formes symptomatiques ne représentant que la partie émergée de l'iceberg. La partie la plus importante, immergée, est représentée par les formes latentes, pauci symptomatiques, ou infra cliniques mais révélées par l'histologie et/ou les sérologies [13].

Des tests de dépistage non invasifs ayant une sensibilité et une spécificité élevée ont confirmé la prévalence élevée de maladie cœliaque chez des sujets asymptomatiques.
Ainsi, le dépistage par la recherche d'anticorps anti-gliadine ou anti-endomysium de type IgA a permis de trouver des prévalences proches de 330/100 000 en Europe du Nord [14] et de 400/100 000 aux Etats Unis chez les donneurs de sang [15].

Ces proportions ont été confirmées par de nombreuses études :

- un dosage des anticorps anti endomysium chez les donneurs de sang aux Etats Unis a conclu à une prévalence de 1/250, les sujets présentant une sérologie positive ayant bénéficié d'une confirmation histologique [16].
- Une étude similaire menée en Italie du Nord a conclu à une prévalence de 1/400 [17].
- En Irlande, la prévalence est estimée à 0,4 % [18].

On constate une augmentation universelle des cas oligosymptomatiques, voir asymptomatiques. Sur 1450 écoliers âgés de 11 à 18 ans, à l'Est de la Suisse, on a déterminé le taux d'anticorps anti endomysium Ig A et anti transglutaminase Ig A. Avec 0.75%, la prévalence de la maladie cœliaque est beaucoup plus élevée qu'on ne s'y attendaient. Dans 8 sur 11 cas asymptomatiques (10 filles et 1 garçon), le diagnostic a été confirmé par biopsie[19].

Finalement, selon des résultats récents de dépistage systématique, la prévalence globale de la maladie cœliaque serait bien plus forte que celle qui fut précédemment rapportée.

2.3 Sex ratio

Le ratio femme/homme de la MC de l'adulte est de 2 [20], ce qui pourrait être expliqué par les déperditions sanguines liées aux cycles menstruels et aux grossesses. Ce ratio a tendance à diminuer parallèlement à la détection des formes infra cliniques de la maladie [7].
A l'Université de Bologne, l'augmentation de la détection des formes infra cliniques entre 1972 et 1989 a vu le sex ratio diminuer, ce qui suggère qu'elles surviennent plutôt chez des hommes.

2.4 Age de diagnostique

Bien que la maladie cœliaque puisse être diagnostiquée à tout age, il existe un pic entre 40 et 50 ans chez les femmes, et entre 50 et 60 ans chez les hommes [20].

Ces données ne concernent que le diagnostic, et non pas l'age d'apparition des symptômes cliniques ou des lésions intestinales, puisqu'on considère qu'elles débutent dans l'enfance chez près d'un tiers des patients cœliaques adultes. Les facteurs contrôlant l'expression de la maladie, dès la petite enfance ou à l'age adulte, ne sont pas encore connus.

2.5 Prévalence familiale

La prévalence familiale de la maladie cœliaque chez les parents au premier degré de patients cœliaque est de 8-12%. Dans cette population, l'utilisation d'un test de dépistage sérologique chez les seuls parents asymptomatiques a conclu à une prévalence 10 fois supérieure à celle observée chez les donneurs de sang [20].

Le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70 à 90%. Après observation prolongée, les discordances ont tendance à se corriger avec développement parfois plus tardif de la pathologie. Cette concordance imparfaite permet de souligner l'intervention de facteurs environnementaux sur un terrain génétiquement prédisposé [7].

2.6 Mortalité

Avant l'introduction du régime sans gluten, le suivi individuel des malades cœliaques était pauvre. Les taux de mortalité publiés variaient entre 10% et 30%.

Depuis l'introduction du régime sans gluten, les taux de mortalité ont chuté remarquablement, avec un taux évalué à 0.4%. La plupart des indicateurs penchent vers un taux de mortalité équivalent à celui de la population normale de référence. Il n'y a pas d'étude récente venant confirmer cette thèse.

2.7 Conclusion

Les études récentes de recherche systématique des anticorps de la maladie cœliaque ont confirmé l'importante prévalence des formes silencieuses, infra cliniques de la maladie cœliaque dans la population saine de référence.

Faudrait-il établir un dépistage de masse ? des anticorps auto-immunitaires ?
Pour des raisons économiques et éthiques, la plupart des auteurs ne le recommandent pas.
Par contre, ils recommandent tous aux médecins de la vigilance, surtout en cas de symptômes suspects.

I.3 Facteurs environnementaux

La maladie cœliaque correspond à une intolérance alimentaire à certains composants du gluten. Au sens strict du terme, le gluten est la masse protéique élastique restante après extraction de l'amidon du blé.
L'industrie agroalimentaire a étendu abusivement l'utilisation de ce terme pour dénommer les protéines des différentes céréales, et en particulier du maïs (« gluten de maïs ») qui ne présente aucune toxicité pour le patient cœliaque.

Il existe une nette prédisposition familiale à la maladie cœliaque, mais d'autres facteurs probablement infectieux, viraux et/ou bactériens encore mal connus interviennent dans le déclenchement de la maladie. La responsabilité d'un adénovirus de type 12 est fortement suspectée, mais n'a pas été confirmée.

D'autres facteurs encore pourraient intervenir, comme une introduction trop précoce du gluten dans le régime alimentaire.

Une anomalie de la perméabilité entérocytaire a également été évoquée.

3.1 Le gluten

Les grains de blé sont constitués d'un sucre, l'amidon et d'un mélange complexe de protéines. Le gluten est la masse de protéines restante après extraction de l'amidon du blé. Par la suite, l'usage de ce terme a été étendu à l'ensemble des plantes graminées pour désigner la masse de protéines présente dans leurs graines.

Il s'agit donc d'un mélange de protéines classées en deux familles : la gliadine et la gluténine. Elles se distinguent par leur différence de solubilité dans l'alcool :

- la gliadine soluble est constituée de protéines monomériques fractionnées en quatre sous-groupes selon leur mobilité électrophorétique ;
- alors que la gluténine insoluble comprend des séquences polymériques, reliées par des ponts disulfures ou des liaisons non covalentes.

La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines.

Les prolamines sont les composants toxiques dans la maladie cœliaque et sont présentes en importantes quantités dans :

- le blé et ses différentes variétés, comme l'épeautre ou le kamut où les prolamines sont des alpha-gliadines, fractions alcoolo solubles du gluten et riches en glutamine
- l'orge où les prolamines sont des hordénines
- le seigle où les prolamines sont des sécalines
- le triticale, hybride synthétique de blé et de seigle

La toxicité de l'avoine dont les prolamines sont des avénines est actuellement remise en cause [21].

La recherche des fragments immunogéniques (séquences d'acides aminés) contenus dans ces fractions prolamine du gluten fait l'objet actuellement de nombreux travaux. L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des A-gliadines, comportant au moins 9 membres distincts clonés. Leur toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine, isolant ainsi le fragment III de Frazer. Les études in vivo et in vitro ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31/49, commun à la région N-terminale des A-gliadines, et suggèrent celui plus incertain des peptides 1-30 et 20 [22].

3.1.1 Les graminées

Seuls le blé, le seigle et l'orge ont une toxicité démontrée au cours de la maladie cœliaque et doivent être exclus du régime sans gluten.
La toxicité de l'avoine était unanime depuis les années 50 ; elle a été infirmée depuis 1995 par de nombreuses études.

a) le blé

Le nom scientifique du blé de la farine de pain, ou froment, est Triticum aestivum (genre Triticum, espèce aestivum). Ce qui laisse entrevoir l'existence de différentes espèces de blé : l'épeautre ou Triticum spelta, le kamut ou Triticum polonium, l'engrain ou einkorn soit Triticum monococum.
Toutes les espèces appartenant au genre Triticum contiennent des prolamines de type a-gliadine et présentent une toxicité pour le patient cœliaque.
Il faut ajouter à cette liste la triticale, qui est un hybride de blé et de seigle, créé par génie génétique.

Le gluten du blé confère à sa farine les qualités élastiques indispensables pour faire du bon pain. Les espèces de blé riches en gluten ont donc été progressivement sélectionnées dans ce but agro alimentaire. Mais la responsabilité des espèces pauvres en gluten, voir présentées sans gluten, est clairement démontrée, car contenant des prolamines de type a-gliadine.

L'exclusion de ces céréales dans le régime sans gluten doit être stricte.

b) Le seigle et l'orge

Le seigle (Secale cereale) et l'orge (Hordeum vulgare) contiennent des prolamines de structure proche de l'a-gliadine et ont une toxicité unanimement admise. Ils sont génétiquement éloignés du Triticum aestivum, mais la conformation de la sécaline et de l'hordénine imposent leur exclusion du régime sans gluten.

c) L'avoine

Le pédiatre hollandais Dicke [2], dans les années 50, avait évoqué la toxicité de l'avoine en même temps que celle du blé, de l'orge et du seigle.

Depuis 1995, elle a été remise en cause. Génétiquement, l'avoine semble plus proche du maïs ou du riz que du blé. Des études ont prouvé que l'avoine pure n'est à l'origine d'aucune réaction intestinale.

Néanmoins, du fait de la rotation des cultures, de l'utilisation de matériel de récolte et de stockage, il est impossible de garantir à grande échelle l'absence de contamination de l'avoine par le blé.

Par ailleurs, selon certaines études, les prolamines de l'avoine (avénine) pourraient anormalement activer certains lymphocytes T présents dans la muqueuse intestinale du patient cœliaque.

Cette céréale reste donc déconseillée dans le régime sans gluten par la plupart des spécialistes. D'autres, moins prudents, proposent de n'exclure cette céréale qu'au début du régime et de la réintroduire secondairement, au cas par cas.

d) Les autres graminées

- mais et riz : leur absence de toxicité est démontrée et admise par tous
- millet, sorgho, herbe de job, ragi, teff, canne à sucre : sont génétiquement proches du riz et du maïs, donc à priori sans toxicité, mais aucune étude contrôlée ne l'a confirmé. Un risque théorique de contamination par le blé existe également.

3.1.2 Les autres végétaux

Certaines associations, et en particulier la Celiac Sprue Association américaine, évoquent une toxicité de la quinoa, du sarrasin et de l'amarante, qui ne sont pas pourtant des graminées, sous légitimation du principe de précaution. Le rapport de nombreuses intolérances chez le cœliaque, et le manque d'études contrôlées argumentent cette éviction.

Génétiquement, ces végétaux appartiennent à la sous classe botanique des dicotylédons, donc à des familles très éloignées de celle du blé, à savoir les monocotylédons.

Les réactions d'intolérance décrites avec ces végétaux sont sûrement réelles et nombreuses, mais sans rapport avec la maladie cœliaque elle-même. Toute protéine peut être à l'origine de manifestations allergiques ; il existe de plus nombreuses encore intolérances digestives de mécanisme non allergique.
Le sarrasin par exemple contient d'importantes quantités d'acide oxalique, responsable de diarrhées, ce qui en déconseille la consommation chez le jeune enfant.

Le problème est que le régime sans gluten est déjà extrêmement restrictif, et les interdictions du quinoa et du sarrasin, qui sont d'excellents substitutifs du blé, doivent être motivées.
Il semble abusif d'exclure ces aliments sous prétexte qu'ils soient à l'origine de manifestations d'intolérance chez certains cœliaques, par des mécanismes totalement étrangers à ceux de la maladie cœliaque.

3.1.3 Les produits dérivés du blé, de l'orge et du seigle

a) Les amidons et les dextrines

L'amidon est un polysaccharide, et ne contient pas chimiquement de gluten. Une contamination des amidons de blé ne peut être exclue, d'où leur exclusion par les Américains et les Canadiens. L'attitude française est identique, et l'AFDIAG exclue formellement l'amidon de blé du régime sans gluten.

Les dextrines sont des additifs obtenus par hydrolyse partielle des amidons. Le risque de contamination en cas d'utilisation d'amidon de blé est théoriquement possible. Les maltodextrines sont obtenues par le même procédé de fabrication.

L'AFDIAG, la Celiac Sprue Association, pourtant très prudente, n'excluent ni les dextrines, ni les maltodextrines. A noter qu'aux Etats Unis ces additifs sont exclusivement synthétisés à partir d'amidon de maïs ; en Europe, nous ne disposons pas de cette information.

b) Le malt, les arômes et extraits de malt

Le malt d'orge est fabriqué à partir d'orge germée, séchée puis réduite en farine. Bien que les protéines de l'orge soient soumises à l'action des enzymes protéolytiques, il peut y subsister des prolamines toxiques.
Le malt est exclu par tous du régime cœliaque.

Les arômes du malt sont obtenus par lavage à l'eau du malt. Ce processus ne peut pas garantir l'absence de contamination des molécules aromatiques par la prolamine. Leur toxicité à l'état de traces est peu probable, mais une incertitude persiste.

L'AFDIAG les autorisent, la prudente Celiac Sprue Association les exclue. Il faut avertir les patients d'un risque potentiel.

c) Les protéines végétales partiellement hydrolysées

La structure des prolamines, peptides de petite taille (environ 12 acides aminés), peut être parfaitement conservée après hydrolyse partielle du gluten.

La plupart des associations excluent tout aliment dont l'excipient contient du blé, de l'orge, du seigle ou, encore pour beaucoup de l'avoine.

3.1.4 Conclusion

D'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension de la toxicité du gluten grâce aux méthodes de séparation et de chimie analytique et grâce aux méthode de challenge in vivo et in vitro.

Ces études ont démontré que la région N-terminale de la fraction alpha de la gliadine était impliquée dans la pathogénie de la maladie cœliaque.

Cependant les fragments immunogéniques de la gliadine restent encore à explorer.
Le peptide correspondant aux amino acides 31-49 serait à l'origine de la toxicité de la gliadine A, mais d'autres peptides peuvent également être en cause. Dans cette affection où l'haplotype HLA DR3-DQ2 est caractéristique l'oligopeptide 31-49 est spécifiquement reconnu par certains lymphocytes CD4 des cœliaques et un peptide de même longueur est reconnu par un clone T restreint aux molécules DQ2. Ainsi, les effets histologiques observés à l'administration de ce fragment peuvent-ils être dus à l'activation du système immunitaire de la muqueuse intestinale.

3.2 L'adénovirus de sérotype 12

L'adénovirus de sérotype 12 (Ad 12) pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie cœliaque.
Deux constatations iraient dans ce sens :

- il existe une homologie de la séquence d'acides aminés entre une partie de l'A-gliadine et une protéine virale (E 1b) produite par l'Ad 12
- les malades atteints de maladie cœliaque non traitée présentent plus fréquemment des anticorps dirigés contre Ad 12 que les malades traités et les sujets témoins.

D'autres études, cependant, n'ont pas montré que les antécédents d'infection à adénovirus de type 12 étaient beaucoup plus fréquents chez les patients atteints de maladie cœliaque que chez des sujets non atteints.

3.2.1 Piste immunologique

L'adénovirus humain de sérotype 12 (Ad 12) pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la maladie cœliaque du fait d'une réaction croisée immunologique entre des épitopes portés par la région E1b de la protéine virale et l'A-gliadine.

Dans une étude de 1990, Mantzaris a utilisé un dodécapeptide synthétique correspondant à l'épitope viral sus cité [23].
Les cellules mononucléaires du sang périphérique des patients cœliaques traités libèrent un facteur inhibiteur de la migration des leucocytes s'ils sont mis en présence du peptide de l'A-gliadine [24].
L'étude a testé les effets du dodécapeptide sur les cellules mononucléaires de sang périphérique de 22 patients cœliaques traités, 8 non traités et 22 sujets témoins sains. De plus, les effets directs du virus et de l'A-gliadine ont été testés selon le même protocole. La réponse au peptide viral a été équivalente chez les patients cœliaques traités ou non traités. Les patients cœliaques traités ont présenté une réponse significativement supérieure à celle des témoins sains, et celle-ci était proportionnelle à la concentration en peptide viral.

Conseils d'utilisation ou d'éviction de différents végétaux dans le régime sans gluten par les principales associations de patients cœliaques. D'après le site GERMC (http:// www.maladiecoeliaque.com)					
	AFDIAG (France)	Celiac Sprue Association (USA)	The Celiac Group (USA)	St Johns University (USA)	Association Canadienne
Amarante (Amaranthas candatas)		Interdit	Réserve[1]	Réserve[2]	
Avoine	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit
Blé[3] (Triticum aestivum)	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit
Burghul, burgur[4]		Interdit			
Epeautre[5] (Triticum spelta)	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit
Farro (far) : voir sarrasin					
Froment : voir Blé					
Kamut[5] (Triticum polinicum)	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit
Kasha voir sarrasin					
Maïs	Autorisé	Autorisé	Autorisé	Autorisé	Autorisé
Malt : voir orge					
Millet (Panicum miliaceum)	Autorisé	Interdit	Réserve[1]	Réserve[2]	
Orge[6] ou malt (Hordeum vulgare)	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit
Quinoa[7]	Autorisé	Interdit	Réserve[1]	Réserve[2]	
Riz (Oryza zativa)	Autorisé	Autorisé	Autorisé	Autorisé	Autorisé
Riz sauvage (Oryza fatua et spontanea)		Réserves[4]		Autorisé	
Rye Buckweat (Agopyrum tataricum)		Interdit		Réserve[2]	
Sago (Palm metroxylon sagus)		Autorisé		Autorisé	
Sarrasin (Fagopyrum esculentum)	Autorisé	Interdit	Réserve[1]	Réserve[2]	
Seigle (Secale cereale)	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit	Interdit

Des résultats similaires ont été obtenus avec l'A-gliadine et le virus. Il existe une corrélation significative entre les réponses obtenues avec le peptide viral ou le peptide de l'A-gliadine.

Ces résultats montrent que, chez le patient cœliaque, il existe une réaction croisée au niveau de la reconnaissance par les lymphocytes T entre les peptides synthétisés à partir de l'Ad 12 et l'A-gliadine.

3.2.2 Rôle d'une infection précoce par l'Ad 12

Il a été proposé qu'une infection précoce par l'adénovirus 12 soit impliqué dans le développement de la maladie cœliaque, chez les sujets génétiquement prédisposés, et exposés au gluten.

Afin d'examiner cette hypothèse, l'anticorps spécifique dirigé contre le décapeptide E1b de l'Ad 12 a été mesuré chez 23 patients cœliaques et 10 sujets sains [25]. Le sérum a été analysé par radioimmunoprécipitation, suivi d'une migration sur gel de polyacrylamide. Il n'a été mis en évidence aucun anticorps anti protéine E1B chez les patients cœliaques.
Cette étude suggère qu'il y ait peut de chance pour que la réponse immunitaire contre la protéine spécifique de l'Ad 12 interfère dans l'étiologie de la maladie cœliaque.

D'autre part, une recherche par PCR de l'adénovirus dans les biopsies intestinales de patients cœliaques adultes et enfants a conclu en l'absence d'une infection chronique par l'Ad 12, mais n'a pu infirmer la possibilité d'une infection précoce par l'Ad 12 avant le début des symptômes [26].

Des titres élevés d'Anticorps anti-adénovirus 12 ont été observés chez 89% des cœliaques, versus 17% des contrôles, suggérant le rôle possible de ce virus dans la pathogénie de la maladie cœliaque [27].

3.2.3 Rôle d'une éventuelle infection chronique par l'Ad 12

L'implication de l'Ad 12 dans la pathogenèse de la maladie cœliaque nous amène à considérer le rôle d'une éventuelle infection chronique par l'Ad 12 dans la maladie cœliaque.

L'équipe de Carter a entrepris une recherche de l'ADN de l'adénovirus dans les biopsies duodénales de 26 patients cœliaques et non cœliaques [28]. La technique de Southern Blot n'a mis en évidence aucune colonisation par l'Ad 12, alors que la sensibilité de la méthode aurait permis de détecter une copie par cellule.

Une seconde étude a confirmé ces résultats : quatre des 18 patients cœliaques examinés étaient positifs, et deux des 24 sujets témoins sains étaient porteurs [29]. Il existe donc une faible prévalence de cette infection dans les deux groupes, mais il n'existe pas d'incidence significativement plus élevée dans la population cœliaque.
Ces résultats suggèrent que l'infection chronique par l'Ad 12 ne soit pas un facteur de risque majeur de la physiopathologie de la maladie cœliaque.

3.2.4 Conclusion

Aussi séduisante fut-elle, l'hypothèse du rôle possible de l'adénovirus 12 dans la pathogénie de la maladie cœliaque n'a pas été confirmée. Aucune modification histologique de la muqueuse duodénale n'a été notée chez des cœliaques adultes sous régime sans gluten, ayant reçu une instillation intra luminale du peptide synthétique homologue de la protéine E1B.

Ainsi l'infection intestinale à adénovirus pourrait jouer un rôle dans le développement de la maladie cœliaque, mais pas sur la base de son homologie avec la gliadine.

Néanmoins, ces observations sont en accord avec l'hypothèse de l'existence d'un facteur environnemental aussi bien que d'une prédisposition génétique pour expliquer que seulement certains malades développent une sprue cœliaque.

3.3 L'alimentation du nourrisson

La relation entre l'allaitement au sein et l'apparition des symptômes de la maladie cœliaque chez les enfants prédisposés génétiquement est une question scientifique problématique, en raison de l'importance du rôle du lait maternel sur l'immunité humorale.

Le lait maternel contient des anticorps contre tous les antigènes présentés au système immunitaire de la mère avant et pendant la grossesse, et contre lesquels elle a produit des anticorps. Il s'agit d'un système de protection maternelle contre les antigènes environnementaux conféré au nourrisson.

Le type d'alimentation dans la petite enfance pourrait être lié à la réponse pour plusieurs questions restant sans explication génétique : Pourquoi la maladie présente-t-elle une telle variété dans l'age et les symptômes de son apparition ? Pourquoi y a-t-il discordance chez certaines paires de vrais jumeaux ? L'exposition précoce au gluten joue probablement un rôle dans l'absence de développement de la tolérance orale.

3.3.1 Risque de manifestation de la maladie cœliaque et alimentation précoce

a) Risque relatif de l'allaitement au sein ou par une formule lactée

Depuis 1980, le groupe de Greco et Ciccarelli [30] a commencé à étudier le rôle de l'alimentation précoce dans :

- la protection contre la manifestation de la maladie
- le retard et la modification de l'apparition des signes cliniques

Ils ont recruté 216 cas de maladie cœliaque confirmée dans 3 centres d'Italie, et les ont comparés à leurs frères et sœurs.

Les enfants ont été considérés comme exposés s'ils avaient été nourris au sein pendant moins de 30 jours, et comparés avec les non exposés qui avaient été nourris exclusivement au sein pendant plus de 30 jours.
Les cas ayant une maladie cœliaque avaient un risque d'être nourris au lait infantile quatre fois supérieur que leurs frères ou sœur témoins.
Il a été trouvé une relation linéaire entre la durée de l'allaitement au sein et une diminution du risque : pour chaque mois d'allaitement au sein, la risque relatif réduit de 1.6 fois, par modèle de régression linéaire [31].

b) Risque relatif de l'apport précoce de gluten

L'introduction de gluten avant la fin du deuxième mois de vie était considéré comme précoce chez les malades cœliaques recrutés, dans l'étude de Auricchio et al. .
L'exposition précoce au gluten confère un risque relatif de 1.5 fois supérieur par rapport aux frères et sœurs témoins, mais sans être statistiquement significatif.

c) Risques relatifs cumulés

Une nouvelle étude en 1988 a analysé 201 cas de maladie cœliaque appariés avec 1949 témoins pour les variables de l'age et de la condition socio-économique [32].
Le risque relatif, individuel, à l'alimentation au sein ou à l'introduction précoce de gluten était le même que l'étude précédemment décrite.

L'analyse séparée des enfants nourris au sein et ceux nourris avec une formule lactée révèle que l'introduction précoce de gluten chez les enfants nourris au sein n'est pas un facteur de risque. A l'inverse, les enfants exposés précocement au gluten avaient, avec une formule lactée, un risque de maladie 14 fois plus élevé.

D'autre part, le risque associé à l'introduction tardive du gluten (après le deuxième mois) était encore de 4.4 chez les enfants nourris avec une formule lactée, quels que soit la profession du père, le niveau d'éducation des parents.

Les résultats d'une étude récente menée par Anneli Ivarsson et al. en Suède suggèrent que la poursuite de l 'allaitement maternel pendant la diversification alimentaire semble réduire le risque de maladie cœliaque. Il insiste sur le rôle des facteurs environnementaux, associés à une prédisposition génétique. Les habitudes alimentaires des enfants de moins de 2ans influent énormément sur leur réponse immunitaire, et certaines habitudes alimentaires peuvent induire des intolérances alimentaires tout au long de la vie. Les enfants de moins de deux ans, bénéficiant toujours d'un allaitement maternel lors de l'introduction du gluten ont présenté un risque diminué de 40% d'incidence de maladie cœliaque. [33]

3.3.2 Age d'apparition de la maladie cœliaque et alimentation précoce

Entre 1981 et 1984, les débuts de l'alimentation de 146 nouveaux cas de maladie cœliaque ont été enregistrés avec précision [34].

L'étude a montré que l'âge moyen au début des symptômes chez ceux qui avaient été nourris au sein pendant 3 mois ou plus était de 9 mois, alors qu'il était de 6.3 mois chez ceux qui avaient reçu une formule lactée dès le premier mois de vie. La maladie avait commencé chez environ 73% de ces enfants, qui avaient reçu une formule lactée, dans leur première année de vie ; alors qu'elle avait débuté chez 70% des enfants nourris au sein dans leur deuxième année.

Le nombre de jour de l'alimentation au sein a permis d'expliquer 55% de la variance de l'âge au début de la maladie.

La maladie n'est pas apparue plus tôt chez les enfants sevrés précocement au gluten, dans le premier ou deuxième mois de vie, si l'effet de l'allaitement au sein a été pris en compte dans le modèle statistique.
L'intervalle de temps entre l'introduction du gluten et l'apparition de la maladie était significativement plus important chez les enfants nourris au sein que chez ceux nourris avec une formule lactée et ne dépendait pas de l'âge du sevrage.

Une seconde étude, menée de 1989 à 1992 a confirmé ces résultats, avec un age d'apparition des symptômes d'environ 5 mois de plus pour les enfants nourris au sein, et une différence non significative quant au risque lié à l'introduction précoce du gluten.

3.3.3 Symptômes à l'apparition de la maladie et alimentation précoce

La diarrhée aiguë, les vomissements et les retards de croissance étaient plus fréquents dans le groupe d'enfants nourris avec une formule lactée.
Les enfants nourris au sein étaient plus souvent détectés avec des symptômes mineurs ou légers tels que la pâleur, des selles volumineuses ou l'irritabilité.

Il n'y a pas de différence significative des symptômes en fonction de l'age d'introduction du gluten.

La taille et le poids moyens variaient selon l'alimentation reçue pendant les 6 premiers mois. La différence de poids était considérable, allant jusqu'à 1 déviation standard en moins pour les enfants nourris avec une formule lactée par rapport aux enfants nourris au sein pendant 3 mois. La différence de taille était d'environ 0.6 cm.
Les enfants qui avaient reçu du gluten dans leurs 2 premiers mois de vie étaient plus petits et présentaient un poids plus faible que ceux dont l'introduction avait été différée, mais la tendance n'est pas clairement établie.

3.3.4 Conclusion

Le lait maternel exerce un effet protecteur chez les enfants qui ont les conditions génétiques pour développer la maladie cœliaque : il retarde l'apparition de la maladie, indépendamment de l'age à l'introduction du gluten, et diminue la gravité des symptômes à l'apparition de la maladie.

Nous ne connaissons pas le mécanisme cellulaire qui explique l'effet protecteur du lait maternel.
Il est possible que des facteurs humoraux comme les IgA, et cellulaires comme les lymphocytes activés, présents dans le lait de mère jouent un rôle critique au niveau de la muqueuse intestinale. Ils confèrent une capacité accrue à se défendre contre le déclenchement d'infection et contre l'absorption macromoléculaire, mais aussi, ils interfèrent de façon spécifique dans les différentes phases de l'activation immunologique générées par les peptides du gluten.

3.4 Anomalies de la perméabilité entérocytaire

Physiologiquement, l'intestin dispose d'un système de défense mécanique, non spécifique, assuré par :

- le péristaltisme intestinal,
- l'élimination des cellules épithéliales pathologiques grâce à un renouvellement épithélial rapide,
- la présence d'un film muqueux constituant une barrière efficace entre la lumière intestinale et le milieu intérieur,
- l'existence d'un système d'adhésion étroit entre d'une part les cellules épithéliales et, d'autre part, entre les cellules épithéliales et la membrane basale.

Ce système de jonctions serrées inter cellulaires constitue une barrière contre le passage de macromolécules comme le gluten.
Les antigènes protéiques sont absorbés par deux voies :

- la majorité, jusqu'à 90%, traverse l'épithélium par voie transcellulaire et subit une dégradation lysosomiale intra cellulaire permettant une conversion en fractions peptidiques non-immunogéniques ;
- les autres protéines sont transportées par voie paracellulaire, et induisent une réponse immunitaire antigène spécifique aboutissant à un processus de tolérance immunitaire, probablement via une régulation des protéines des jonctions serrées inter cellulaires.

Si un dysfonctionnement de ce système se produit, on peut observer une réponse immunitaire à des antigènes alimentaires [35].

Récemment, il a été démontré que la régulation anormale d'un peptide, la zonuline, impliqué dans la régulation des jonctions serrées, pourrait être en partie responsable de l'augmentation de la perméabilité intestinale observée lors des phases précoces de la maladie cœliaque [36].

Cette hypothèse pourrait expliquer l'augmentation significative de l'incidence de certaines maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque non traitée [37].

Malgré des études poussées, nous ne possédons pas à ce jour assez de données pour faire une synthèse des divers facteurs diététiques, immunologiques et génétiques entrant dans la pathogénie de la maladie.

I. 4 Génétique

Du point de vue génétique, la maladie cœliaque est une maladie multifactorielle.

Les gènes de prédisposition sont semblables à des allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de maladie chez certains individus. Chaque facteur pris isolément peut être fréquent dans la population générale, et c'est la combinaison de certains d'entre eux et de leur interaction avec l'environnement qui induira la maladie.

Nous connaissons un facteur environnemental, le gluten, et la composante génétique de prédisposition à effet fort, la composante HLA.
Mais il reste beaucoup de champs à explorer afin de comprendre les mécanismes impliqués dans le développement de la maladie.

4.1 Facteurs de prédisposition génétique

L'existence d'une prédisposition génétique a été fortement suspectée devant la constatation d'une agrégation familiale de la maladie et par les études de concordance entre jumeaux :

- la fréquence de la maladie chez les apparentés de premier degré de sujets atteints est de 10% [38],
- le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70 à 90%, comparé à un taux de 10 à 30% chez les jumeaux dizygotes [39,40]

Cette concordance imparfaite entre jumeaux dizygotes ou germains identiques pour les antigènes HLA permet de considérer l'intervention d'autres facteurs environnementaux et génétiques que le groupage HLA dans l'étiopathogénie de la maladie. Ce(s) gène(s) n'est(ne sont) pas connu(s).

L'identification des facteurs génétiques dans la maladie cœliaque est complexe. Pour ce faire, différentes approches sont possibles :

- la **stratégie des gènes candidats**, qui consiste à étudier un gène dont la localisation est connue et dont la fonction permet de supposer qu'il puisse avoir un rôle dans la physiopathologie de la maladie ;
- la **recherche aléatoire de liaison génétique sur le génome**, qui consiste à rechercher des marqueurs pour lesquels des malades apparentés se ressemblent plus que ne le voudrait une transmission indépendante du marqueur et de la maladie.

4.2 Maladie cœliaque et gènes de la région HLA

La maladie cœliaque représente un modèle simple d'association avec le système HLA. Environ 90% des patients expriment la molécule **DQ2**, formée par une chaîne alpha codée par le gène DQA1*0501, et une chaîne bêta codée par le gène DQB1*02. L' hétéro dimère DQ2 est codé en position cis chez les sujets DR3 ou en trans chez les hétérozygotes DR5/DR7 [41,42].
De plus, il semble que ceux qui portaient l'allèle DQB1 en double dose avaient un risque plus important de développer une maladie cœliaque, dans la population tunisienne, italienne, britannique, tchèque et norvégienne [43].

Parmi les 10% non porteurs de l'hétéro dimère DQ2, de nombreuses études ont montré une association avec l'hétéro dimère **DQ8** (DQA1*03-DQB1*0302) chez les porteur de l'allèle DR4 [44].

Françoise Clerget Darpoux et son équipe ont récemment identifié un autre hétéro dimère chez les non porteurs de l'hétéro dimère DQ2 : l'hétérodimère **DR53**, constitué d'une chaîne alpha codée par le gène DRA1 et d'une chaîne béta codée par le gène DRB4, présent uniquement chez les individus porteurs de l'allèle DR4, DR7 ou DR9 [45].
Un grand nombre de peptides de la gliadine sont capables de se fixer à l'hétéro dimère DR53 avec une bonne affinité.

D'autre part, les hétéro dimère DQ2 et DR53 pourraient être synergiques par constitution d'un hétéro dimère inter isotopique. Les chaînes bêta des 2 hétéro dimères présentent un haut degrés d'homologie de leurs régions de fixation des peptides antigéniques. La chaîne bêta codée par le gène DRB4 pourrait s'associer à la chaîne alpha codée par le gène DQA1*0501 et former une molécule hybride, conférant alors un risque maximum pour les individus atteints.

L'étude de Lie a récemment montré qu'un allèle de la région HLA-F était transmis moins fréquemment par les parents DR3-DQ2 homozygotes à leur enfant malade que ne le laisserait attendre une transmission aléatoire [46]. Les auteurs ont suggéré qu'un gène en déséquilibre avec ce marqueur jouerait un rôle dans la pathogénie de la maladie.

Parmi les autres gènes candidats, ont été testés :

- le gène codant pour le transporter-associated protease (TAP) [47]
- le gène codant pour le large multifunctional protease (LMP), qui intervient dans la présentation antigénique endogène par les molécules HLA de classe I [48]
- le gène DM, qui intervient dans la présentation antigénique exogène par les molécules HLA de classe II [49]
- le gène codant pour le tumor necrosis factor(TNF), qui est l'un des principaux facteurs de la réponse immune inflammatoire [50]

Parmi toutes ces études, aucune n'a montré un effet propre de ces gènes.

4.3 Maladie cœliaque et gènes non liés au HLA

De nombreuses études se sont intéressées aux gènes impliqués dans les fonctions immunitaires.

Le **gène cytotoxic T lymphocyte associated (CTLA-4)** codant un antigène de surface T activé a été testé. Il régule négativement leur activation en induisant leur apoptose.
Différentes études ont montré l'association de ce gène avec des maladies auto-immunes, telles que le diabète insulino dépendant, la thyroïdite d'Hashimoto, la sclérose en plaque et la polyarthrite rhumatoïde. Toutefois ces associations sont significatives dans certaines populations et pas d'autres [51].
De même, deux études ont montré une association de la maladie cœliaque avec le polymorphisme A49G de l'exon du gène dans la population française, suédoise et norvégienne.
Aucune association de ce polymorphisme n'a été retrouvée dans les populations tunisiennes, italiennes et finlandaises . Toutefois, dans cette dernière une forte association a été trouvée avec un autre marqueur de la région du gène CTLA-4.

Par conséquent, soit le déséquilibre gamétique est différent d'une population à une autre, soit le gène est impliqué uniquement dans certaines populations. On peut en effet supposer qu'il existe une hétérogénéité génétique d'une population à une autre.

Le **gène du récepteur des lymphocytes T (TCR)** a été testé, mais aucune association avec la maladie n'a été rapportée [52].

Une association avec le **gène de la chaîne lourde des immunoglobulines de type Ig G** a été mise en évidence dans la population tunisienne [53].

Deux peptidases ont également été testées comme gène candidat : **la dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) et l'aminopeptidase N (APN)**, exprimées dans les cellules épithéliales de la bordure en brosse de l'intestin et dont la fonction est de participer à l'hydrolyse des peptides de la gliadine.
Selon une théorie de physiopathologie toxique, une anomalie de la digestion de la gliadine serait responsable d'une dégradation incomplète aboutissant à l'accumulation de peptides toxiques dans l'intestin. L'étude de Clot n'a pas permis de conclure à l'implication de ces gènes dans la prédisposition à la maladie cœliaque [54].

Enfin, l'association de la maladie cœliaque avec le syndrome de Williams, caractérisé par une délétion du **gène de l'élastine** a motivé la recherche d'un rôle de ce gène dans la physiopathologie de la maladie [55]. Aucun résultat significatif n'a été obtenu.

4.4 Recherche aléatoire de liaison génétique sur le génome

La première étude réalisée su 15 familles irlandaises par l'équipe de Zhong a suggéré des liaisons entre la maladie et 5 régions chromosomiques, en dehors de la région HLA [56], en :

- 6p
- 7q31
- 11q11
- 15q26
- 22

Babron et al. ont montré que ces résultats étaient sujets à caution en raison de la forte probabilité de faux positifs induits par l'échantillon utilisé : 45 paires de germains atteints, dont 31 étaient issus de 3 couples parentaux, et seulement 5 sur 30 étaient génotypés pour les marqueurs [57].

Suite à ces résultats, l'équipe de Houlston a testé des marqueurs de ces mêmes régions dans 28 familles britanniques [58]. Aucun résultat obtenu ne permet de confirmer la liaison, sauf peut être pour la région chromosomique 15q26.

Luigi Greco a réuni un vaste échantillon de 110 familles nucléaires italiennes comportant au moins 2 germains atteints. La encore, aucun résultat obtenu n'a montré de liaison avec les régions chromosomiques de Zhong. En revanche les régions 5q et 11qter semblent être impliqués dans la susceptibilité à la maladie [59].
Un second échantillon italien de 89 familles nucléaires a été constitué afin de retester la liaison avec les marqueurs des deux régions chromosomiques précédemment suggérées [60]. Seule la liaison avec des marqueurs de la région chromosomique située en 5q semble se confirmer.

La liaison génétique de la maladie avec la région du chromosome 5 a également été mise en évidence dans la population finlandaise par l'équipe de Rioux sur un échantillon de 31 paires de germains atteints [61], et par l'équipe de Liu sur un échantillon de 60 familles [62].
En revanche, une étude sur 99 familles finlandaises n'a pas retrouvé de liaison avec des marqueurs de la région 15q26 [63].

Par conséquent, ces différentes études semblent converger pour indiquer l'existence d'une liaison entre la maladie cœliaque et l'expression d'un **gène codé par la région 5q.**
Plusieurs gènes pourraient être retenus comme gènes candidats :

- les interleukines, et en particulier l'interleukine 4 qui agit comme facteur d'activation et de prolifération des lymphocytes T ; qui stimule l'expression des molécules HLA de classe II par les macrophages
- le Tcell-specific transcription factor (TCF7) qui contrôle une étape importante de la différenciation des thymocytes
- l'interferon regulator factor-1 (IRF-1) impliqué dans la régulation transcriptionnelle de l'interféron alpha et bêta

4.5 Conclusion

Parmi les maladies auto immunes, la maladie cœliaque est celle pour laquelle les molécules HLA impliquées sont les mieux connues et pour laquelle les individus à risque sont les mieux cernés. L'ensemble des résultats montre qu'il est difficile de mettre en évidence des facteurs de risques génétiques dans une maladie multifactorielle.

Mis à part la région HLA, il n'y aurait pas de facteur de risque génétique à effet fort. L'approche gène candidat, le rôle de CTLA-4 et de la chaîne lourde des immunoglobulines de type Ig G reste à confirmer. Les études de recherche aléatoires suggèrent simplement la présence d'un facteur à effet modéré dans la région 5q qui reste à être identifier.

Seules des collaborations à large échelle impliquant de nombreuses équipes permettent de progresser, comme le réseau européen sur la maladie cœliaque (anglais, finlandais, français, italiens et norvégiens). L'étude de la génétique, la physiopathologie et de l'épidémiologie devrait permettre de mieux comprendre la maladie et de mettre en place des mesures préventives.

Le GERMC (Groupement d'Etude et de Recherche sur la Maladie Coeliaque) a lancé un appel à lAFDIAG (Association Française des Intolérants au Gluten), il y a maintenant deux ans afin de réaliser une étude génétique sur la maladie coeliaque. Il s'agit d'un projet de longue haleine qui ne peut aboutir avant plusieurs années . Les résultats partiels publiés confirment l'existence d'un nouveau gène de susceptibilité sur le chromosome 5, sans qu'il n'ait encore pu être identifié.

I. 5 Anatomopathologie

Les mécanismes à l'origine de lésions épithéliales responsables d'atrophie villositaire sont encore très discutés, en particulier à travers les problèmes immunologiques qu'ils soulèvent. Le tube digestif est un organe complexe, en contact avec des antigènes multiples, notamment alimentaires et bactériens.

5.1 Histologie normale de l'intestin grêle

Comme celle des autres segments du tube digestif, la paroi du duodénum est formée de dedans en dehors d'une muqueuse, d'une sous muqueuse et d'une musculeuse. La séreuse n'est pas visible à faible grossissement.

La muqueuse comprend l'épithélium et ses nombreuses villosités, le chorion et les glandes de Lieberkuhn ainsi que la muscularis mucosae discontinue. La sous muqueuse est occupée par des glandes dont l'aspect est différent de celui des glandes du chorion. Ce sont les glandes de Brunner.La musculeuse comprend deux couches musculaires lisses : l'une interne circulaire, l'autre externe longitudinale. La couche interne est beaucoup plus épaisse que l'externe.

Au niveau du jéjuno-iléon, le chorion de la muqueuse est rempli de glandes de Lieberkuhn, mais la muscularis mucosae est continue.Les glandes de Brunner font défaut au niveau de la sous muqueuse, qui est donc beaucoup plus mince.La musculeuse est subdivisée en deux zones musculaires distinctes : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale.La séreuse est composée d'un mésothélium et de son chorion de tissu conjonctif lâche. [64, 65]

5.1.1 Villosités et micro villosités intestinale

La muqueuse projette dans la lumière de nombreuses villosités, caractéristiques de l'intestin grêle et comprenant un épithélium cylindrique simple et un axe conjonctif. On distingue :

- l'épithélium des villosités constitué de quatre types cellulaires hautement différenciés provenant d'une même cellule souche
- l'épithélium des cryptes où siègent les cellules souches.

La matrice extra cellulaire est indispensable à un développement normal de l'intestin, assurant la prolifération et la migration des cellules intestinales.

L'épithélium est composé essentiellement de hautes cellules cylindriques appelées cellules absorbantes de l'intestin.Leur pôle apical possède des microvillosités qui ensemble forment

une bordure en brosse. Elles sont enveloppées dans un film riche en glycosaminoglycanes qui aurait un rôle de protection contre l'auto digestion et permettrait l'absorption des enzymes pancréatiques.

Les particularités structurales de la microvillosité font qu'elle doit être considérée comme une véritable sous unité fonctionnelle au sein de l'entérocyte [66]. Les progrès récents en biologie moléculaire et cellulaire ont permis d'identifier une partie de ses fonctions : expression et régulation de la biosynthèse de différentes molécules transporteuses de sucres, régulation de la biosynthèse de différentes enzymes de la bordure en brosse, et transport de certains électrolytes.

Entre les cellules absorbantes, se trouvent les cellules caliciformes qui produisent le mucus intestinal. Leur pôle apical est occupé par une volumineuse goutte de mucigène; leur noyau et leur cytoplasme sont condensés en une longue bande sous ce mucigène. On trouve encore dans cet épithélium, de rares cellules argentaffines appartenant au système endocrine diffus du tube digestif.

L'axe de la villosité est occupé par du tissu conjonctif lâche richement vascularisé.

Au centre de la villosité se trouve un autre vaisseau, délimité par un endothélium mais toujours dépourvu d'éléments sanguins, le vaisseau chylifère. Le chyle occupe les espaces du tissu conjonctif, ou espaces chylifères, à la base de l'épithélium absorbant.

De nombreux lymphocytes sont répartis dans le tissu conjonctif de la villosité. La plupart d'entre eux traversent l'épithélium et sont éliminés dans la lumière intestinale.

La villosité contient aussi plusieurs fibres musculaires lisses isolées les unes des autres. Ensemble, elles constituent le muscle de Brucke. En se contractant, il raccourcit la villosité et chasse le chyle du chylifère vers les vaisseaux lymphatiques périphériques.

On trouve encore dans l'axe de la villosité plusieurs cellules qui proviennent du sang et qui ont envahi les mailles de tissu conjonctif, comme les macrophages et les plasmocytes.

5.1.2. Glande de Lieberkhun

L'espace compris entre deux villosités est la crypte où s'abouchent les glandes de Lieberkuhn situées dans le chorion. La paroi de la glande est composée de cellules caliciformes et de cellules absorbantes dont le plateau strié est moins développé que celui des cellules du revêtement épithélial.

Au fond des glandes, se trouvent les cellules de Paneth qui sécrètent le lyzozyme, agent bactéricide qui détruit la capsule des bactéries.

5.1.3 Sous-muqueuse et glande de Brunner

Dans la sous muqueuse, le tissu conjonctif dense est occupé aux environs du pylore par les acini des glandes de Brunner. Ces glandes, spécifiques du duodénum, occupent une longueur intestinale variable selon les espèces. Ce sont des glandes tubuloacineuses qui sécrètent un matériel muqueux alcalin qui protège la muqueuse duodénale de l'acidité gastrique; elles sont à ce point de vue très semblables aux glandes pyloriques.

Entre les glandes, le tissu conjonctif est dense; il est infiltré de nombreux capillaires, de petits amas lymphoïdes et des éléments du plexus nerveux de Meissner.

La paroi de l'intestin grêle est riche en cellules de défense. Nous avons déjà vu les lymphocytes, et les macrophages dans l'axe de la villosité. Le tissu conjonctif situé entre les glandes est particulièrement riche en plasmocytes. L'ensemble de ces plasmocytes est un véritable organe immunitaire.

5.1.4 Vascularisation

L'intestin grêle est vascularisé par l'artère mésentérique qui circule dans la racine du mésentère et donne de nombreuses collatérales, les artères intestinales. Situées dans le mésentère, celles-ci forment des arcades d'où partent les artères droites qui abordent le bord mésentérique de l'intestin grêle. Les artères droites se divisent en une branche gauche et une branche droite qui ensemble forment un anneau vasculaire dont naissent de nombreuses collatérales. Celles-ci s'enfoncent dans la paroi et se ramifient dans la sous muqueuse.

Du plexus artériel sous muqueux se détachent de fines artérioles. Les unes sont destinées aux glandes; les autres traversent la muqueuse et se capillarisent dans les villosités.

Tous les capillaires sont drainés par des veinules qui confluent dans un plexus veineux sous muqueux. De ce plexus partent des veines plus importantes qui traversent la musculeuse et se retrouvent dans le mésentère où elles suivent le trajet des artères. Elles se rassemblent au niveau de la racine du mésentère pour constituer la grande veine mésentérique qui conflue avec la veine splénique pour former la veine porte.

Outre la circulation artérioveineuse, on trouve dans la paroi intestinale une circulation lymphatique très importante. Elle commence au niveau des villosités, qui sont occupées, dans leur partie centrale, par un vaisseau chylifère. Les vaisseaux chylifères s'unissent en un réseau drainé par de courtes branches qui se ramifient dans la sous muqueuse. Le plexus sous muqueux est drainé à son tour par quelques vaisseaux qui traversent la musculeuse et aboutissent dans la séreuse.

La lymphe intestinale amenée par ces vaisseaux est filtrée par de très nombreux ganglions à trois niveaux différents: près de l'intestin, dans la partie moyenne du mésentère et dans la racine du mésentère.

Les vaisseaux lymphatiques efférents de ce dernier groupe ganglionnaire rejoignent une vaste poche lymphatique, la citerne de Pecquet, située près du diaphragme et contre l'aorte abdominale. Celle-ci est le début du canal thoracique qui remonte le long de la colonne vertébrale et se jette dans la veine sous clavière gauche.

5.1.5 La défense de l'épithélium

La défense de l'épithélium est assurée de manière non spécifique par :

- le péristaltisme intestinal,
- l'élimination des cellules épithéliales pathologiques grâce à un renouvellement épithélial rapide,
- la présence d'un film muqueux constituant une barrière efficace entre la lumière intestinale et le milieu intérieur,
- l'existence d'un système d'adhésion étroit entre d'une part les cellules épithéliales et, d'autre part, entre les cellules épithéliales et la membrane basale.

A coté de ce système de défense mécanique, il existe un système de défense dirigé plus spécifiquement contre des antigènes très divers. En effet, l'intestin est doté d'un système lymphoïde riche dont la fonction est d'assurer à la fois sa protection et d'éviter des réactions immunitaires inappropriées et/ou délétères. Il existe des formations lymphoïdes périphériques annexées au tube digestif. Leurs cellules lymphoïdes sont disséminées ou agglomérées en nodules.

a) Les cellules lymphoïdes

Le chorion de la muqueuse digestive est particulièrement riche en cellules lymphoïdes disséminées sous forme d'un important infiltrat plasmocytaire entre les glandes de Lieberkühn.

Les plasmocytes de la muqueuse digestive produisent principalement des immunoglobulines A. Leurs précurseurs proviennent des plaques de Peyer, passent par les ganglions mésentériques, puis dans le canal thoracique. La majorité d'entre eux gagnent ensuite par voie sanguine, le chorion intestinal et quelques-uns uns se rendent dans la rate. La prolifération de ces précurseurs semble dépendre de deux facteurs : la stimulation antigénique locale et la coopération entre cellules T et B.

Le rôle de la stimulation antigénique locale a été démontré chez la souris élevée en milieu stérile où seule l'immunisation par voie digestive permet l'apparition de plasmocytes à IgA. La coopération entre cellules T et B, dans ce cas ci est très importante; en effet, les plasmocytes à IgA sont très rares dans la muqueuse intestinale de la souris "nude" chez qui l'absence de thymus et donc de cellules T rend cette coopération impossible.

L'IgA, produite par les plasmocytes, est un dimère formé de deux molécules d'anticorps unies par une chaîne polypeptidique.Elle diffuse dans le chorion et atteint la partie latéro-basale des cellules épithéliales. Là, elle se fixe sur un récepteur particulier de nature glycoprotéique, la pièce sécrétoire. Cet ensemble, appelé IgA de sécrétion, est endocyté par la cellule épithéliale. Il est ensuite exocyté entre les microvillosités du pôle apical, puis diffuse dans le film de mucus où il protège la muqueuse contre les antigènes. Sa résistance très efficace aux enzymes protéolytiques est due à la pièce sécrétoire.

Les petits lymphocytes sont nombreux dans l'épithélium des villosités intestinales. Ils proviennent du chorion et sont éliminés dans la lumière à travers l'épithélium.

b) Amas lymphoïdes

Outre les cellules isolées, la paroi du tube digestif contient aussi un grand nombre de nodules lymphoïdes. Ils sont situés dans la sous-muqueuse mais débordent dans la muqueuse. Là où ils se trouvent, la muscularis mucosae est fragmentée et le chorion est infiltré de nombreux lymphocytes. Dans ces nodules peuvent apparaître des centres germinatifs, contenant des immunoblastes. Leurs mitoses sont fréquentes.

Des perturbations de l'un ou de l'autre de ces systèmes de défense peuvent potentiellement déclencher ou favoriser des évènements conduisant à des lésions épithéliales.

5.2 Histopathologie de la maladie coeliaque

La définition de la maladie cœliaque repose toujours sur des lésions morphologiques, ce qui rend les biopsies duodénales avant régime sans gluten nécessaires au diagnostic. En cas de bonne réponse clinique au régime, une seconde série de biopsies est discutée.
La sévérité des lésions pouvant varier chez un même patient en fonction du site de la biopsie, il faut pratiquer de nombreux prélèvements, six en moyenne, répartis sur le 2^{e} et le 3^{e}, voire le 4^{e} duodénum [67].

Les signes endoscopiques d'atrophie villositaire sont :
- diminution du plissement valvulaire
- aspect en mosaïque
- aspect en écaille
- aspect en fond d'œil avec trop bonne visibilité des vaisseaux sanguins.

La coloration vitale au bleu de méthylène permet de mieux apprécier le relief villositaire qui prend un aspect en mosaïque et d'orienter les biopsies.

Une conception histologique large a été proposée par Marsh et al. avec une classification de l'entéropathie sensible au gluten en quatre stades [68].

5.2.1 Forme habituelle : type 3, « atrophique-hyperplasique »

Dans la classification de Marsh, la lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associe :

- une atrophie villositaire totale, ou sub totale, de siège au moins proximal (duodénal ou duodénojejunal), se définissant comme une diminution du rapport de la hauteur des villosités sur la hauteur des cryptes qui est dans la muqueuse normale de 3 à 4
- des altérations épithéliales faites d'une double composante : des entérocytes aplatis et cuboïdaux, voire desquamés ; une hyperlymphocytose intra-épithéliale
- une hypertrophie cryptique avec augmentation du nombre des mitoses dans les cryptes afin d'accélérer le renouvellement épithélial
- une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

L'atteinte ne se limite pas à la muqueuse du grêle, mais peut aussi concerner les autres couches de la paroi, notamment la sous muqueuse, et la muqueuse digestive en dehors de l'intestin grêle. Une gastrite et/ou une colite lymphocytaire, spontanées, induites ou aggravées par une charge en gluten, sont présentes dans 20 à 30% des cas de maladie cœliaque active.

L'analyse d'images histopathologiques a montré que, au cours de la maladie cœliaque, le volume entérocytaire de surface était diminué de 25%, celui de l'épithélium de 80%, la densité des lymphocytes intra épithéliaux étant multipliée par 5 [69].
L'augmentation des lymphocytes intra épithéliaux concerne les villosités, mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celle-ci de sur exprimer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et de continuer à produire des cellules différenciées, telles les cellules de Paneth, les cellules endocrines, ou les cellules calciformes.
De même, les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et fonctionnellement (diminution notamment des hydrolases de la bordure en brosse), gardent la possibilité de sur exprimer le composant secrétoire et certaines molécules du CMH de classe II.

Les lymphocytes intra épithéliaux pourraient être dirigés contre un antigène exogène ou un auto antigène modifié qualitativement ou quantitativement présentés par les cellules épithéliales des villosités. Il est tentant de comparer ces lymphocytes aux lymphocytes Natural Killer de la souris.

L'augmentation des lymphocytes du chorion impliquerait des lymphocytes T s'apparentant aux lymphocytes T périphériques, dirigés contre des antigènes présentés par les cellules dendritiques et macrophagiques, siégeant au niveau du chorion ou par les cellules épithéliales des cryptes. Ces antigènes pourraient être soit des auto antigènes, soit des antigènes exogènes anormalement présents dans la muqueuse intestinale du fait d'une barrière insuffisante.
Ainsi, certaines entéropathies dysimmunes caractérisées par une activation lymphocytaire T majeure sans signe d'auto immunité pourraient résulter d'une anomalie primitive de la barrière intestinale avec une très forte activation secondaire des lymphocytes T.

5.2.2 Autres formes

Dans la classification de Marsh, quatre autres types d'altération de la muqueuse du grêle sont décrits :

- le type 1, « infiltratif » est une muqueuse quasi normale dont la seule anomalie est une hyperlymphocytose intra épithéliale faite de petites cellules à faible activité mitotique
- le type 2, « infiltratif-hyperplasique » comporte en plus une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et infiltration lymphoïde du chorion
- le type 4, « atrophique-hypoplasique » associe atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique, se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, souvent réfractaires au régime sans gluten
- le type 0, « pré-infiltratif » répond à une muqueuse normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra épithéliale.

Les lésions de la lamina propria sont probablement le primum movens des lésions intestinales de la maladie cœliaque. Dans la muqueuse atrophique, le volume de la lamina propria est multiplié par deux, du fait de l'expansion de son compartiment cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes et polynucléaires éosinophiles) et à l'afflux des protéines plasmatiques par l'hyper perméabilité micro vasculaire.

Des signes biochimiques d'activation des polynucléaires éosinophiles mais aussi des neutrophiles ainsi qu'une dégradation des mastocytes sont présents [70]. Ils s'associent à une activation du complément et à une synthèse locale de prostaglandine et de produits de la lipooxygénase.

5.2.3 Corrélation histopathologie-symptomatologie

L'étendue des lésions en hauteur sur l'intestin conditionne l'expression clinique : par exemple, l'atteinte étendue du jéjunum et au moins de l'iléon proximal explique diarrhées, malabsorption lipidique et/ou protéique. L'extension des lésions se fait avec le temps du duodénum vers l'iléon ; leur réparation se fait en sens inverse, sans que la raison en soit établie.
Dans la partie haute de l'intestin, l'atrophie villositaire frappe toujours le duodénum, soit de manière très localisée, soit en aires ; le cas où la lésion ne frappe que le jéjunum est tout à fait exceptionnel. L'intégrité du duodénum ne peut néanmoins être affirmée que par des biopsies multiples.

La physiopathologie des symptômes de la maladie cœliaque peut être conçue à partir de la réserve d'intestin fonctionnel résiduel : ainsi existe-t-il une continuité entre les formes cliniquement silencieuse, l'entéropathie sensible au gluten et la maladie cœliaque [67].
Les formes silencieuses peuvent correspondre à une entéropathie potentielle, à une entéropathie minime ou légère, ou même à une entéropathie sévère mais proximale et limitée.

Ainsi, la maladie cœliaque symptomatique peut-elle être considérée comme un grêle fonctionnellement court dont l'expression clinique dépend, en partie, de la longueur de grêle anatomiquement normal.

5.2.4 Evolution histologique sous régime sans gluten

En cas de bonne réponse au régime sans gluten, une seconde série de biopsies est justifiée après 6 à 9 mois, afin d'objectiver l'amélioration des lésions.

Sous régime sans gluten strictement suivi, les lésions épithéliales se réparent en quelques jours, parallèlement aux lésions inflammatoires de la lamina propria. L'atrophie villositaire se répare en 6 mois à un an, de façon incomplète dans 50% des cas, et de bas en haut.

En cas de rechute, les lésions de la lamina propria et des entérocytes sont les premières à apparaître, en quelques heures. L'atrophie villositaire peut n'apparaître qu'après plusieurs mois, l'hyperlymphocytose intra-épithéliale CD3+ réapparaît lors des phases actives de la maladie.

5.3 Conclusion

La confirmation du diagnostic de maladie cœliaque nécessite la réalisation d'une série de biopsies duodénales per-endoscopiques avant régime sans gluten.

Il n'existe pas d'indication pour une exploration poussée du grêle, qu'elle soit radiologique ou endoscopique. L'entéroscopie n'est pas indiquée car les lésions histologiques de la maladie cœliaque sont presque toujours présentes sur des biopsies duodénales réalisées lors d'une endoscopie haute classique.
L'équipe du Professeur Cellier a réalisé une étude comparant l'entéroscopie à l'endoscopie haute [71]. Les biopsies jéjunales distales étaient le plus souvent identiques aux biopsies duodénales, et en cas de disconcordance, les biopsies duodénales étaient plus contributives que les biopsies jéjunales. Ces explorations ne se justifient qu'en cas de suspicion de complications de la maladie cœliaque, comme le lymphome invasif.

En cas de bonne réponse clinique au régime sans gluten, une seconde série de biopsies semble justifiée, mais fait l'objet de discussions, notamment chez l'enfant.
L'endoscopie de contrôle est pratiquée dans un délai de 6 mois à un an, délai nécessaire à la réparation des lésions histologiques. Le contrôle de la régression histologique est important car il s'agit d'un élément rassurant pour le malade et pour le médecin et motivant pour la bonne observance du régime. Un simple suivi clinique et biologique est suffisant chez un sujet asymptomatique, après ce premier contrôle [72].

La confirmation du diagnostic de maladie cœliaque ne justifie pas de troisième série de biopsies, après réintroduction du gluten.
L'Europeen Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition a récemment suggéré que l'amélioration clinique et morphologique de la muqueuse intestinale après régime sans gluten suffisait à affirmer le diagnostique [73].
De nombreux cliniciens ne pratiquent plus le challenge au gluten in vivo.

Néanmoins, s'il persiste un doute concernant le diagnostic, un challenge au gluten est recommandé avec série de biopsies intestinales confirmant les altérations de la muqueuse [74]. Le diagnostic différentiel d'intolérance aux protéines du lait de vache ou de diarrhée infectieuse peut être difficile chez l'enfant, ces pathologies pouvant induire des atrophies villositaires.

I. 6 Physiopathologie

La cascade des évènements responsables des lésions intestinales fait l'objet de nombreuses investigations. Un **rôle toxique direct** de certains peptides dérivés de la gliadine sur l'épithélium a été évoqué en raison de leurs effets sur l'intestin fœtal de poulet et/ou leur capacité à agréger différents types cellulaires. Cependant ce rôle toxique reste peu documenté, et de nombreux arguments plaident en faveur d'un **mécanisme immunologique**.

6.1 Fractions toxiques du gluten

Depuis la découverte par Dicke du rôle du gluten dans la pathogénie de l'entéropathie de la maladie cœliaque [75], de nombreux auteurs ont cherché à découvrir la nature des protéines et des peptides toxiques et leur(s) mécanisme(s) d'action, en s'appuyant, soit sur des études de challenge in vivo, soit sur des tests in vitro en culture organotypique. Ces études ont montré que les protéines toxiques sont les prolamines (riches en proline et glutamine), présentes dans le blé, le seigle et l'orge. Les plus étudiées sont les prolamines du blé, classées en fonction de leur région N-terminale, en plusieurs familles, les ab, g et w gliadines et les gluténines. L'activité toxique la mieux établie concerne la famille des ab (ou A-) gliadines (comportant au moins 9 membres distincts clonés), dont la toxicité persiste après digestion par la pepsine et la trypsine (fraction III de Frazer). Les études in vivo et in vitro ont établi de façon ferme le rôle toxique du peptide 31-49, commun à la région N-terminale des ab gliadines, et suggèrent celui plus incertain des peptides 1-30 et 202-220 [76].

Ces peptides induisent des lésions intestinales lorsqu'ils sont administrés aux malades porteurs de la maladie cœliaque en rémission. Le mécanisme exact de cet effet n'est pas connu.

Un des mécanismes possibles est la carence en une peptidase muqueuse spécifique, ce qui empêche l'hydrolyse du gluten et de ses peptides à longues chaînes contenant de la glutamine, en peptides plus petits (c'est à dire en dipeptides ou en acides aminés). Les peptides toxiques s'accumuleraient alors dans la muqueuse.

On sait que les malades atteints de maladie cœliaque en rémission développent une stéatorrhée et des anomalies histologiques typiques après réintroduction du gluten. Il a été démontré que lorsque le gluten est instillé dans l'iléon de malades atteints de maladie cœliaque, les modifications histologiques apparaissent dans les heures qui suivent. Cela ne se produit pas dans la partie proximale du jéjunum, suggérant un effet direct et local plutôt que systémique.

Après l'action délétère des fractions du gluten sur les entérocytes de surface, les cellules lésées desquament rapidement de la surface muqueuse dans la lumière intestinale. En compensation, la prolifération cellulaire augmente, les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées. Le régime sans gluten peut mettre fin à ce renouvellement anormalement rapide des cellules épithéliales.

Il existe de nombreuses altérations enzymatiques au sein de la muqueuse intestinale dans la maladie cœliaque, telles que la diminution du taux des disaccharidases, des phosphatages alcalines et des peptides hydrolases, ainsi qu'une diminution de la capacité de digestion peptique du gluten. Cependant, ces anomalies disparaissent après un régime sans gluten.

D'autres éléments plaident en faveur du concept de la toxicité du gluten et de ses fractions dans la sprue cœliaque :

- la gliadine, particulièrement la fraction A-gliadine est toxique sur les cultures de cellules de muqueuse atteinte de sprue, entraînant des modifications ultrastructurelles et une diminution de l'activité de la disaccharidase.
- dans la muqueuse atteinte de sprue, l'hydrolyse d'une fraction spécifique de la gliadine (c'est-à-dire la fraction 9) est défectueuse et cette fraction 9 exerce une toxicité sélective vis-à-vis de la muqueuse dans la maladie cœliaque.
- des fractions spécifiques du gluten administrées aux malades atteints de sprue cœliaque entraînent des modifications histologiques transitoires et une diminution de l'activité de la disaccharidase mais une récupération est observée en 72 heures.

La survenue rapide de ces modifications et le prompt retour à la normale vont dans le sens de l'effet toxique direct.

Cependant, en dépit d'études poussées, aucune déficience persistante, sélective ou spécifique parmi les peptidases ou les autres enzymes n'a pu être démontrée.

6.2 Hypothèse immunopathologique

Ce rôle toxique direct reste peu documenté, et de nombreux arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique :

- les lésions intestinales sont associées à un infiltrat inflammatoire du chorion, fait de plasmocytes, d'éosinophiles, et surtout de macrophages et lymphocytes T (LT) CD4+ activés (CD25+), et à un infiltrat lymphocytaire T massif de l'épithélium [77]. L'infiltration s'atténue, voire disparaît après exclusion du gluten, mais peut être réinduite rapidement en réponse au challenge in vivo par les peptides toxiques, accompagnée de signes d'activation du système immunitaire dans le chorion [78].

- la phase active de maladie est associée à la production d'anticorps anti-gliadine (aGA), et d'auto-anticorps dits anti-endomysium (aEm) en raison de leur fixation sur le tissu conjonctif. La cible de ces derniers a été récemment identifiée: il s'agit d'une enzyme ubiquitaire, la transglutaminase [79].
  L'une des propriétés enzymatiques de la transglutaminase est de catalyser la liaison covalente de protéines entre un résidu lysine et un résidu glutamine. Il a donc été suggéré que la liaison de la transglutaminase à la gliadine ou à certains peptides de la gliadine, démontrée in vitro, induit la formation de néoantigènes reconnus par le système immunitaire, et ainsi la production d'autoanticorps contre la transglutaminase [80].

- la MC est fréquemment associée avec des maladies autoimmunes

- il existe une liaison très forte de la maladie à HLA-DQ2/8, des molécules HLA de classe II dont le rôle est clé dans la présentation d'antigènes au système immunitaire.

Les travaux récents, en établissant des liens entre plusieurs de ces observations, étayent l'hypothèse immunologique et ont conduit à la proposition d'un mécanisme déclenchant l'inflammation intestinale.

6.2.1 Lien entre les molécules HLA-DQ2/8 et la réponse immunitaire T anti-gliadine

a) Rôle de l'haplotype DQ2/8

Le groupe de Thorsby a été le premier, en dérivant des clones T spécifiques de la gliadine à partir de biopsies intestinales de patients cœliaques, à établir un lien entre les molécules HLA-DQ2/8 et une réponse immunitaire T anti-gliadine [81].

En effet, ces clones T étaient tous CD4+ et en grande majorité restreints par DQ2 chez les patients DQ2, et DQ8 chez un patient DQ8, observation confirmée par le groupe de Koning [82]. En revanche, il n'était pas possible d'obtenir des clones spécifiques de la gliadine à partir de biopsies intestinales chez 9 sujets contrôles (dont les groupes HLA ne sont pas précisés). Ces auteurs ont donc suggéré que la poche à peptide des molécules DQ2 et DQ8 permet d'accommoder mieux que d'autres molécules de classe II certains peptides de la gliadine, favorisant ainsi leur présentation aux lymphocytes T CD4+ et l'initiation d'une réponse immune.

Néanmoins, une réponse anti-gliadine et des clones T ont été obtenus à partir des LT sanguins chez des patients cœliaques et des sujets contrôles, les peptides de la gliadine étant alors présentés non seulement par DQ2/8 mais aussi par des molécules DR [83].
En outre, 5 peptides dérivés de la région N-terminale de la gliadine, région la plus incriminée dans la toxicité, se sont révélés avoir une assez faible avidité pour DQ2. Celle-ci s'explique par les caractéristiques de la poche à peptides de la molécule HLA-DQ2 (partagées par la poche de DQ8), qui favorisent l'ancrage préférentiel de peptides ayant des résidus chargés négativement dans plusieurs positions, résidus absents dans les peptides natifs de la gliadine riches en proline et glutamine, des acides aminés neutres.

b) Intervention de la transglutaminase

Pour expliquer ces résultats paradoxaux et rendre compte de la fixation des peptides de la gliadine aux molécules DQ2/8, les groupes de Sollid et de Koning ont alors envisagé le rôle d'une déamidation des nombreux résidus glutamine présents dans les gliadines en acide glutamique, un acide aminé chargé négativement.
Ils ont effectivement montré que deux peptides sélectionnés à partir de la fraction de Frazer en raison de leur capacité à stimuler des clones T intestinaux DQ2 ou DQ8 restreints, étaient des peptides déamidés, issus soit de la g-gliadine, soit de la A-gliadine.

Ils ont en outre montré que les peptides natifs correspondants non déamidés n'avaient aucun effet stimulant sur les clones T [84, 85].

Il semblerait donc que la déamidation soit nécessaire pour permettre la fixation des peptides dérivés de la gliadine dans la poche des molécules DQ2 et DQ8 et ainsi leur présentation aux LT CD4+. La déamidation se produirait tout particulièrement dans le tube digestif, d'une part sous l'effet du pH acide gastrique mais surtout, comme cela a été proposé par les mêmes auteurs, du fait de la transglutaminase contre laquelle sont dirigés les autoanticorps anti-endomysium.
En effet :

- cette enzyme est capable, outre sa fonction de "crosslinking" des protéines, de déamider la glutamine en acide glutamique
- le gluten est l'un de ses meilleurs substrats
- son expression, visible dans la région sous-épithéliale de l'intestin grêle normal, est augmentée chez les patients cœliaques en phase active.

Plusieurs arguments expérimentaux renforcent l'hypothèse d'un rôle de la transglutaminase dans la présentation de la gliadine aux LT intestinaux:

- la transglutaminase stimule de manière sélective la présentation de la fraction de Frazer à des lignées T intestinales DQ2 restreintes mais n'a pas d'effet sur la réponse de lignées T dérivées du sang.
- elle est capable de transformer la glutamine en position 148 du peptide dérivé de la g-gliadine, multipliant ainsi par 10 l'avidité du peptide pour la molécule DQ2. Cette transformation est indispensable pour induire la stimulation des clones T correspondants [80]. De façon intéressante, la déamidation du même peptide sur des résidus non transformés par la transglutaminase abolit la reconnaissance par les LT. Des résultats similaires ont été obtenus par le groupe de Koning pour le peptide 198-232 de la A-gliadine présenté par la molécule DQ8 [85].

c) Rôle des LT CD4+

Nilsen et al ont suggéré en outre que ces lymphocytes ont un rôle effecteur clé dans la pathogénie de l'atrophie villositaire à travers leur sécrétion élevée d'interféron gamma [86].
Ces auteurs ont en effet montré, d'une part que la totalité des clones T DQ restreints et spécifiques de la gliadine issus de l'intestin synthétisent de grandes quantités d'interféron gamma, d'autre part que l'interféron gamma est la cytokine, parmi celles testées (IL2, 4, 6, TNF, IL5, L10, IL-12p40), synthétisée en plus grande abondance dans l'intestin des patients en phase active.

Un effet délétère de l'interféron gamma sur la muqueuse intestinale a été démontré in vitro sur des biopsies humaines en culture organotypique [87], et in vivo chez la souris après des injections répétées [88]. Les relais d'action de l'interféron gamma ne sont pas entièrement élucidés :

- l'interféron gamma induit l'expression de FAS et du récepteur p55 du TNF sur les entérocytes, favorisant ainsi la lyse de ces cellules par des lymphocytes cytotoxiques [88].
- il active les macrophages et les polynucléaires et ainsi induit la libération de radicaux libres [89].

- il pourrait aussi favoriser la libération par les macrophages ou le tissu conjonctif de métalloprotéases capables de détruire la trame des villosités. Ce dernier mécanisme d'action reste cependant discuté et semble impliquer plutôt l'IL12 et le TNF, deux cytokines dont le niveau d'expression ne serait, curieusement, que peu ou pas augmenté dans les lésions de maladie cœliaque .

d) Discussion

Dans l'ensemble, ces données fournissent un mécanisme physiopathogénique attrayant, expliquant l'association aux haplotypes DQ2/8, attribuant un rôle à l'autoantigène transglutaminase, et suggérant un rôle central des LT CD4+ spécifiques de la gliadine intestinaux dans l'initiation des lésions inflammatoires intestinales.

Cependant, si les mécanismes discutés ci-dessus contribuent très vraisemblablement à la pathogénie de la maladie, ils ne l'expliquent que partiellement.
Ainsi 30% environ de la population caucasienne est DQ2. La maladie n'apparaît que chez une infime fraction de sujets DQ2, alors même qu'il est possible d'induire des clones T spécifiques de la gliadine partir de LT périphériques de sujets sains DQ2 [90].

De façon aussi surprenante, les peptides isolés jusqu'à ce jour de la fraction de Frazer en raison de leur reconnaissance par les clones T DQ2/8 restreints, sont issus soit de la g-gliadine (région 134-153) [84], soit de la partie C-terminale de la A-gliadine (résidu 198-232) [85], et sont donc distincts des peptides de la région N-terminale de la A-gliadine considérés comme les plus toxiques.
Ces données suggèrent soit qu'un nombre beaucoup plus important qu'attendu des peptides du gluten participent à l'induction des lésions toxiques, soit une possible dissociation entre la stimulation de la réponse CD4+ et les effets pathogènes proprement dits du gluten.

L'effet de la transglutaminase sur l'antigénicité des peptides n'est pas univoque. Ainsi, un travail récent montre qu'un motif répété de la gluténine peut être présenté par DQ8 aux LT intestinaux mais que cette présentation est inhibée après déamidation du peptide par la transglutaminase.

En ce qui concerne la transglutaminase, d'autres points restent obscurs:
- pourquoi est-elle augmentée chez les patients cœliaques?
- pourquoi, alors même que le gluten est une protéine majeure de notre alimentation et que la transglutaminase est exprimée dans l'intestin normal, seuls les patients cœliaques produisent des autoanticorps?
  Certains ont suggéré une perméabilité anormale au gluten de la muqueuse intestinale chez les sujets cœliaques, mais cette hypothèse reste très mal documentée.
- les autoanticorps ont-ils un rôle pathogène et modifient-ils l'activité de la transglutaminase?

Enfin, si une réponse TH1 excessive dans le chorion peut favoriser une atrophie villositaire, il semble peu vraisemblable qu'elle explique seule l'infiltration lymphocytaire intraépithéliale massive pathognomonique de la maladie.

En effet, celle-ci n'est observée, ni dans les diarrhées autoimmunes de l'enfant où il existe une infiltration massive du chorion par des LT activés, ni dans la maladie de Crohn associée à une réaction inflammatoire de type TH1 dans le chorion [91].
Surtout, un travail récent in vitro utilisant des biopsies organotypiques de patients cœliaques montre qu'il est possible de bloquer l'activation des LT du chorion par le gluten, y compris leur synthèse d'interféron gammma (en bloquant une voie d'activation clé des LT CD4+, la voie CD28) sans prévenir la migration intraépithéliale des LIE, ni l'expression de FAS par les entérocytes [92].

Cette infiltration épithéliale est d'autant plus importante à considérer qu'elle apparaît de plus en plus clairement être le point de départ de proliférations clonales malignes spécifiquement associées à la maladie cœliaque.

6.2.2 Rôle potentiel des lymphocytes intra-épithéliaux

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) forment une population hétérogène de lymphocytes en majorité T, dont le rôle dans les défenses et l'homéostasie de l'épithélium intestinal est suspecté mais reste mal compris.

Ferguson et Murray ont été les premiers à décrire en 1971 une augmentation massive des lymphocytes associés à l'épithélium intestinal dans la maladie cœliaque active. Les épreuves in vivo de challenge et les études in vitro en culture organotypique ont montré que cette infiltration est liée d'une part à une migration accrue des LIE, visible dès 6 heures après un challenge in vivo, d'autre part à une expansion, révélée par une augmentation de l'index mitotique des LIE détectable 36 heures après le challenge [93].

Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations:

a) Les LIE possédant un récepteur T gd

Les LIE possédant un récepteur T gd sont augmentés, bien que de façon variable selon les individus. Le mécanisme de cette augmentation n'est pas élucidé [94].

Elle est en partie au moins indépendante du régime et du degré d'atrophie, et est observée chez des sujets sains apparentés partageant l'haplotype DQ2, suggérant un possible trait génétique [95].
Cependant, une étude récente chez l'enfant a montré des chiffres normaux, d'une part dans la période de latence précédant l'apparition d'une MC, d'autre part après plusieurs années de régime sans gluten, suggérant que l'augmentation des LIE gd fait partie du processus immunologique induit par le gluten [96].

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées :

1- Un récepteur membranaire des LIE gd pourrait permettre la reconnaissance de molécules présentes sur l'épithélium, dont l'expression augmenterait pendant la MC. Ainsi, les antigènes MICA/B, apparentés aux molécules de classe I, sont induits sur les cellules épithéliales intestinales soumises à un stress et peuvent activer des LT gd utilisant la chaîne Vd1 (une sous-population de LIE particulièrement augmentée dans la MC) à travers un récepteur NK récemment identifié, NKG2D [97].

2- Une seconde hypothèse non exclusive est une sécrétion accrue par l'épithélium intestinal de cytokines telles que l'IL7 et l'IL15 qui favorisent l'expansion des LIE gd [98].

Ces deux hypothèses restent néanmoins à explorer dans la MC.

b) Les LIE CD8+ possédant un récepteur T ab

Les LIE CD8+ possédant un récepteur T ab sont augmentés de façon massive et constante, mais exclusivement au cours de la phase active de la maladie. Le mécanisme de cette expansion qui apparaît liée à l'activité de la MC n'est pas élucidé.

Elle ne semble la conséquence, ni de la seule production de cytokines TH1 par les LT CD4+ du chorion, ni probablement d'une reconnaissance directe du gluten par les LIE CD8+. Elle pourrait être induite par la sécrétion de chemokines/cytokines et/ou l'expression d'un ligand par l'épithélium sous l'effet (direct ou indirect) du gluten.

Une fraction importante des LIE humains exprime des récepteurs NK peut-être susceptibles de participer à leur activation. De façon intéressante, l'expression de l'un récepteur NK, CD94, exprimé à la surface de 30% environ des LIE normaux est très augmentée sur les LIE CD8 TcRab + des patients cœliaques en phase active.(Jabri et al, soumis). Ce récepteur a pour ligand une molécule de classe I non classique HLA-E, dont l'expression est augmentée par l'interféron gamma, suggérant un rôle possible des interactions CD94-HLA-E dans l'activation des LIE au cours de la MC.

Les études en cours ne permettent pas pour l'instant d'étayer cette hypothèse.

Par contre, elles suggèrent qu'une sécrétion locale accrue d'IL15 puisse expliquer l'expression élevée de CD94 sur les LIE des patients cœliaques. En effet, l'IL15 (contrairement aux autres cytokines testées dont l'interféron gamma, le TNF et l'IL12) induit en 18 heures l'expression de CD94 sur les LIE [99].

L'IL15 peut être sécrétée par l'épithélium: elle exerce des effets chimiotactiques et est un puissant activateur des LIE, stimulant leur prolifération, leur synthèse d'interféron gamma et leur cytotoxicité, propriétés qui pourraient rendre compte non seulement de l'expansion des LIE mais aussi de l'augmentation d'expression des molécules cytotoxiques (perforine, granzyme B, FAS ligand) dans les LIE au cours de la phase active de la MC [100].

Enfin, elle exerce un effet anti-apoptotiques sur les lymphocytes T et NK, une propriété à rapprocher de l'émergence de populations clonales à partir des LIE chez certains patients.

Des études sont en cours pour évaluer la synthèse d'IL15 chez les patients cœliaques.

c) Une troisième sous-population inhabituelle de LIE

Au cours de la sprue réfractaire, complication rare de la MC caractérisée par une malabsorption sévère résistant au régime sans gluten, l'épithélium est massivement infiltré par des LIE qui diffèrent des LIE présents chez les sujets normaux et cœliaques sensibles au régime par l'absence d'expression membranaire du récepteur T et des molécules accessoires CD4 et CD8 (contrastant avec l'expression intra cytoplasmique de la molécule CD3e, normalement associée au récepteur T).

Ces lymphocytes contiennent des réarrangements clonaux de la chaîne gamma du récepteur T qui indiquent, d'une part leur appartenance à la lignée T, d'autre part suggèrent leur nature maligne. La nature précise de cette sous-population n'est pas élucidée et ses liens, d'une part avec la petite sous-population de LIE normaux dépourvue d'expression membranaire de CD3, d'autre part avec les lymphomes T à grandes cellules qui peuvent compliquent l'évolution de la MC et dérivent très vraisemblablement des LIE sont en cours d'étude [101].

d) Discussion

Le rôle des LIE dans la pathogénie de l'atrophie villositaire de la MC reste discuté. Cependant, plusieurs arguments plaident en faveur de leur contribution.

Ces lymphocytes synthétisent non seulement des cytokines, interféron gamma et TNF, impliqués dans la genèse de lésions épithéliales, mais aussi des molécules cytotoxiques (perforine, granzyme B, Fas ligand) dont l'expression est très augmentée dans la MC active [100].

Le rôle délétère des LIE est aussi souligné chez les patients atteints de sprue réfractaire. Ces patients maintenus au régime sans gluten, n'ont plus d'anticorps antiendomysium et à priori pas de LT CD4+ activés par le gluten dans le chorion, mais gardent une atrophie villositaire sévère associée à l'infiltration épithéliale.

Il est donc tentant de proposer un scénario dans lequel les LIE activés détruiraient les cellules épithéliales des villosités, induisant ainsi une atrophie villositaire et une accélération compensatrice du renouvellement épithélial. Cette hypothèse est confortée par une étude récente chez la souris montrant que l'injection d'IL12 induit de telles modifications, et ce à travers l'activation des LIE puisque les lésions sont absentes chez des souris dépourvues de la chaîne gamma commune aux cytokines qui n'ont pas de LIE mais possèdent des LT CD4+ dans le chorion secrétant de l'interféron gamma [88].

Finalement, il est possible que LIE gd et ab+ aient des effets différents dans la pathogénie des lésions épithéliales.

Dans l'étude décrite ci-dessus, des lésions comparables étaient observées après injection d'IL12 dans des souris dépourvues de LIE Tab ou Tgd, suggérant que les deux sous populations peuvent également contribuer à une destruction de l'épithélium. Plusieurs études récentes suggèrent plutôt un rôle protecteur des LTgd qui seraient capables de moduler négativement la réponse des Tab à une hypersensibilité de contact, de limiter les lésions épithéliales en réponse à une infection intestinale.

Dans cette hypothèse, il est notable que les LIE gd sont élevés (voire très élevés) chez des patients cœliaques au cours de la phase de latence et chez quelques patients ayant recouvré une tolérance clinique et histologique, alors que le LIE ab sont exclusivement augmentés pendant la phase active de la MC.

6.3 Hypothèse actuelle

Au cours de la maladie cœliaque, 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.

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) [102].

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-même source de production de nombreuse cytokines activant en cascade diverses cellules immunes dont les lymphocytes intra épithéliaux..

Ainsi, les lymphocytes CD4+ exprimant le récepteur T (TcR) alpha/béta vont [103] :

- induire une réponse en cytokines de type Th2, avec secrétion 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 secrétions en cytokines Th1, par les lymphocytes CD4+ activés, spécifiques, avec secrétion notamment de TNFalpha, 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 secrétion 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 cœliaque 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 cœliaque, où les lésions intestinales 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 seraient réunis [104]:
- le stimulus : la gliadine
- la susceptibilité des gènes CMH de classe II : DQ
- l'autoantigène : la transglutaminase

La maladie auto immune serait entretenue tant que le stimulus, la gliadine, n'est pas supprimé : l'effet principal de celle-ci, dont la haute affinité pour la réticuline de la lamina propria du jéjunum est établie, est de démasquer des épitopes endomysiaux et réticuliniques, ces derniers étant pris en charge par des molécules spécifiques de classe II situées sur les cellules présentant les antigènes à une population cellulaire T auto-réactive et auto-entretenue [281].

6.4 Conclusion

Au plan physiopathogénique, la MC est un modèle privilégié pour étudier la réponse immunologique intestinale à un antigène exogène et son contrôle par des facteurs génétiques.

Les travaux récents ont identifié une liaison génétique très forte aux molécules HLA-DQ et analysé le rôle de celles-ci en démontrant la présence dans le chorion intestinal de lymphocytes T CD4, spécifiques de peptides de la gliadine présentés par les molécules HLA-DQ2/ou 8.

L'antigène reconnu par les autoanticorps anti-endomysium a été identifié comme la transglutaminase, une enzyme capable de moduler les propriétés antigéniques du gluten.

Néanmoins, ces données ne peuvent expliquer l'ensemble de la pathogénie :

- un ou plusieurs facteurs de prédisposition génétiques distincts des gènes DQ reste(nt) à identifier
- le rôle précis de la transglutaminase et des autoanticorps contre cette protéine reste à mieux définir
- les mécanismes de l'hyperplasie lymphoïde intra épithéliale et de sa transformation lymphomateuse ne sont pas élucidés.

I. 7 Clinique

Le tableau clinique caractéristique et classique de la maladie cœliaque comporte diarrhée-stéatorrhée et amaigrissement. Cette triade était une condition sine qua non pour la pratique de biopsies intestinales.

Cette attitude a été secondairement révisée : on s'est aperçu, en effet, que les adultes avec maladie cœliaque pouvaient présenter des signes cliniques moins francs [104].
Corazza et son équipe ont classé 226 malades cœliaques en fonction de la période de leur diagnostic :

- 1972-1977
- 1978-1983
- 1984-1989

Toutes périodes confondues, 79% des patients présentaient des signes typiques de maladie cœliaque et 21% étaient paucisymptomatiques.
Mais de la 1ère à la 3e période, on observe une augmentation significative de fréquence du diagnostic devant des symptômes mineurs. Le diagnostic de formes infra cliniques a été porté à un âge plus jeune et le sex ratio est passé de 4.5 à 2.2.
Dans la dernière période, ces patients paucisymptomatiques représentaient 50% de la population analysée.

La reconnaissance de manifestations extra intestinales associées à la maladie cœliaque a encore élargi son spectre clinique, ce qui a permis de proposer des biopsies intestinales à des individus qui auparavant n'en auraient pas eu.
Parmi les nombreuses manifestations extra digestives, l'association à quatre maladies a été significativement démontrée : dermatite herpétiforme, diabète insulinodépendant, déficit sélectif en IgA et thyroïdites avec dysthyroïdie.

Les complications de la maladie cœliaque peuvent être un mode de révélation de cette affection. Elles sont dominées par le risque de néoplasies et en particulier de lymphome non-Hodgkinien.

7.1 Manifestations révélatrices chez l'enfant

L'âge moyen de diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant est de 2 ans.

Les manifestations classiques de maladie cœliaque apparaissent lors de l'introduction des céréales dans le régime du nourrisson. Les symptômes les plus fréquents associent apathie, pâleur, anorexie, hypotonie et irritabilité. Les nourrissons peuvent présenter des épisodes de vomissements en jet, sans effort, de grand volume, et souvent associés à des ballonnements avec, ou sans, une petite diarrhée. Des douleurs abdominales peuvent être si intenses qu'elles évoquent un abdomen chirurgical, conduisant à une laparotomie exploratrice sur occlusion intestinale éventuelle. Un retard moteur peut être observé. Les symptômes présentés peuvent être très variés, tels un retard de l'éruption dentaire, une hypoplasie de l'émail.

Les enfants plus grands présentent eux aussi une symptomatologie étendue, avec parfois anémie ou retard staturo pondéral. Un retard staturo pondéral non expliqué est une indication de recherche de la maladie cœliaque, y compris par biopsie intestinale, même si les signes digestifs sont absents. Après diagnostic et mise sous régime sans gluten, on constate fréquemment une prise de poids et une accélération de la croissance.

Les signes gastro intestinaux existent dès la naissance chez 25% des enfants, plus de 50% seront symptomatiques avant leur 6^{e} mois de vie. Après l'âge de 6 mois, les symptômes sont potentialisés par l'introduction des farines dans le régime.
A noter l'exception de la Suède qui a opté pour la réintroduction précoce du gluten dans l'alimentation des nourrissons, dès la première semaine. Il a été évoqué que la fréquence d'apparition de la maladie cœliaque n'était pas influencée par la précocité de l'exposition au gluten, mais était fortement diminuée par l'allaitement maternel.

7.2 Manifestations révélatrices chez l'adulte

Bien que la maladie cœliaque puisse être diagnostiquée à tout âge, il existe un pic bimodal de fréquence : 4^{e}-5^{e} décennie chez la femme, 5^{e}-6^{e} décennie chez l'homme. Des symptômes évocateurs de la maladie étaient présents dans l'enfance chez près d'un tiers des malades.

Le sex-ratio femme/homme de la maladie cœliaque est de 2, ce qui pourrait s'expliquer par une révélation clinique plus fréquente à l'occasion des déperditions sanguines liées aux cycles menstruels et aux grossesses.

Les signes cliniques les plus fréquents au moment du diagnostic de la maladie cœliaque, dans six études publiées, étaient : asthénie, diarrhée et amaigrissement. La fréquence des autres signes cliniques est reportée dans le tableau ci dessous.

	Dissanayake Et al.,1974 (n=38)	Stevens Et al.,1980 (n=144)	Cooke Et al.,1984 (n=171)	Dawson Et al.,1985 (n=168)	Biemond Et al.,1987 (n=414)	Corazzet al.,1991 (n=226)
Asthénie	-	70	61	79	-	73
Amaigrissement	47	62	41	62	69	70
Diarrhée	53	73	62	70	80	70
Constipation	-	33	9	-	-	3
Distension abdominale	18	70	40	23	-	54
Douleurs abdominales	26	-	43	42	-	50
Nausées/vomissement	18	32	26	18	-	18
Douleurs osseuses	5	-	13	8	-	27
Crampes ou tétanie	3	50	-	4	-	20
Oedèmes	-	32	5	10	-	27
Irrégularités menstruelles	-	-	30	-	-	23
Stomatite aphteuse	-	61	-	28	40	12
Hippocratisme digital	-	-	-	-	-	15
Retard de croissance	-	-	19	-	-	6

D'après 6 études colligées par Corazza GR et Gasbarrini G [104]

7.2.1 Amaigrissement

Une malnutrition, définie par un poids inférieur à 90% du poids idéal, a été retrouvée chez 67% des cœliaques adultes ayant des signes patents de malabsorption et 31% des malades paucisymptomatiques. Mais 37% de ces derniers avaient un poids supérieur au poids idéal.

La taille des cœliaques reconnus après l'adolescence n'est pas différente de celle de la population générale. La taille des cœliaques adultes ne semble pas différente selon qu'ils aient eu ou non des symptômes évocateurs de maladie cœliaque dans l'enfance.

L'anorexie, présente dans 1/3 des cas, peut s'accompagner de nausées et de vomissements. Une hyperphagie compensatrice peut être observée, mais elle masque rarement l'amaigrissement.

Les oedèmes peuvent être secondaires à l'hypoalbuminémie et l'hypoprotidémie de malabsorption.

7.2.2 Diarrhée

La diarrhée est le principal symptôme digestif, mais elle peut revêtir différentes formes.
Elle peut être continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normal, voire de constipation.
Les selles peuvent être macroscopiquement graisseuses, notamment lors des atteintes étendues du grêle, mais aussi hydriques.
Les symptômes peuvent être accentués par des troubles émotionnels, ce qui fait porter à tort le diagnostic de syndrome de l'intestin irritable.

7.2.3 Symptômes extra digestifs

Les symptômes extra digestifs peuvent être :

- secondaires à la malabsorption :
    - petite taille
    - ostéopénie, douleurs osseuses
    - fausses-couches récidivantes, troubles génitaux
    - anémie ferriprive
    - crampes, tétanie
    - alopécie
    - neuropathie périphérique mixte

- ou indépendantes de la malabsorption :
    - hypoplasie de l'émail dentaire
    - hypertransaminasémie inexpliquée
    - aphtose buccale récidivante, hippocratisme digital, purpura
    - myasthénie
    - psoriasis
    - polyneuropathie
    - troubles neurologiques tels que la dépression, l'épilepsie, la migraine, l'ataxie

Ces symptômes peuvent occuper le devant de la scène et en imposer pour des pathologies variées.
Les plus fréquents sont :

a) les douleurs articulaires ou osseuses.

On y associe les fractures et pseudofractures pathologiques par déficit en vitamine D et en calcium.
Ainsi, la prévalence de la maladie cœliaque chez des patients atteints d'ostéoporose apparemment primitive serait 10 fois supérieure que dans la population générale.
Une ostéomalacie pourrait également être révélatrice.

b) les crampes musculaires et tétanie

Des diarrhées profuses peuvent être responsables de désordres électrolytiques, en particulier hypokaliémie et déficit en magnésium.
Une atrophie musculaire peut résulter de la malnutrition liée à la maladie.

c) des neuropathies périphériques mixtes

Touchant surtout les membres inférieurs, par déficit en vitamine B12 et B1.
Une ataxie peut être associée, de physiopathogénie inconnue mais pouvant être secondaire à un déficit en vitamine E.

d) des troubles génitaux

Notamment de la reproduction, observés dans les 2 sexes, réversibles sous régime sans gluten
    a. chez les femmes, spaniaménorrhées, aménorrhée, ménopause précoce, infertilité
    b. chez les hommes, impuissance, diminution de l'activité sexuelle, oligo voire azoospermie

Une aménorrhée de plus de 3 mois d'affilée, sans grossesse est rapportée par 1/3 des femmes non traitées en âge de procréer. L'age moyen de ménopause chez les patientes cœliaques non traitées est de 45 ans, comparé à 53 ans sous régime sans gluten. La fréquence des fausses couches est de 18 %, comparé à 9% des grossesses sous régime sans gluten. Un retard de puberté et d'apparition des caractères sexuels secondaires peuvent être observés.

e) l'anémie ferriprive

L'anémie ferriprive peut être le seul symptôme de la maladie cœliaque. La carence martiale est aussi fréquente chez les malades asymptomatiques que chez les malades symptomatiques. Elle révèle 80 % des cas de maladie cœliaque chez les sujets de plus de 60 ans au moment du diagnostic. [105]
Elle pourrait être favorisée par un saignement digestif occulte. En effet, la plupart des patients atteints de maladie cœliaque ont un test Hémocult positif. La maladie cœliaque pourrait être la cause de 5% des anémies ferriprives inexpliquées, généralement microcytaires. L'anémie peut être dimorphe lorsqu'une malabsorption des folates y est associée, le taux de la vitamine B12 étant généralement normal ou augmenté.

La grossesse peut potentialiser l'anémie et conduire à des explorations plus approfondies d'une diarrhée négligée. Après la grossesse, la symptomatologie peut s'amender, et le diagnostic manqué.

Le régime sans gluten, sans supplémentation martiale associée, permet la correction de la carence martiale chez la majorité des patients avant 6 mois. L'augmentation de l'hémoglobinémie semble corrélée à l'amélioration histologique. L'absence de réplétion, même tardive, des stocks martiaux rend licite, chez des femmes préménopausées, la supplémentation martiale. [104]

7.2.4 Conclusion

De nombreux patients cœliaques ne présentent pas de symptômes spécifiques de la maladie, et le diagnostic doit être évoqué devant des anomalies mineures cliniques, hématologiques ou biochimiques, y compris une hypertransaminasémie inexpliquée.
Certains symptômes, en particulier la fatigue, peuvent être attribués à une pathologie psychologique ou psychiatrique. Les nausées ou vomissements sont des symptômes communs, particulièrement pendant un épisode de diarrhée chez l'enfant. Le ballonnement abdominal est fréquemment associé à des flatulences.
Une longue errance diagnostique peut conclure à de nombreuses pathologies associées, avant d'évoquer la maladie cœliaque à l'occasion du stress d'une opération ou d'une infection qui occasionnera un épisode de diarrhée intense.

Les manifestations associées et les complications peuvent également être révélatrices de la maladie cœliaque.

7.3 Principales associations morbides de la maladie cœliaque

La pathogénie des affections associées à la maladie cœliaque fait intervenir :
- un dérèglement du système immunitaire,
- un terrain génétique commun,
- des réactions antigéniques croisées avec la muqueuse intestinale, et/ou le dépôt d'immuns complexes dans les organes cibles.

Les principales affections associées sont :

- la dermatite herpétiforme
- le diabète insulinodépendant
- les thyroïdites avec dysthyroïdie
- la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante
- le déficit en immunoglobulines A
- la néphropathie à immunoglobulines A
- la maladie du poumon du fermier, la maladie des éleveurs d'oiseaux
- la polyarthrite inflammatoire, la polyarthrite rhumatoïde, les polyneuropathies inclassées
- l'épilepsie avec calcifications cérébrales
- la trisomie 21.

Quatre maladies sont significativement associées à la maladie cœliaque :

- la dermatite herpétiforme
- le diabète insulinodépendant
- le déficit sélectif en IgA
- les thyroïdites avec dysthyroïdie

Un dépistage de la maladie cœliaque est donc proposé dans les situations suivantes :

- dermatite herpétiforme
- diabète insulinodépendant
- thyroïdites avec dysthyroïdies
- déficit sélectif en IgA, dont la prévalence serait 10 fois plus élevée dans la maladie cœliaque que dans la population générale ou elle est de 1 pour 500 à 1 pour 700
- épilepsie avec calcifications intra cérébrales
- polyneuropathies inexpliquées
- polyarthrites rhumatoïdes
- néphropathie mésangiale à IgA
- hypertransaminasémie cryptogénétique
- trisomie 21

Ventura et al. ont évalué 929 adolescents atteints de maladie cœliaque : 35% de ceux dont la maladie cœliaque avait été diagnostiquée après l'âge de 20 ans présentaient des manifestations auto immunes associées, versus 5% de ceux dont le diagnostic et le traitement avaient été portés avant l'âge de 2ans. Ceci suggère que la maladie cœliaque non diagnostiquée et donc non traitée prédisposerait à la survenue de manifestations auto immunes.

7.3.1 Atteintes cutanéo-muqueuses

a) La dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est associée de manière statistiquement significative à la maladie cœliaque, dont elle représente peut être une localisation extra-intestinale [106]. La fréquence de la maladie cœliaque au cours de la dermatite herpétiforme va de 70 à 100% ; mais à l'inverse, la dermatite herpétiforme reste exceptionnelle dans les statistiques de la maladie cœliaque de l'adulte.

Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique bénigne, associant des vésicules ou des petites bulles et des érosions groupées en placards prurigineux. Ce rash est habituellement symétrique et localisé aux coudes, genoux, sacrum, visage, cou, tronc et occasionnellement endo-buccal. La primo lésion consiste en une petite macule érythémateuse de 2-3 mm de diamètre, qui se transforme rapidement en papule. De petites vésicules semblent confluer, contenant un liquide clair qui se trouble au cours de l'évolution de la lésion de 7 à 10 jours.
Les signes cliniques associés sont les même que ceux de la maladie cœliaque, à savoir asthénie, diarrhées, douleurs abdominales, ballonnements. Le degré de malabsorption observé est moindre que celui de la maladie cœliaque. Seuls 10% des patients présentent des symptômes liés à la malabsorption, alors que près de 100% présentaient des lésions histologiques.

Elle se traduit histologiquement par des décollements sous-épidermiques, avec des micro-abcès au sommet des papilles, faits d'un infiltrat dense de polynucléaires neutrophiles et d'un nombre variable de polynucléaires éosinophiles.
L'examen en immunofluorescence indirecte montre de dépôts microgranulaires d'IgA dans le derme papillaire.

Un terrain génétique similaire à celui de la maladie cœliaque pourrait expliquer l'incapacité à éliminer les complexes IgA, et d'autre part la sensibilité particulière au gluten. Aucun gène n'a encore été identifié.

La dermatite herpétiforme est très améliorée par le régime sans gluten, argument supplémentaire pour un lien étroit entre les deux pathologies. La réintroduction du gluten entraîne une rechute des lésions cutanées et intestinales.
De plus, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens est significativement augmentée au cours de la dermatite herpétiforme, avec un effet protecteur du régime sans gluten.

b) Vascularites

Une vascularite cutanée nécrotique, avec nodules hypodermiques, purpura ou plaques nécrotiques parfois ulcérées a été occasionnellement rapportée au cours de la maladie cœliaque de l'adulte.
Ces lésions sont souvent associées à d'autres maladies telles que la sarcoïdose, maladie d'Addison, diabète juvénile, polyarthrite rhumatoïde et lymphome.

c) Autres manifestations cutanées

Un hippocratisme digital discret est observé dans 20% des cas et peut s'améliorer sous régime sans gluten.

L'hyperpigmentation cutanée et parfois de la muqueuse buccale, un lichen plan et pyoderma pigmentosum ont été aussi rapportés.

L'association à des lésions de la cavité buccale, une aphtose récidivante, orientent vers le diagnostic de la maladie notamment lorsqu'elles sont isolées.

Une alopécie, parfois à type de pelade décalvante, est également significativement associée à la maladie coeliaque. Elle est retrouvée dans 1,2% des cas, en l'absence de tout autre signe clinique d'entéropathie. Elle régresse sous régime sans gluten.

7.3.2 Les endocrinopathies

Leurs prévalences sont significativement augmentées au cours de la maladie cœliaque : 11,9% dans la maladie cœliaque versus 4,3% dans une population contrôlée et appariée pour l'âge et le sexe.

a) Le diabète insulinodépendant

La prévalence du diabète insulinodépendant est élevée au cours de la maladie cœliaque : 5,4% versus 1,5% dans la population témoin [107].
La prévalence de la maladie cœliaque chez les diabétiques insulinodépendants est également importante : 2,2 à 4% en Europe, et 6,4% aux Etats Unis. Ces résultats sont probablement sous-estimés, tous les diabétiques n'ayant pas bénéficiés d'un dépistage systématique.

En 2001, une étude canadienne a porté sur 233 enfants atteints de diabète de type I, qui ont bénéficié d'une sérologie des anticorps de la maladie coeliaque.
Dix neuf sérologies se sont révélées positives, dont un patient dont le diagnostic de maladie coeliaque avait déjà été porté mais qui ne suivait pas un régime sans gluten strict. Trois autres enfants étaient diagnostiqués comme porteurs d'une maladie coeliaque et suivaient une diététique stricte.
Quatorze des dix huit enfants ont montré une atrophie villositaire à leur biopsie intestinale, une est revenue normale, trois avaient des villosités normales mais une infiltration lymphocytaire importante.
Les paramètres de croissance étaient normaux chez tous les patients, et 9 de ces 19 enfants n'avaient aucun symptomes.
En conclusion, au moins 14 nouveaux cas de maladie coeliaque ont été décelés, en plus des 4 antérieurement diagnostiqués, ce qui donne une prévalence globale de 7,7%.
Le dépistage chez ces enfants est important puisque nombreux d'entre eux ne présentaient aucun symptome ni signes avant coureurs de maladie coeliaque [108].

Le régime sans gluten augmente les besoins en insuline, après correction de la malabsorption.

b) Les affections thyroïdiennes

La prévalence d'une affection thyroïdienne a été évaluée de 5,4 à 14%, versus 3% dans la population générale [109]. Il s'agissait de thyroïdites avec hypo ou hyperthyroïdie dans respectivement 10,3 et 3,7% des cas.

7.3.3 Les atteintes neurologiques

a) Les neuropathies

Les neuropathies centrales ou périphériques sont rares dans la maladie cœliaque de l'adulte, bien qu'une prévalence de 5 à 8% ait été rapportée dans une population de cœliaques suivis depuis plus de 10 ans .
Inversement, 57% de patients [110] présentant un syndrome neurologique central ou périphérique inexpliqué ont des anticorps antigliadine IgG et IgA positifs, alors qu'ils ne représentent que 12% de la population témoin.
Des lésions caractéristiques de maladie cœliaque ont été retrouvées à la biopsie jéjunale chez 35% d'entre eux.

Les sujets masculins et les sujets âgés semblent être plus atteints.

Les signes cliniques sont multiples :

- l'atteinte neurologique centrale est le plus souvent bilatérale et symétrique avec, par ordre de fréquence décroissante,
  - les syndromes cérébelleux
  - les syndromes cordonaux postérieurs
  - les syndromes d'ataxie myoclonie progressive

  L'évolution lente et grave se fait fréquemment vers une démence terminale.
- les neuropathies périphériques ont une topographie différente de celle observée lors des neuropathies carentielles (dénutrition, alcoolisme chronique, pellagre), argument en faveur du caractère propre à la maladie cœliaque de ces atteintes périphériques.

L'efficacité du régime sans gluten n'est pas la règle. Des complications peuvent apparaître même sous régime sans gluten et polyvitaminothérapie. Une corticothérapie peut être utile en cas de vascularite associée.

b) L'épilepsie avec calcifications cérébrales

Une atrophie villositaire totale a été rapportée dans 77% des cas d'épilepsie avec calcifications cérébrales pariéto occipitales [111]. Inversement, 42% des coeliaques atteints d'épilepsie avaient des calcifications intra cérébrales en tomodensitométrie.
Dans ces deux situations, la maladie cœliaque était pauci ou asymptomatique et le traitement anticomitial peu efficace, peut être en raison des troubles de l'absorption.

Greco et son équipe ont suivi une cohorte de patients épileptiques, résistants aux traitements et porteurs de calcifications cérébrales. Tous présentaient une atrophie villositaire duodénale, régressive sous régime sans gluten.[8]

Le régime sans gluten semble efficace s'il est instauré tôt après le diagnostic de comitialité.

La maladie cœliaque de l'adulte pourrait expliquer certains cas atypiques de Sturge-Weber, comportant des calcifications cérébrales et une comitialité, sans angiome cutané, notamment facial.

c) Syndromes psychiatriques

Syndromes dépressifs ou anxiété seraient plus fréquents en cas de maladie cœliaque.
Le régime sans gluten a amélioré les troubles psychiques dans quelques cas anecdotiques qui n'ont pas été confirmés. Leur physiopathologie reste obscure.

L'intolérance au gluten a été reconnue comme une cause de démence et de pathologies psychiatriques : plusieurs auteurs suggèrent que, chez des sujets génétiquement prédisposés, le gluten serait toxique pour les fonctions cérébrales. [112]

7.3.4 Les atteintes ostéoarticulaires

Rares, elles sont dominées par une oligoatrhrite inflammatoire généralement séronégative, touchant les chevilles, les genoux, les hanches et/ou le rachis lombaire. Les signes articulaires sont souvent présents longtemps avant le diagnostic de la maladie cœliaque, et régressent parfois avec le régime sans gluten.

Un travail finlandais de 1999 rapporte l'étude par absorptiométrie biphotonique, de la densité minérale osseuse chez 77 malades atteints de maladie cœliaque. Les auteurs signalent une DMO plus basse chez les malades avec une ostéoporose chez 26% d'entre eux. Près de 70% des patients avaient un taux bas de 25(OH)-vit D. Des valeurs élevées de parathormone n'étaient décelées que dans les cas de maladie cœliaque récente.

L'ostéopathie de la maladie cœliaque est une ostéopénie qui associe, de façon variée, ostéoporose, ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire ou même paradoxalement, hypoparathyroïdie fonctionnelle. Elle existe chez près de 40% des adultes avec maladie cœliaque étudiés en absorptiométrie biphotonique. Elle ne s'améliore qu'incomplètement sous régime sans gluten, ce qui pourrait être expliqué par l'hypocalcémie persistante sous régime sans gluten.

L'absorptiométrie biphotonique devrait être proposée systématiquement pour dépister cette ostéopénie, important facteur de risque de fractures et déformations vertébrales. En effet, il existe une augmentation considérable du risque de fractures du squelette périphérique en cas de maladie cœliaque : 25% chez les malades cœliaques, versus 14% dans le groupe témoin selon une étude rétrospective portant sur 165 patients.

7.3.5 Les pathologies hépatobiliaires

L'atteinte hépatique est une des manifestations extra intestinales les plus fréquente de la maladie coeliaque.
Des lésions auto immunes telles une hépatite chronique, une cirrhose biliaire primitive ou une cholangite sclérosante ont été rapportées.

a) Maladie coeliaque et cytolyse

Une élévation modérée des transaminases a été observée chez 40% d'une série de 73 patients. Chez les 13 malades ayant bénéficié d'une biopsie hépatique, on a constaté des altérations inflammatoires non spécifiques, une hépatite chronique active et/ou une cirrhose [187]..

Une étude de 1999 a eu pour objectif de déterminer la prévalence de la maladie cœliaque chez des malades explorés depuis au moins 6 mois pour une élévation chronique inexpliquée des transaminases .Treize des 140 malades étaient porteurs d'IgA antigliadine et anti endomysium positifs. L'histologie duodénale a confirmé le diagnostic chez douze d'entre eux et la biopsie hépatique a conclu à des lésions minimes à modérées, de stéatose le plus souvent. Au terme d'un an de régime sans gluten, ils ont vu se normaliser leurs transaminases. [113]

Plusieurs études ont confirmé la fréquence élevée de la cytolyse dans la maladie coeliaque. Sa prévalence varie de 20% à 53%. Dans 85% des cas, l'histologie hépatique montre des anomalies non spécifiques, stéatose modérée ou infiltrat inflammatoire modéré non spécifique. [190]

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés :

- une atteinte hépatique secondaire à la malnutrition [191], mais 75% environ des patients n'ont aucun symptome digestif
- une pullulation microbienne [192], exclue généralement par les taux normaux de vitamine B12 et d'acide folique
- une atteinte hépatique secondaire à l'augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'arrivée dans le foie de toxines ou d'antigènes, via la circulation portale [193]
- enfin, l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale pourrait jouer un rôle [194].

Dans 90% des cas, les tests hépatiques se normalisent dans les trois mois qui suivent l'instauration du régime sans gluten.

Selon d'autres auteurs, le régime sans gluten n'influence pas ou que peu l'hépatopathie.

b) Maladie coeliaque et cirrhose biliaire primitive

Les études récentes révèlent que la prévalence de la maladie coeliaque chez les malades atteint de cirrhose biliaire primitive varie de 2,3% [195] à 11% [196] , soit une valeur au moins 10 fois supérieure à celle de la population générale. La prévalence de la cirrhose biliaire primitive chez les malades coeliaques varie, quant à elle, de 0,3% [197] à 3% [198], soit une valeur au moins 200 fois supérieure à celle de la population générale.

c) Maladie coeliaque et hépatite auto-immune

Plusieurs cas d'association entre maladie coeliaque et hépatite auto immune ont été rapportés. Dans les études prospectives récentes, sa prévalence chez les malades ayant une maladie coeliaque varie entre 0,6% [199] et 0,8% [200]. Une seule étude prospective a rechercher la prévalence de la maladie coeliaque chez les patients porteurs d'une hépatite auto immune : 4% des patients présentaient une sérologie positive, confirmée par la biopsie [201].

d) Maladie coeliaque et stéatose

Dans la série de Jacobsen et al., 28% des patients coeliaques présentaient une stéatose macrovacuolaire à la biopsie hépatique. [202]
L'introduction d'un régime sans gluten a permi, dans tous les cas, à une disparition rapide des anomalies hépatiques. [203]

En conclusion, une maladie coeliaque doit être systématiquement recherchée, par sérologie, chez tout patient présentant une cytolyse chronique d'origine indéterminée, même en l'absence de tout symptome digestif.

7.3.6 Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique

La maladie cœliaque expliquerait 70% de l'ensemble des cas d'hyposplénisme (anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate).
Les signes d'hyposplénisme sont retrouvés dans 30 à 35% des cas de maladie cœliaque de l'adulte : corps de Howell-Jolly, acanthocyte, plaquettes géantes, cellules cibles, hyperplaquettose sur un frottis sanguin.

L'hyposplénisme est significativement associé à la présence d'anticorps de la maladie cœliaque, dans 59% des cas [188]. Il peut régresser sous régime sans gluten.

L'atrophie splénique peut n'être, au cours de la maladie cœliaque, qu'un élément d'une atteinte plus généralisée du système réticulo-endothélial, telle que la cavitation ganglionnaire mésentérique ; les lésions mésentériques ne répondent au régime sans gluten qu'une fois sur deux.

La thrombocytose, observée dans plus de la moitié des cas de maladie cœliaque non traitée, peut s'intégrer à un hyposplénisme, mais ne lui est pas significativement associée et reste de mécanisme souvent inexpliqué.

7.3.7 Atteintes broncho pulmonaires

Certaines pneumopathies interstitielles ont été décrites en association avec la maladie cœliaque : maladie du poumon fermier et maladie des éleveurs d'oiseaux. Au cours de ces pathologies, 13 cas sur 224 d'atrophie villositaire totale ont été mis en évidence.

Une sarcoïdose a été occasionnellement décrite au cours de la maladie cœliaque, parfois associée à une cirrhose biliaire primitive.

La réponse au régime sans gluten est inconstante, mais l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique semble rare.

7.3.8 Autres

La maladie cœliaque peut s'associer à d'autres affections dont le caractère dysimmunitaire est probable. Ces associations sont souvent anecdotiques.
On peut citer :

- diverses collagénoses dont le syndrome de Gougerot-Sjögren
- les polymyosites
- la colite collagène
- les entérocolites cryptogénétiques
- le purpura rhumatoïde
- le purpura thrombopénique
- la maladie de Biermer
- la péricardite récurrente

Des anomalies de l'émail dentaire sont signalées dans 83% des maladies cœliaques de l'adulte, versus 4% de la population générale, mais non confirmées. Cette anomalie n'est pas retrouvée si les symptômes digestifs sont apparus après l'age de 2 ans, c'est à dire après la formation de l'émail dentaire. Ceci suggère que la maladie cœliaque puisse se constituer à divers ages de la vie.

7.4 Complications

7.4.1 Lésions malignes

La prévalence des lésions malignes au cours de la maladie cœliaque de l'adulte non traitée est de 5 à 15% :

- il s'agit, dans la moitié des cas de lymphomes malins non-hodgkiniens de siège surtout intestinal
- dans l'autre moitié des cas, il s'agit de carcinomes épithéliaux ou d'adénocarcinomes.

La morbidité par lésion maligne est multipliée par 2 au cours de la maladie cœliaque non traitée, et la mortalité par 3.

En revanche, aucune augmentation de mortalité n'a été observée dans la maladie cœliaque de l'enfant.

a) Les lymphomes malins non-hodgkiniens

Leur prévalence est multipliée par 40 à 100 par rapport à la population témoin, et la mortalité liée à cette cause par 31. Cette mortalité est maximale dans l'année qui suit le diagnostic et diminue après 5 ans de suivi du régime sans gluten.
Chez l'adulte, un régime sans gluten strictement suivi diminue significativement le risque de lymphome malin non-hodgkinien au bout de 10 ans.

Ceci explique vraisemblablement la plus grande fréquence de lymphomes au cours de la maladie cœliaque diagnostiquée après l'âge de 60 ans et au cours de la dermatite herpétiforme dont les lésions épithéliales sont longtemps silencieuses et méconnues.

Aucun cas de lymphome malin non-hodgkinien n'a été rapporté chez l'enfant cœliaque.

Il s'agit dans 9 cas sur 10 de lymphomes T vraisemblablement issus des lymphocytes intra épithéliaux de la muqueuse. Inversement, une maladie cœliaque serait présente dans 2 à 3 % de l'ensemble des cas de lymphome malin non-hodgkinien B et T du grêle de l'adulte, et en particulier dans 35 à 50% des lymphomes T.
Les symptômes du lymphome du grêle et de la maladie cœliaque peuvent beaucoup se ressembler et expliquent les difficultés de classement des malades dont la maladie cœliaque n'était pas diagnostiquée antérieurement au lymphome.
Le diagnostic de maladie cœliaque précède celui de lymphome malin non-hodgkinien dans 25 à 65% des cas, lui est simultané dans 20 à 70% des cas, lui est postérieur dans 10% des cas.

Le siège du lymphome non-hodgkinien est :
- le grêle 8 fois sur 10, dans plus de 60% des cas sur le jéjunum, notamment l'angle duodéno jéjunal et la première anse grêle; contrairement aux lymphomes sur intestin antérieurement sain où la localisation préférentielle est l'iléon.
- l'estomac 1 fois sur 10
- le colon 1 fois sur 10

Les signes révélateurs du lymphome malin non-hodgkinien sont :
- lorsque la maladie cœliaque est connue :
    - des symptômes de rechute clinique malgré un régime sans gluten bien suivi, d'autant plus évocateur qu'il n'y a pas de rechute histologique
    - une occlusion ou une perforation intestinale
    - une atteinte extra digestive notamment ganglionnaire, ou une tumeur abdominale

- en cas de diagnostic simultané :
    - un tableau occlusif ou perforatif dans 70% des cas
    - une résistance clinique primaire au régime sans gluten dans plus d'un cas sur deux avec une réponse histologique dans plus d'un cas sur deux
    - une atteinte extra digestive, notamment ganglionnaire
- lorsque le diagnostic de lymphome malin non-hodgkinien précède celui de maladie cœliaque :
    - le tableau est celui d'une urgence chirurgicale 6 fois sur 10
    - une masse abdominale 2 fois sur 10
    - une atteinte extra digestive 2 fois sur 10

Le diagnostic de lymphome est souvent difficile.
La biologie est peu contributive.
Un transit du grêle d'excellente qualité avec des clichés en compression peut montrer des signes de tumeur ulcérée.
L'entéroscopie peut reconnaître une ou des lésions sur le jéjunum proximal, plus rarement sur l'iléon ; des ulcérations gastriques multiples peuvent s'associer à un lymphome malin non hodgkinien du grêle.

L'échographie, la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire peuvent reconnaître des lésions évoluées et en faire le bilan.
Finalement, une laparotomie exploratrice apporte le diagnostic dans 60% des cas, avant l'introduction de l'entéroscope.

Histologiquement, le lymphome est habituellement de haut degré de malignité, à grandes cellules. Leur origine intra épithéliale est fortement suggérée par la positivité de l'antigène HTML-1, correspondant à une molécule nécessaire à l'adhésion des lymphocytes sur l'épithélium intestinal. Des études d'allogénotypage ont révélé, qu'à coté du phénotype cœliaque, d'autres allèles HLA pourraient être des facteurs de risque de lymphome.

b) Autres néoplasies

Les autres néoplasies au cours de la maladie cœliaque de l'adulte sont :
- les carcinomes épithéliaux de l'oropharynx, de l'œsophage
- les adénocarcinomes du grêle, du sein et du testicule
- les carcinomes épithéliaux du tractus digestif supérieur, qui pourraient être liés à la carence en vitamine A

En l'état actuel des connaissances, l'institution d'un régime sans gluten strict et définitif paraît réduire significativement le risque de survenue de telles lésions.

7.4.2 Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

Des ulcérations segmentaires ou étendues, duodéno-jéjuno-iléales, sont une complication possible de la maladie cœliaque de l'adulte avérée. Elles sont une cause classique de résistance au régime sans gluten, et peuvent évoluer vers la sténose ou la perforation.

En cas d'échec de la corticothérapie associée à la nutrition parentérale, une résection chirurgicale est un traitement possible lorsque les lésions sont suffisamment localisées pour le permettre.

Les ulcérations peuvent être diagnostiquées avant même la maladie cœliaque. Lorsqu'il n'existe aucune preuve de maladie cœliaque antérieure, le diagnostic peut s'aider de :
- la topographie de l'atrophie villositaire, souvent plus homogène et proximale dans la maladie cœliaque, et plus hétérogène dans les duodéno-jéjuno-iléites ulcéreuses
- la recherche d'anticorps anti endomysium
- du phénotypage HLA

Un lymphome malin peut accompagner une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse, tout comme il peut compliquer une maladie cœliaque.

Des ulcérations jéjunales, mises en évidence par entéroscopie poussée, ont été récemment décrites au cours des sprues réfractaires, ou au cours de sprues pseudo-réfractaires dues à un régime sans gluten mal suivi.

7.4.3 Sprue collagène

Caractérisée par l'apparition d'une épaisse bande de matériel hyalin éosinophile dans la lamina propria sous épithéliale, elle était une cause classique de sprue réfractaire d'évolution fatale.
En fait si la sprue collagène peut expliquer la résistance à un régime sans gluten bien suivi, elle peut aussi être la conséquence d'écarts répétés au régime sans gluten, et s'accompagner parfois d'ulcérations du grêle.

Elle est à considérer d'avantage comme une lésion histologique que comme une entité anatomoclinique individualisée : très fréquente dans la maladie cœliaque(de l'ordre de 30%), la sclérose collagène de la membrane basale est de topographie souvent focale et de faible intensité.

Elle serait réversible sous régime sans gluten bien suivi, ou sous corticothérapie.

7.5 Conclusion

Du fait de la multiplicité des signes cliniques évocateurs, le diagnostic de la maladie cœliaque est difficile à établir ; il est souvent évoqué tardivement, après une longue errance diagnostique. Seuls 20 à 50% des individus sont symptomatiques ; beaucoup de patients semblent avoir une maladie atypique ou même asymptomatique.

Au cours de ces 25 dernières années, la fréquence des formes pauci ou monosymptomatiques a augmenté de 21 à 50% des cas, celle des formes typiques a diminué de 79 à 50% des cas. Un travail italien dirigé par Corazza et al. a relevé les signes cliniques au moment du diagnostic de la maladie coeliaque de l'adulte entre 1972 et 1989. Toutes périodes confondues, 79% des patients présentaient des signes typiques de maladie coeliaque (amaigrissement, diarrhées, syndrome de malabsorption), et 21% étaient pauci-symptomatiques. Mais de la première à la dernière période, il y eut une augmentation significative de diagnostic devant des symptomes mineurs, représentant 50% de la population étudiée en fin d'étude.

La présentation de la maladie coeliaque peut être encore plus insolite, notemment dans les formes à révélation chirurgicale (traduisant le plus souvent une complication) ou lorsqu'une des très nombreuses pathologies associées est au premier plan.

La vraie prévalence de la maladie coeliaque est donc très difficile à estimer : les formes symptomatiques ne représentent que la partie émergée d'un iceberg dont la partie immergée, la plus importante, serait représentée par les formes latentes voire potentielles.

I. 8 Arguments biologiques

8.1 Numération formule sanguine

Le tableau hématologique classique est une **anémie** modérée hypochrome.
Le taux sérique de **Fer** est habituellement bas, ainsi que la ferritinémie. Cette carence martiale est aussi fréquente chez les malades symptomatiques que chez les malades asymptomatiques. L'anémie ferriprive peut être le seul symptôme de la maladie cœliaque. Indépendamment de la malabsorption, la carence en Fer pourrait être favorisée par un saignement digestif occulte, la majorité des patients présentant un Hémocult positif. La maladie cœliaque de l'adulte pourrait être la cause de 5% des anémies ferriprives inexpliquées.
La supplémentation martiale per os peut paraître illogique du fait de la malabsorption attendue du Fer. L'anémie par carence martiale dans la maladie cœliaque répond très bien au régime sans gluten et ne nécessite pas avant 6 mois de supplémentation. L'augmentation de l'hémoglobinémie était corrélée à l'amélioration histologique. L'absence de réplétion des stocks martiaux rend licite, chez les femmes préménopausée, la supplémentation martiale. Ce traitement ne doit toutefois pas être entrepris tant que persiste la malabsorption du Fer.

Le taux sérique en **acide folique** est habituellement bas, par malabsorption associée. L'anémie peut alors être dimorphe.

Exceptionnellement, une anémie macrocytaire peut être rencontrée.
Le taux sérique de la **vitamine B12** est généralement normal. La réduction des ingestats et la malabsorption peuvent induire une carence en vitamine B12.
Une leucopénie et thrombopénie sont associées en cas de carence en folates majeure.

Le frottis sanguin peut révéler des corps de Howell-Jolly, des sidérocytes, des cellules irrégulières et crénelées, des corps de Heinz, des microsphérocytes, des acanthocytes et occasionnellement des érythroblastes.

Les **signes d'hyposplénisme**, lorsqu'ils sont recherchés systématiquement sur un frottis sanguin sont décelés dans 30 à 35% des cas de maladie cœliaque de l'adulte ; inversement, la découverte fortuite d'un tel aspect sur un frottis sanguin de routine doit faire systématiquement rechercher une maladie cœliaque. Ces signes biologiques sont :

- les corps de Howell-Jolly surtout
- des acanthocytes
- des plaquettes géantes et/ou cellules cibles

Une thrombocytose est observée dans plus de 50% des cas de maladie cœliaque en poussée. Elle peut s'intégrer à l'hyposplénisme, mais ne lui est pas significativement associée et reste de mécanisme souvent inexpliqué.

8.2 Coagulation

Une diminution du taux de prothrombine avec conservation du facteur V peut être observée, par malabsorption de la **vitamine K**.

8.3 Biologie hépatique

Une élévation modérée des **transaminases** a été observée chez 40% d'une série de 73 patients. Chez les 13 malades ayant bénéficié d'une biopsie hépatique, on a constaté des altérations inflammatoires intestinales non spécifiques, une hépatite chronique active et/ou une cirrhose.

8.4 Métabolisme osseux

L'ostéopénie est fréquente dans la maladie cœliaque, présente chez plus de la moitié des malades au moment du diagnostic. La **calcémie**, les taux de **vitamine D** et de magnésium sont habituellement diminués, responsables de douleurs osseuses. La phosphatémie est souvent normale.
Le régime sans gluten permet à lui seul une régression partielle de la déminéralisation osseuse chez l'adulte. On y adjoint souvent un traitement par vitamine D et Calcium. Dans certains cas de déminéralisation sévère, un traitement complémentaire par biphosphonates peut être nécessaire, bien que son efficacité n'ait été clairement établie au cours de la maladie cœliaque.

8.5 Electrolytes

En cas de diarrhées profuses, des crampes ou tétanie peuvent être en rapport avec des troubles hydro-électrolytiques.

8.6 Micronutriments

Des carences en micronutriments (vitamines et/ou oligoéléments) ont été constatées dans 85% des cas de maladie cœliaque de l'adulte.
Les carences en fer et en calcium, en **zinc** et en vitamine B12 sont les plus fréquentes. Une hypomagnésémie, une carence en **vitamine PP**, responsable d'une pigmentation, peuvent être retrouvées. Elles sont favorisées par la réduction des ingestats et la malabsorption. Les anomalies nutritionnelles sont d'autant plus graves que la maladie est évolutive et que l'atteinte digestive est étendue.

8.7 Marqueurs nutritionnels

Le syndrome de malabsorption s'accompagne d'une **hypoprotidémie** et d'une **hypoalbuminémie,** responsables d'œdèmes contrastant avec l'amaigrissement.

8.8 Immunoglobulines

Un dosage pondéral des immunoglobulines met en évidence, en général, un effondrement des IgM et une augmentation des IgA.
La prévalence de la **carence en IgA** est 10 fois plus fréquente chez les malades atteints de maladie cœliaque que dans la population générale.

8.9 Conclusion

Les examens biologiques à demander après confirmation du diagnostic de maladie cœliaque sont :

- NFS
- Fer sérique et /ou ferritine
- Folates
- Vitamine B12
- Taux de prothrombine
- Bilan hépatique
- Calcémie
- Magnésémie
- Dosage pondéral des immunoglobulines

II. Les anticorps de la maladie cœliaque

Plusieurs anticorps peuvent être mis en évidence dans le sérum des patients atteints de maladie cœliaque :

- Les anticorps anti-gliadine IgA : les gliadines sont des protéines solubles dans l'éthanol, extraites du gluten. Des anticorps anti-gliadine de classe IgA sont décelés chez les patients atteints de maladie cœliaque non traitée. Ils disparaissent après quelques mois de régime sans gluten.

- Les anticorps anti-gliadine IgG sont décelables chez les patients traités ou non ; ils disparaissent beaucoup plus lentement que les IgA après l'instauration du régime. Les anti-gliadine IgG et IgA sont faciles à mesurer au laboratoire par technique ELISA. Les IgA sont plus sensibles et plus spécifiques que les IgG. Toutefois, les IgA sont indécelables chez les patients atteints de déficience sélective en IgA, une anomalie immunologique assez rare (3 à 4% de la population européenne) mais fortement associée à la maladie cœliaque.

- Les anticorps anti-réticuline : ces anticorps de type R1 peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte mais le test est tombé en désuétude au vu de son manque de sensibilité (40 à 60%) et de spécificité.

- Les anticorps anti-endomysiaux (IgA) sont des marqueurs extrêmement spécifiques de la maladie cœliaque et de la dermatite herpétiforme. Ces anticorps sont dirigés contre un composant de l'endomysium (tissu conjonctif entourant les fibres des muscles lisses de l'intestin). Au laboratoire, on les met en évidence par immunofluorescence sur des coupes d'endomysium de singe ou de cordon ombilical humain. Les IgG anti-endomysium n'ont aucune valeur diagnostique. Jusqu'il y a peu les IgA étaient considérées comme le meilleur marqueur de la maladie cœliaque (hors déficit en IgA), avec une sensibilité de 85 à 100% selon les études et une valeur prédictive positive de pratiquement 100%.

- Les anticorps anti-transglutaminase (IgA) : Dietrich a démontré en 1997 que l'antigène cible principal (ou unique) des anticorps anti-endomysiaux était en fait la transglutaminase tissulaire. Trois types de techniques sont utilisés :
  - les méthodes de type Elisa sur plaques
  - des techniques radio-immunologiques
  - la méthode de dot-blot

  Les antigènes préconisés sont la transglutaminase extraite de foie de cobaye et la transglutaminase recombinante humaine, rendant le test plus sensible et spécifique.
  Ce test permet la détection des formes latentes ou sub-cliniques et le dépistage de populations à risque avec des techniques non sujettes aux variations liées à une lecture pouvant être subjective et donc plus adaptées à des grandes séries.

II.1 Les anticorps anti-gliadine

Les anticorps anti-gliadine (AGA) ont été mis en évidence par Berger dès 1958 et sont décelables par différentes techniques.

Chaque classe de gliadines peut induire l'apparition d'anticorps chez le lapin. Dans la maladie cœliaque, les peptides dérivés de l'extrémité N-terminale des gliadines alpha et gamma, après déamidation au niveau des résidus glutamine en milieu acide, sont particulièrement aptes à activer in vitro les cellules T intestinales. Les lymphocytes infiltrant la lamina propria produisent des IgG, IgM et IgA, qui sont en forte augmentation.

Chez une vaste majorité des patients atteints de maladie cœliaque, on trouve des taux élevés d'anticorps antigliadine dans les secrétions intestinales (essentiellement des IgG et IgM) et dans la salive. Les anticorps circulants sont surtout des IgG et des IgA.
La réaction humorale contre la gliadine se produit à la fois au niveau central et périphérique. [165]

1.1 Dosage des AGA par Elisa

Les premières études employaient une gliadine totale comme antigène de capture. L'utilisation d'une substance hautement purifiée et caractérisée a permis l'augmentation de la reproductibilité des lots de fabrication et une facilitation de la comparaison des résultats inter laboratoires.

La classe des immunoglobulines à détecter a également fait l'objet d'études approfondies :

- les AGA IgA sont plus spécifiques que les IgG, mais 3 à 4 % de la population européenne est touchée par une déficience sélective en IgA (<0.05g/l) produisant inévitablement des faux négatifs ; la fréquence de cette pathologie est curieusement augmentée par un facteur 10 chez les individus atteints de maladie cœliaque.
- Les IgG et les IgA sont détectables à faibles concentrations au sein de la population normale. Les taux semblent augmenter avec l'âge, surtout pour les IgG.
- Les IgA se normalisent rapidement, en 2 à 6 mois, après mise au régime sans gluten. Ils constituent donc le test de choix pour contrôler l'observance du régime. Les faux positifs en IgA sont très rares chez les enfants, plus fréquents chez les adultes, sans doute en raison d'écarts plus fréquents du régime. Les IgG peuvent rester positifs pendant plus d'une année.

Une étude portant sur l'éventuel intérêt d'un dosage salivaire des anticorps de la maladie cœliaque a été menée en 1999 [189]. Les taux salivaires d'IgG AGA étaient très faibles ou indétectables. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux salivaires d'IgA AGA entre les patients cœliaques traités, non traités et les volontaires sains. Aucune corrélation n'a été retrouvée avec les taux sériques. Donc les dosages salivaires ne sont d'aucune utilité dans le diagnostic ou le suivi des malades cœliaques.

Au total, en 2003, une étude italienne portant sur les sérologies de 130 patients a conclu, respectivement pour les IgA AGA et IgG AGA sériques à :

- une sensibilité de 66%
- une spécificité de 87% et 74%
- une valeur prédictive négative de 95% et 94%.

1.2 Les faux positifs dans la recherche des AGA

Des faux positifs ne sont pas rares, surtout lorsque les IgG sont utilisés seules. La présence d'AGA peut alors suggérer d'autres maladies auto-immunes, pemphigus, pemphigoïde, syndrome de Gougerot Sjörgen, polyarthrite rhumatoïde et devrait donc inciter à des investigations complémentaires.

D'autres désordres gastro intestinaux induisent des AGA circulants, en particulier la maladie de Crohn, l'intolérance aux protéines de lait de vache et les malabsorptions consécutives à une infection.

1.3 Les faux négatifs dans la recherche des AGA

Le taux des AGA est généralement normal ou abaissé chez des patients présentant un lymphome, peut être en raison d'une diminution de la réponse immunitaire causée par le lymphome.

1.4 AGA et dermatite herpétiforme

Bien que la détection des AGA n'ait pas d'intérêt diagnostic direct, on a observé une bonne corrélation entre les taux d'IgG et d'IgA et la sévérité de la maladie cœliaque « sous-jacente ». Le dosage des AGA permet donc d'évaluer l'intérêt du régime sans gluten chez le patient atteint de dermatite herpétiforme.

II. 2 Les anticorps anti-endomysium

Les anticorps anti-endomysium (EmA), décrits initialement par Chorzelski et ses collègues en 1983, avaient d'abord été associés à la dermatite herpétiforme. On les a ensuite retrouvés chez les patients atteints de maladie cœliaque.

Initialement, les EmA étaient sensés être dirigés, comme les anticorps antiréticuline, contre des fibres argentaffines du tissu conjonctif ; mais, alors que les anticorps antiréticuline réagissent avec divers tissus humains et de rongeurs, les EmA sont plus spécifiques d'espèce

et ne devaient réagir qu'avec le tissu conjonctif (l'endomysium) qui engaine les faisceaux de fibres musculaires lisses du tractus digestif.

En 1997, Dietrich et son équipe démontrèrent sans ambiguïté que le mystérieux antigène endomysial était en fait la transglutaminase tissulaire.
Des études récentes, mettant en évidence des différences de sensibilité et de spécificité entre les anticorps anti-endomysium et anti- transglutaminase tissulaire, suggèrent que la transglutaminase serait bien la cible principale des EmA mais pas l'unique. Des études complémentaires en ce sens seraient nécessaires.

2.1 Dosage des EmA par immunofluorescence

Les EmA sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe, utilisant un conjugué anti-fluorescent IgA. Les sérums donnant lieu à une fluorescence à une dilution supérieure ou égale au $1/5^{e}$ sont généralement considérés comme positifs.
Les EmA détectés sur le cordon ombilical humain ont une spécificité supérieure.

L'examen exige un personnel qualifié et des coupes de bonne qualité, ce qui le rend coûteux et peu utilisable à des fins de dépistage.

2.2 Les faux positifs

De nombreuses études prospectives ont comparé les tests de détection des anticorps anti endomysiaux et anti transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque.

En 2002, une étude italienne basée sur les sérologies de 207 patients suspects de maladie cœliaque a conclu à une sensibilité et une spécificité de 100% pour les Ig EmA, avec une valeur prédictive positive et négative de 100%[114].

En 2003, une seconde étude italienne portant sur 130 patients a confirmé ces données.[115]

De même, une comparaison entre les tests ELISA de détection des anticorps anti transglutaminase tissulaire et la détection des anticorps anti endomysiaux par immunofluorescence, concluait à une sensibilité et une spécificité de 100% de ces derniers [116].

La sensibilité des EmA est donc proche de 100% (97 à 100%) mais peut varier selon les laboratoires : il est possible que ce défaut de sensibilité soit lié au mode de détection. La sensibilité des EmA pour la détection de la maladie cœliaque varie selon les études :

- selon les études irlandaises et Ecossaise, 87% des adultes cliniquement suspects étaient positifs
- selon une étude prospective Australienne, la sensibilité diminuerait à 79%.

La sensibilité est plus élevée lorsque la maladie cœliaque n'est pas traitée ; le titre diminue, voire s'annule avec le régime sans gluten. Les enfants cœliaques auraient une proportion plus importante à la production d'EmA et d'anticorps anti-transglutaminase que les sujets adultes.

2.3 Les faux négatifs

Une limite diagnostique des EmA IgA est le déficit sélectif en IgA, d'autant plus que la maladie cœliaque est dix fois plus fréquente chez les sujets ayant un tel déficit immunitaire que dans la population générale.

Il existe néanmoins un nombre non négligeable, mais largement sous représenté dans les études, de patients cœliaques avec anticorps anti endomysium négatifs [117]

Rostami et al. suggèrent que des faux négatifs seraient liés à des lésions histologiques moins sévères. La présence des EmA pourrait être corrélée à l'étendue des lésions muqueuses du grêle, y compris au cours de la dermatite herpétiforme. Leur sensibilité reste mal connue dans les formes à minima de la maladie, qui sont probablement les plus nombreuses.

Biagi et al. confirment que les anticorps anti endomysium ne sont pas nécessaires à la genèse des lésions intestinales au cours de la maladie cœliaque. Une étude in vitro portait sur l'incubation de cultures cellulaires intestinales de patients cœliaques avec de la gliadine déamidée. Des lésions histologiques ont été observées, sans production détectable d'anticorps anti endomysium.[118]

Un groupe de 11 patients à haut risque de maladie cœliaque dont la sérologie anti endomysium était positive mais la biopsie négative, a été suivi pendant 4 ans. Six patients ont été rebiopsiés entre 1 et 4 ans. Trois présentaient une atrophie de la muqueuse, un présentait une infiltration lymphocytaire intra épithéale et 2 une muqueuse normale.
La conclusion de l'étude était que les patients avec anticorps anti endomysium et biopsie duodénale normale devaient rester sous étroite surveillance, afin de dépister rapidement une maladie cœliaque latente.[119]

Il serait donc possible que 13 à 21% des adultes atteints d'une maladie cœliaque histologique présentent une sérologie négative. La biopsie duodénale reste donc indispensable en cas de suspicion clinique de maladie cœliaque.
L'adjonction du dosage des anticorps anti-transglutaminase (TgA) pourrait représenter une avancée en ce sens, un tiers des patients cœliaques EmA négatifs présentant une sérologie positive aux TgA. Comme un nombre non négligeable de patients avec de taux normaux d'IgA sont négatifs pour les deux sérologies, la biopsie duodénale reste indispensable chez les patients à haut risque de maladie cœliaque.[117]

2.4 Les EmA et la dermatite herpétiforme

Chez les malades atteints de dermatite herpétiforme, la sensibilité des EmA IgA est de 70%, mais reste supérieure à celle des AGA (66%).
Leur spécificité y est proche de 100%.

II.3 Les anticorps anti-transglutaminase

En 1997, la transglutaminase tissulaire a été identifiée comme l'un des antigènes de l'anticorps anti-endomysium.
A la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale, la gliadine traverse l'épithélium intestinal et est déamidée par la transglutaminase tissulaire.
En cas d'inflammation locale, la tranglutaminase tissulaire est produite en excès.

La transglutaminase tissulaire est une enzyme constitutionnellement produite par les cellules mononuclées, les fibroblastes et les cellules endothéliales qui résident dans la matrice sous épithéliale de la muqueuse digestive.
Les modifications enzymatiques de la gliadine qu'elle induit conduisent à l'apparition de nouveaux déterminants antigéniques.

Les néoépitopes sont présentés par les cellules de type monocytaire dendritique du chorion aux lymphocytes $TCD4^+$ qui s'activent spécifiquement et provoquent une réponse immune de type Th1 (production de cytokines inflammatoires telles que l'interféron gamma et le TNF).
Il en résulte une activation non spécifique des lymphocytes T intra épithéliaux CD8, des polynucléaires et des macrophages, qui vont exercer leur activité cytotoxique directe ou indirecte sur les entérocytes et provoquer les lésions muqueuses de la maladie cœliaque. Cette réponse est en principe strictement locale.

Parallèlement, par un phénomène de coopération entre lymphocytes $CD4^+$ et plasmocytes du chorion, des anticorps IgA antigliadine et antitransglutaminase sont produits.

On attribue également à l'anticorps anti-tranglutaminase (TgA) un mécanisme pathogénique. La transglutaminase tissulaire est indispensable à la différenciation des entérocytes. Or les IgA et IgG anti transglutaminase inhibent l'activité de la transglutaminase tissulaire in vivo et in vitro. [120]

Une étude complémentaire sur les biopsies d'enfants atteints de maladie cœliaque confirme l'altération de l'expression en TGF-beta et en transglutaminase tissulaire intestinale, par inhibition des effets du Transforming Growth Factor b par les anticorps anti-tTG. Sans TGF b, les cellules épithéliales cryptiques ne peuvent se différencier, et la muqueuse ne peut pas former de villosités.
Cette régulation pourrait avoir une importance dans la genèse des lésions histologiques associées à la maladie cœliaque. [121]

3.1 Dosage des TgA par ELISA

En 1997, Dietrich a également présenté les premiers résultats obtenus avec un ELISA capable de mesurer les TgA chez les patients atteints de maladie cœliaque. Bien que cette approche paraissait prometteuse, il parut d'abord très difficile de reproduire ces résultats. On s'aperçut ensuite que les TgA utilisent le calcium comme co-facteur et qu'il fallait ajouter des ions Ca++ au tampon de coatage pour obtenir un Elisa utilisable.

Dès 1999, la plupart des ELISA pour le dosage des TgA IgA ont fourni de bonnes corrélations avec le dosage des EmA IgA. Les TgA IgG ne sont pas spécifiques et leur dosage n'a pas de valeur diagnostique.

Deux autres techniques peuvent être utilisées :
- les techniques radio immunologiques
- la méthode de dot-blot

Les antigènes préconisés sont la transglutaminase extraite de foie de cobaye(guinea-pig transglutaminase, gp-Tg) et la transglutaminase recombinante humaine (human-tranglutaminase, h-Tg), rendant le test plus sensible et spécifique.

Des discordances sporadiques entre TgA et EmA ont été relevées régulièrement et ont amené à des recherches plus poussées sur la nature des TgA. On sait aujourd'hui que ces anticorps peuvent se fixer sur différents domaines de la transglutaminase. Dans la maladie cœliaque, on rencontre au moins deux types d'anticorps, dirigés contre les domaines 1 et 4 de la transglutaminase. Le choix de l'antigène utilisé pour la préparation des plaques ELISA est donc crucial. La transglutaminase d'origine animale a été remplacée par de la transglutaminase humaine recombinante.

3.2 Sensibilité et spécificité

La sensibilité est évaluée entre 92 et 100%, la spécificité entre 94 et 98%, et la valeur prédictive positive entre 94 et 98%.Ces valeurs sont légèrement plus basses en comparaison aux EmA alors qu'une sensibilité et une spécificité identique étaient attendus.

En 2001,dans une étude portant sur 207 patients présentant des signes cliniques de maladie cœliaque et ayant bénéficié d'une endoscopie, 24 ont montré une atrophie villositaire partielle ou totale à la biopsie. Les trois titres d'anticorps étaient positifs chez chacun de ces 24 patients.
Mais, dans le groupe contrôle, 15 des 183 patients (8,2%) étaient positifs pour les tests utilisant la gp-Tg soit une spécificité de 92%, et 6 des 183 patients étaient positifs pour les tests utilisant la h-Tg soit une spécificité de 97%. Aucun n'était positif pour les anticorps anti endomysium, avec une spécificité de 100%.
La plupart des patients testés faux positifs pour les antitransglutaminases étaient porteurs d'une maladie de Crohn ou d'une hépatopathie chronique.[114]

En 2002, une seconde étude italienne a confirmé les proportions précédentes, avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100% pour les 2 tests. La spécificité était respectivement de 95% et 90% pour h-Tg et gp-Tg ; la valeur prédictive positive de 71% et 58%.
Là aussi, la plupart des patients testés positifs étaient atteints d'une maladie de Crohn ou d'une pathologie hépatique chronique. [115]

L'existence de faux positifs doit être soulignée et entraîner une vigilance dans l'interprétation des résultats.

Ce test peut permettre la détection des formes latentes ou sub-cliniques et le dépistage dans les populations à risque en utilisant des techniques non sujettes aux variations liées à une lecture pouvant être subjective et donc plus adaptée aux grandes séries.
L'association au dosage des anticorps anti endomysiaux permet de réduire le nombre de patients coeliaques non détectés par sérologie EmA négative.

3.3 Les TgA et la dermatite herpétiforme

Des études récentes ont montré que ces patients développent deux types d'anticorps en réponse à une épreuve au gluten mais seule l'une de ces catégories se maintient dans les stades ultérieurs de la maladie.

II.4 Conclusion

Selon les résultats d'une vaste étude prospective publiée en Novembre 2002 dans l'American Journal of Gastroenterology, il serait temps de modifier nos stratégies de dépistage sérologique de la maladie cœliaque. La sérologie des anticorps anti transglutaminase tissulaire (TgA) en première intention pourrait éviter la recherche d'anticorps antigliadine (AGA). Les auteurs suggèrent d'incorporer ces remarques dans notre pratique clinique. [122]

De même, Gomez et al. (San Martin Hospital in Plata, Argentina) confirment que l'utilisation de ce nouveau protocole utilisant les TgA en première intention, suivi des anticorps anti endomysium (EmA) représente un dépistage économiquement acceptable et reflète une prévalence de la maladie cœliaque dans la population générale plus proche de la réalité, que la stratégie classique en trois niveaux basée sur les AGA.
L'étude a porté sur 1000 personnes ayant bénéficié d'une prise de sang prénuptiale, centralisée dans un laboratoire mandaté. Les prélèvements de tous les sujets ont été traités selon les deux protocoles. La stratégie classique en trois niveaux a consisté en :

- un dosage parallèle des IgA et IgG AGA
- suivi par les EmA et les IgA totaux, chez les sujets positifs
- et finalement, une biopsie intestinale chez les patients positifs aux EmA.

Le protocole évalué par l'étude consistait en :

- un dosage parallèle des TgA par ELISA sur extrait de foie de cobaye et des IgA totaux
- suivi par les EmA (IgA ou IgG) pour les patients positifs
- et finalement par la biopsie

Il n'a pas été proposé de biopsie à tous les patients positifs pour TgA, et négatifs pour EmA ; des études précédentes suggéraient que l'addition du dosage des EmA permettait de réduire le nombre de biopsies inutiles, et de jouer par la même un rôle clé dans le protocole simplifié.
Avec le protocole classique, cinq patients ont été retenus pour la biopsie intestinale, qui a confirmé la maladie cœliaque dans chacun des cas. Le second protocole a identifié les cinq cas précédents, ainsi que deux cas supplémentaires qui présentaient des taux normaux d'AGA mais étaient positifs pour les EmA.
Une analyse comparative a évalué le coût pour chaque patient diagnostiqué à 4 687$ pour le protocole classique, et 3 006$ pour le protocole étudié.

Ce même protocole a été proposé par les équipes de Horvath du Maryland, et de Hill en Caroline du Nord.
Là aussi, la positivité des TgA devait être confirmée par des EmA positifs pour qu'une biopsie soit proposée. Les auteurs relevaient une plus grande sensibilité et spécificité des EmA que pour les tests courants des TgA. De plus le manque de standardisation internationale induit des variations de sensibilité, de spécificité et de valeurs prédictives entre les laboratoires.
Ils recommandaient également une recherche des IgA totaux dès le premier niveau du test, afin d'identifier les sujets déficients en IgA.

La conclusion de ces études était de recommander le dosage des TgA en première intention dans le dépistage de la population générale et des sujets suspects cliniquement de maladie cœliaque ou du fait de pathologies associées. Un dosage des IgA totaux doit être pratiqué parallèlement.
Les patients positifs bénéficieront d'une sérologie pour les EmA, et si elle s'avère positive, d'une biopsie intestinale afin de confirmer le diagnostic.

III. Hypothèses pouvant expliquer l'apparition des anticorps chez les cirrhotiques

Deux hypothèses s'offrent à nous :

- il existe une liaison entre cirrhose et maladie cœliaque, auquel cas la relation de cause à effet peut s'exprimer dans les deux sens :
  - la maladie cœliaque favorise la cirrhose
  - la cirrhose fait le lit de la maladie cœliaque
- il n'existe aucun lien de cause à effet entre les deux pathologies

III.1 Liaison entre cirrhose et maladie cœliaque de l'adulte

Une étude rétrospective a été menée afin d'évaluer la prévalence des hépatopathies significatives chez les patients cœliaques. Sur 46 patients cœliaques, 28 (soit 60%) présentaient des anomalies biologiques hépatiques.
Un patient était porteur d'une hépatite B active et on a diagnostiqué une affection hépatique chronique chez 7 patients : 2 hépatites chroniques, 1 hépatite chronique active, 1 cirrhose stéatosique et 1 cirrhose biliaire primitive. En conclusion, la prévalence élevée d'hépatopathies significatives chez les patients cœliaques de cette étude (soit 15%) suggérait une association entre les deux pathologies. [123]

L'analyse histologique de ponctions biopsies hépatiques de 13 patients cœliaques, d'un groupe de 74, a été menée.
Des signes histologiques de cirrhose ou d'hépatite chronique active ont été mis en évidence chez 7 d'entre eux, et 5 patients présentaient des signes d'hépatite active. La preuve histologique d'anomalies hépatiques chez 16% des patients cœliaques indique que cette pathologie est fréquemment associée à la maladie cœliaque. [124]

Les anticorps antigliadine IgA et IgG ont été testés dans le sérum de 67 patients présentant des pathologies hépatiques chroniques de différentes étiologies. Les sérologies étaient positives chez 9 patients soit 3,2% des patients cirrhotiques et 3,4% des porteurs de cirrhose biliaire primitive. Les biopsies duodénales ont confirmé une maladie cœliaque chez 7 d'entre eux. Cette étude suggère une réelle association entre les pathologies hépatiques chroniques et la maladie cœliaque. [125]

En partant du postulat d'une association possible entre ces deux pathologies, deux hypothèses s'offrent à nous :

- la cirrhose, avec ou sans hypertension portale, favorise l'éclosion de la maladie cœliaque
- la maladie cœliaque induit les lésions hépatiques de fibrose et/ou de cirrhose.

La liaison entre maladie cœliaque et certaines hépatopathies chroniques, telles la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite auto immune, est déjà clairement établie.
L'association avec l'hépatite C a été évoquée plus récemment.

1.1 Par quels mécanismes la cirrhose pourrait-elle favoriser l'apparition de la maladie cœliaque ?

A la faveur d'une **augmentation de la perméabilité intestinale**, la gliadine traverse l'épithélium intestinal et est déamidée par la transglutamine tissulaire.
En cas **d'inflammation locale**, la tranglutaminase tissulaire est produite en excès.

La **transglutaminase tissulaire** est une enzyme constitutionnellement produite par les cellules mononuclées, les fibroblastes et les cellules endothéliales qui résident dans la matrice sous épithéliale de la muqueuse digestive.
Les modifications enzymatiques de la gliadine qu'elle induit conduit à l'apparition de nouveaux déterminants antigéniques.

Les néoépitopes sont présentés par les cellules de type monocytaire dendritique du chorion aux lymphocytes $TCD4^+$ qui s'activent spécifiquement et provoquent une réponse immune de type Th1 (production de cytokines inflammatoires telles que l'interféron gamma et le TNF).
Il en résulte une activation non spécifique des lymphocytes T intra épithéliaux $CD8^+$, des polynucléaires et des macrophages, qui vont exercer leur activité cytotoxique directe ou indirecte sur les entérocytes et provoquer les lésions muqueuses de la maladie cœliaque. Cette réponse est en principe strictement locale.

Parallèlement, par un phénomène de coopération entre lymphocytes $CD4^+$ et plasmocytes du chorion, des anticorps IgA antigliadine et antitransglutaminase sont produits. Ils sont vraisemblablement non pathogènes.

1.1.1 Augmentation de la perméabilité intestinale.

a) En cas de cirrhose hépatique.

La cirrhose est une maladie du foie diffuse et chronique qui se caractérise par de la fibrose et par la formation de nodules.
Cette affection est le résultat d'une nécrose des cellules hépatiques et de l'affaissement des lobules du foie, attribuable à de nombreux facteurs tels que l'inflammation ou l'ischémie.
Le foie récupère par la formation de cloisons fibreuses et diffuses et par une régénération nodulaire des hépatocytes. Ainsi, l'aspect histologique final est identique, quelle que soit l'étiologie.

Les manifestations cliniques de la cirrhose sont en rapport avec l'ampleur de l'insuffisance hépato-cellulaire et avec / ou non la présence d'une hypertension portale, ainsi qu'avec la capacité des hépatocytes suivants de compenser les pertes subies.

Au fur et à mesure que la maladie évolue, des manifestations de l'insuffisance hépato cellulaire et de l'hypertension portale apparaissent.

Les modifications de la perméabilité intestinale au cours de la cirrhose ont été largement étudiées, en raison de leur implication possible dans la péritonite spontanée, complication redoutée et redoutable

La majorité des études indiquent qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale chez le patient cirrhotique [126].

La perméabilité intestinale a été mesurée chez 44 patients cirrhotiques et 10 volontaires sains, dans une étude prospective, par dosage de leur excrétion des 24 heures de (99 m) diéthyl triamine acide penta-acétique (99m Tc DTPA). Les patients avec pathologie associée, altération de la fonction rénale, consommation suivie d'alcool ou de drogue pouvant influer sur la perméabilité intestinale ont été exclus.
Des comparaisons de l'excrétion des 24 heures de 99m Tc DTPA ont été réalisées entre les groupes de patients cirrhotiques et contrôles, entre les différents grades de cirrhoses classées selon le score de Child-Pugh, et entre les cirrhoses alcooliques et d'autres étiologies.
Les patients cirrhotiques ont excrété significativement plus de 99m Tc DTPA que les sujets contrôles. Il n'y avait pas de relation entre l'excrétion du traceur et le grade ou l'étiologie de la cirrhose. [127]
La cause de ces changements semble inconnue.

Un test de perméabilité intestinale a été mené chez 35 patients cirrhotiques et 6 sujets contrôles, par la méthode du lactulose-L-rhamnose.
Le ratio d'excrétion du lactulose-L-rhamnose était statistiquement augmenté chez les patients cirrhotiques. Cette augmentation de la perméabilité intestinale au lactulose était d'autant plus importante que la cirrhose était compliquée de lésions d'hypertension portale [14].

Une étude ultrastructurale de la muqueuse duodénale distale des patients cirrhotiques a été menée à la recherche d'anomalies pouvant être en rapport avec l'augmentation de la perméabilité et/ou la translocation bactérienne spontanée.
Six patients avec cirrhose avancée et six patients témoins, sans lésion hépatique, ont été inclus dans l'étude. Une endoscopie digestive a permis la réalisation de biopsies du duodénum distal, et une analyse ultrastructurale a été menée sous microscope électronique. Chez les patients cirrhotiques, on a observé des espaces interentérocytaires distendus avec des cellules intestinales étroitement attachées par des jonctions conservées, associées à des microvillosités raccourcies et éloignées.
Donc le revêtement épithélial des patients cirrhotiques montre des anomalies ultrastructurales, sans qu'il soit prouvé que ces altérations soient reliées à l'augmentation de la perméabilité intestinale [128].

Une étude expérimentale de la perméabilité intestinale chez les rats cirrhotiques a démontré des altérations de la muqueuse et a évoqué le rôle des radicaux libres dans ce processus.
Il a été démontré que la cirrhose induit une augmentation du stress oxydatif dans l'intestin, affecte la fonction des mitochondries entérocytaires, augmente la peroxydation lipidique de la bordure en brosse d'où altération des transports trans-membranaires.

En conclusion, les altérations de la muqueuse intestinale mises en évidence dans cette étude expérimentale peuvent être médiées par le stress oxydatif.[129]

b) En cas d'hypertension portale

L'hypertension portale est définie par l'existence d'un gradient de pression entre les territoires veineux porte et cave > ou = 5 mm Hg, due dans notre cas à un obstacle intra hépatique : la cirrhose. Elle entraîne le développement d'une circulation veineuse collatérale porto-cave, shuntant le foie, en particulier au niveau oesophagien et gastrique.
L'hypertension portale pourrait affecter la perméabilité intestinale et /ou la fonction absorbante de l'intestin.

Trente six enfants atteints d'hypertension portale ont été divisés en deux groupes selon l'étiologie de l'affection : groupe 1 intrahépatique (n=15) et groupe 2 préhépatique. Trente cinq enfants constituent le groupe témoin.
Les marqueurs d'absorption intestinale étaient significativement diminués dans les deux groupes en comparaison au groupe témoin. Par contre, le marqueur de la perméabilité intestinale, à savoir le différentiel entre l'excrétion urinaire de mélibiose et rhamnose, était significativement augmenté dans le groupe 1 intrahépatique uniquement.
Donc l'hypertension portale réduit les capacités d'absorption de l'intestin, alors que la nature de l'obstacle influence l'augmentation de la perméabilité intestinale [130].

Si l'hypertension portale influe par elle-même sur la perméabilité intestinale, qu'en est-il après traitement ?
Vingt patients atteints d'hypertension portale ont été répartis en deux groupes égaux. Le groupe A a été traité par TIPS, combiné à la chirurgie. Le groupe B n'a bénéficié que de la chirurgie. Vingt patients sains constituaient le groupe témoin. La perméabilité intestinale était significativement plus élevée chez les patients avec hypertension portale que chez les sujets sains.
Dans le groupe A, la pression portale et la perméabilité intestinale ont significativement diminué deux semaines après mise en place du TIPS, mais aucune modification n'a été notée après chirurgie.
Dans le groupe B, la perméabilité intestinale avait diminué après chirurgie mais restait significativement plus élevée que dans le groupe A.
La tension portale était significativement corrélée à la perméabilité intestinale. [131]

Une étude de perméabilité intestinale par la méthode du lactulose/mannitol n'a pas mis en évidence de différence significative de perméabilité intestinale entre les patients cirrhotiques, avec ou sans lésions d'hypertension portale, indépendamment de la présence d' Hélicobacter Pylori [132].

Une étude italienne de 1990 a recherché les anomalies nutritionnelles et les malabsorptions chez les patients porteurs de cirrhose avec lésions d'hypertension portale. Aucune anomalie de la perméabilité intestinale n'a été relevée par les ratios plasmatiques D-xylose/3-O-Méthyl-Glucose, et les ratios urinaires Lactulose/L-rhamnose.
La malabsorption lipidique est fréquente, en particulier en cas de malnutrition, mais ne semble pas corrélée à la présence de lésions de la muqueuse intestinale[133].

L'étude endoscopique duodénale de patients cirrhotiques, avec ou sans hypertension portale a mis en évidence plusieurs modifications. Les patients cirrhotiques présentaient une atrophie de la muqueuse et des malformations vasculaires, retrouvées chez quelques patients cirrhotiques mais non de manière significative.
L'analyse histologique des prélèvements effectués n'a pas mis en évidence de différence significative entre les patients avec ou sans hypertension portale. [134]

1.1.2 Inflammation locale

L'étude de l'excrétion digestive a été menée chez 42 patients cirrhotiques et 20 sujets contrôles par mesure immuno enzymatique de protéines fécales :

- l'albumine, la transférine et l'alpha 1 antitrypsine pour évaluer la perte protéique intestinale
- l'hémoglobine pour les saignements occultes
- PMN élastase pour l'inflammation intestinale
- Les IgA secrétoires pour l'immunité intestinale

La concentration fécale en hémoglobine, transférine, l'alpha 1 antitrypsine et PMN élastase était significativement augmentée chez les patients cirrhotiques. La sécrétion en IgA était significativement diminuée. Aucune corrélation avec le grade ou l'étiologie de la cirrhose n'a été relevée.
Ces résultats confirment l'existence d'une inflammation intestinale chez les patients cirrhotiques, pouvant contribuer à la perte protéique intestinale, mais pouvant être impliquée dans d'autres états pathologiques [135]

L'inflammation locale peut, par elle-même, induire l'augmentation de la sécrétion de TNF alpha et de transglutaminase tissulaire, tous deux impliqués dans la pathogénie de la maladie cœliaque.

Par conséquent, l'augmentation de la perméabilité intestinale serait le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux lésions de la maladie cœliaque. La gliadine, ayant traversée la barrière muqueuse, serait présentée à la transglutaminase de l'endothélium, elle-même potentialisée par l'inflammation locale. Elle n'aurait alors pas subi la dégradation lysosomiale intracellulaire du passage transcellulaire, permettant une conversion en fractions peptidiques non immunogéniques. Une réponse immunitaire contre cet antigène alimentaire peut alors s'observer.

1.1.3 La transglutaminase tissulaire

La gliadine est un bon substrat pour la transglutaminase tissulaire. La transglutaminase tissulaire est une enzyme ubiquitaire, multifonctionnelle qui appartient à une famille d'enzyme dont la fonction est de catalyser les réactions croisées entre protéines.
Ainsi la transglutaminase tissulaire située dans l'endomysium de la muqueuse intestinale induit les réarrangements protéiques de la gliadine à savoir une déamidation.

Les cellules T spécifiques ne reconnaissent les peptides de la gliadine qu'après leur déamidation par la transglutaminase tissulaire. L'adjonction in vitro d'un inhibiteur de la transglutamine durant un chalenge à la gliadine induit, le plus souvent, une abolition ou une diminution de la réponse de la lignée de cellules T dérivées de biopsies de patients cœliaques[136]

Le gène de la transglutaminase tissulaire est un gène communément exprimé. Au cours de la maladie cœliaque, aucune association avec l'éventuelle transmission d'allèles spécifiques de la transglutaminase tissulaire n'a été mise en évidence. Aucune modification du gène n'a été retrouvée dans les familles de maladies cœliaques. Le gène de la transglutaminase tissulaire peut donc être exclu comme facteur génétique associé à la pathogénèse de la maladie cœliaque. [137]

1.1.4 Présentation de la gliadine déamidée

A la faveur de l'augmentation de la perméabilité intestinale, les peptides de la gliadine ont traversé l'épithélium et ont atteint la lamina propria. A ce niveau, la gliadine est déamidée par la transglutaminase tissulaire.

Les complexes gliadine-transglutaminase vont être captés par les macrophages ou les cellules dendritiques, puis présentés à des lymphocytes TCD4+ du chorion. La restriction DQ2 ou DQ8 favorise la présentation antigénique, mais une réponse anti-gliadine et des clones T ont également été obtenus à partir de lymphocytes T périphériques chez des patients cœliaques et des sujets contrôles, les peptides de la gliadine étant alors présentés par des molécules DR.[138]

Les lymphocytes TCD4+ s'activent spécifiquement et provoquent une réponse Th1. Par un phénomène de coopération entre lymphocytes TCD4+ et plasmocytes du chorion, des anticorps IgA antigliadine et antitransglutaminase sont produits. La réponse humorale contre la transglutaminase est locale, alors que la réponse anti gliadine est locale et périphérique. [139]

La production de cytokines inflammatoires induit l'activation non spécifique des lymphocytes intra épithéliaux CD8+, des polynucléaires et des macrophages, qui vont exercer leur action cytotoxique directe ou indirecte sur les entérocytes intestinaux et provoquer les lésions muqueuses de la maladie cœliaque.

De plus, la transglutaminase tissulaire est indispensable à l'activation des entérocytes. Or les IgA et IgG anti transglutaminase inhibent l'activité de la transglutaminase tissulaire in vivo et in vitro. [120]

Une étude complémentaire sur les biopsies d'enfants atteints de maladie cœliaque confirme l'altération de l'expression en TGF-beta et en transglutaminase tissulaire intestinale. Cette régulation pourrait avoir une importance dans la genèse des lésions histologiques associées à la maladie cœliaque. [121]

1.2 Par quels mécanismes la maladie cœliaque pourrait-elle favoriser la cirrhose ?

L'atteinte hépatique au cours de la maladie cœliaque est l'une des plus fréquentes. Dans les études récentes, la maladie cœliaque est associée à 9% des hépatopathies chroniques d'origine inexpliquée.
Par ailleurs, la maladie cœliaque s'accompagne, dans 20% à 53% des cas, d'une cytolyse chronique qui disparaît après instauration du régime sans gluten.

Une population de 185 adultes en attente de greffe hépatique ont bénéficié d'un dosage sérologique des IgA anti endomysium et anti transglutaminase.
Quatre patients étaient porteurs d'une maladie cœliaque non traitée : un avait une cirrhose hépatique congénitale, un avait une stéatose hépatique massive, et deux avaient une hépatopahie évolutive d'origine indéterminée.
La dysfonction hépatique a été réversible dans tous les cas sous régime sans gluten, permettant de récuser l'indication de transplantation pour trois d'entre eux. [140]

Une seconde étude dans les mêmes conditions a mis en évidence une prévalence de 4,3% de malades cœliaques non traités dans un groupe de patients en attente de greffe hépatique : trois avaient une cirrhose biliaire primitive, un avait une hépatite auto-immune, un avait une cholangite sclérosante primitive et un avait une cirrhose hépatique congénitale.
Seul un patient a suivi un régime sans gluten strict permettant l'amélioration de ses marqueurs biologiques hépatiques. [141]. D. Collin suggère que le mécanisme impliqué pourrait être « une manifestation immunologique extra intestinale de la maladie cœliaque induite par le gluten ».

La réversibilité des lésions sous régime sans gluten pourrait faire évoquer un lien de causalité direct entre les effets pathologiques de la gliadine et les hépatopathies.

1.2.1. Hypothèse générale

La maladie cœliaque est une maladie multifonctionnelle caractérisée par une intolérance et une réponse immunologique à la gliadine, avec production d'un auto anticorps localisé dans l'endomysium.
La cible de cet auto anticorps a été identifiée comme étant la transglutaminase tissulaire.

La transglutaminase tissulaire semble jouer un rôle clé dans la maladie cœliaque, permettant la déamidation de la gliadine et la formation d'un néo antitope. Celui-ci est reconnu par les lymphocytes T spécifiques du chorion, CD4+, qui répondent par une production de cytokines inflammatoires, telles l'interféron gamma et le TNF alpha.

Il a été démontré que la transglutaminase tissulaire est une enzyme ubiquitaire, multifonctionnelle, exprimée dans plusieurs tissus, et notamment dans le foie.

Elle assure deux fonctions distinctes : elle catalyse les liaisons protéiques, qui peuvent aboutir à l'apoptose ou à la stabilisation de la matrice extra cellulaire, et elle peut se comporter en protéine G.

Or des études récentes évoquent la participation de la transglutaminase tissulaire dans les processus de fibrose hépatique.
La transglutaminase tissulaire détectée par immuno-histochimie, Western blot et par mesure de son activité enzymatique, est significativement plus abondante en cas de fibrose hépatique que dans un foie sain. L'activité de stabilisation du collagène extracellulaire est assurée par interaction avec l'ostéonectine, et semble la plus importante lors des stades précoces, inflammatoires de la fibrose hépatique [142].

En cas d'inhibition de la prolifération hépatocytaire, on constate une augmentation de la fonction de liaison protéique de la transglutaminase tissulaire. A l'inverse, en cas de stimulation de la prolifération hépatocytaire, on note une diminution de sa fonction G. La transglutaminase tissulaire semble donc jouer un rôle important, à la fois dans l'inhibition ou la promotion de la prolifération hépatique [143]

Une seconde équipe a confirmé l'augmentation de l'activité de la transglutaminase tissulaire sur un modèle animal de fibrose hépatique, puis en cas d'hépatopathie humaine. De plus, il semble que la cytokine inflammatoire TNF-alpha influe sur l'expression de la transglutaminase tissulaire.
En effet, l'addition de TNF-alpha sur une culture d'hépatocytes humains induit une augmentation des liaisons protéiques extra cellulaires. Une augmentation de l'expression de mRNA de transglutaminase a été observée une heure après son adjonction, et les niveaux restèrent élevés après 24 heures. De plus, les hépatocytes semblent incapables de moduler l'expression de la transglutaminase en présence de TNF-alpha.
Comme en cas d'inflammation l'expression du TNF-alpha est augmentée, cette étude suggère que l'augmentation de l'activité de la transglutaminase tissulaire, relayée par le TNF-alpha pourrait jouer un rôle important dans le processus de fibrose hépatique. [144]

Une étude sur foie de grenouille suggère que la mort cellulaire programmée serait corrélée à l'induction spécifique du gène de la transglutaminase tissulaire. La tranglutaminase tissulaire s'accumulerait dans les hépatocytes montrant des caractéristiques spécifiques d'apoptose. [145]

1.2.2 Cas particuliers

Les principales affections décrites en association avec la maladie cœliaque sont les affections auto immunes en général.

Ventura et al. ont évalué 929 adolescents atteints de maladie cœliaque : 35% de ceux dont la maladie cœliaque avait été diagnostiquée à l'âge de 20 ans ou plus avaient des manifestations auto immunes, versus 5% de ceux dont le diagnostic et le traitement approprié ont eu lieu avant l'âge de deux ans. [108]

Un second travail italien multicentrique portant sur 909 malades et 1268 volontaires sains a eu pour objectif de déterminer la prévalence des pathologies auto immunes.

Leur prévalence était de 24% chez les patients diagnostiqués après 10 ans, versus 5% chez ceux diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et 3% chez les volontaires sains.
[146]

Ceci suggère que, pour des raisons qu'il reste à déterminer, la maladie cœliaque non diagnostiquée, et donc non traitée, prédisposerait à la survenue de manifestations auto immunes. La durée d'exposition au gluten potentialiserait le risque de survenue de maladie auto immune.

a) Hépathopathies auto immunes

La cirrhose biliaire primitive, l'hépatite et la cirrhose auto immune, la cholangite sclérosante primitive sont reconnues comme fréquemment associées à la maladie cœliaque.

Dans une étude prospective portant sur un groupe de patients atteints de maladies auto immunes du foie, 56% étaient porteurs d'anticorps anti-gliadine. Les anticorps anti endomysium et anti transglutaminase ne se sont révélés positifs que chez 3,4% d'entre eux.
Les biopsies intestinales ont confirmé la présence d'une maladie cœliaque, et ces patients étaient porteurs de l'HLADQ2.
La fréquence des malades avec anticorps antigliadine positifs mais anti-endomysium et anti transglutaminase négatifs peut traduire une sensibilisation à la gliadine sans que la réaction auto immune n'ait été déclenchée.

Les anticorps IgA et IgG antigliadine, les anticorps anti endomysium et anti transglutaminase ont été dosés chez 255 patients porteurs de cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante et cholangite auto immune. Les quatre sérologies se sont révélées positives chez 9 patients : 7 cirrhoses biliaires primitives, une cholangite auto immune, une cholangite sclérosante. La biopsie duodénale a confirmé l 'atrophie villositaire.
Les signes cliniques et biologiques de cholestase n'ont pas diminué sous régime sans gluten chez les trois patients atteints de dommages hépatiques sévères. Les six autres patients, avec des liaisons hépatiques moins avancées, sont à surveiller afin d'évaluer l'effet du régime sans gluten.[147]

En 1998, l'association entre la maladie cœliaque et la cirrhose biliaire primitive a été statistiquement confirmée dans une large étude de prévalence.[148]

Une étude italienne achevée en 2002 a confirmé l'association observée dans la série du nord de l'Europe. La prévalence de maladies cœliaques chez les patients porteurs de cirrhose biliaire primitive était de 3,4%.
A l'inverse, 3,7% des patients atteints de maladie cœliaque ont présenté des anticorps anti mitochondriaux positifs.
Ces résultats suggèrent qu'un dépistage par dosage des anticorps anti endomysium chez les patients atteints de cirrhose biliaire primitive est justifié, et par dosage des anticorps anti mitochondriaux chez les patients cœliaques serait conseillé. [149]

b) Hépatite C

Le virus de l'hépatite C est à l'origine de manifestations auto immunes telles que la cryoglobulinémie mixte, le lichen plan et le syndrome de Sjögren.

Une étude portant sur 25 patients porteurs d'une hépatite C chronique a démontré que 72% d'entre eux étaient porteurs de marqueurs auto immuns. [150]

Une étude a porté sur la prévalence de la maladie cœliaque chez 259 adultes infectés par le VHC, par dosage des IgG et IgA antigliadine, des IgA anti endomysium et anti transglutaminase.
Les anticorps anti gliadine étaient présents chez 32% des malades infectés par le VHC. Pour autant, seuls 1,2% des malades avec hépatite C étaient porteur d'anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase tissulaire. Ces derniers présentaient des lésions duodénales de maladie cœliaque et étaient porteurs de l'antigène HLA-DQ2.

L'hépatite C étant beaucoup plus fréquente que les hépatopathies auto-immunes, c'est la maladie hépatique la plus fréquemment associée à la maladie cœliaque.
Au total, la prévalence de 1,2% de maladie cœliaque dans une population de malades infectés par le VHC établit un lien épidémiologique entre les deux affections et pourrait légitimer le dépistage de la maladie dans cette affection. [151]

c) Hépatopathies alcooliques

Une étude a évalué la perméabilité intestinale aux macromolécules de patients atteints d'une cirrhose alcoolique, en comparaison avec des patients atteints d'une cirrhose d'autre origine et de sujets sains.
La méthode du polyéthylène glycol a permis de détecter une augmentation significative de la perméabilité. De plus, les concentrations plasmatiques en endotoxines étaient 5 fois plus élevées que chez les sujets sains.
Ces données suggèrent que l'abus d'alcool altère la fonction de la barrière intestinale, contribuant par la même aux processus inflammatoires dans la pathologie hépatique alcoolique.[152]

Par ailleurs, des réactions autoimmunes sont fréquemment associées avec les pathologies hépatiques dues à l'alcool ; néanmoins, les mécanismes en cause sont encore largement méconnus.
De plus, les taux d'autoanticorps sont significativement plus élevés en cas de cirrhose ou fibrose alcoolique, que chez les alcooliques chroniques ne présentant pas de pathologie hépatique ou une simple stéatose.[153]

Une seconde étude confirme que les patients atteints de pathologies hépatiques induites par l'alcool produisent des anticorps contre différents types de protéines modifiées. Les titres observés étaient significativement plus élevés que chez les alcooliques chroniques sans pathologie hépatique, et que chez les sujets sains.[154]

III.2 Absence de liaison entre cirrhose et maladie cœliaque de l'adulte.

Les anticorps de la maladie cœliaque sont positifs sans lésion histologique associée.

2.1. Concernant les anticorps anti gliadine

Un titre élevé d'anticorps anti gliadine IgA et IgG est fréquemment retrouvé au cours des pathologies hépatiques chroniques, sans positivité associée des anticorps anti endomysium ou anti transglutaminase.

En 2003, une étude italienne portant sur les sérologies de 130 patients cœliaques a conclu, respectivement pour les IgA AGA et les IgG AGA à :

- une sensibilité de 66%
- une spécificité de 87% et 74%
- une valeur prédictive négative de 95% et 94%.[115]

Une étude portant sur la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C a utilisé comme groupe témoin des sujets ayant des hépatopathies autre qu'auto immune et des sujets avec pathologie gastro-intestinale.
Les anticorps anti gliadine étaient positifs chez 32% des malades infectés par le VHC, 38% des patients porteurs d'autres hépatopathies et 10% des patients sains. Pour autant, seuls 1,2% des malades avec VHC et aucun patient des autres groupes étaient porteurs d'anticorps anti endomysium ou anti transglutaminase tissulaire.
L'auteur suggère que la fréquence des malades avec anticorps anti gliadine positifs mais anti endomysium ou anti transglutaminase négatifs peut traduire une sensibilisation à la gliadine sans que la réaction auto immune n'ait été déclenchée. [151]

Une seconde étude a dosé les anticorps anti gliadine et anti endomysium chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques.
La fréquence d'une sérologie positive aux anticorps antigliadine IgA et IgG était augmentée dans tous les groupes, quelle que soit l'étiologie. La prévalence était d'environ 20%. Or aucun patient n'a présenté d'anticorps anti endomysium.
Les IgA anti gliadine sont retrouvés avec une fréquence plus élevée chez les patients avec hépatopathies chroniques et peuvent être le reflet d'une activation immunitaire non spécifique. [155]

En effet, la réaction humorale aboutissant à la production d'anticorps anti transglutaminase est uniquement locale et spécifique. Par contre, on retrouve dans le sang périphérique des malades cœliaques des lignées T sensibilisées à la gliadine. Donc la réaction humorale anti gliadine est centrale et périphérique. [139]

De plus, l'étude biochimique de la gliadine a révélé que la gliadine comporte un nombre élevé de peptides différents pouvant participer à l'induction des lésions toxiques. Il pourrait donc y avoir une dissociation entre la stimulation lymphocytaire et donc plasmocytaire, et les effets pathogènes proprement dits.

Les anticorps anti gliadine sont également rencontrés dans la néphropathie à IgA, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde juvénile, la thyroïdite auto immune et chez les personnes professionnellement en contact avec de grandes quantités de farine.

Des taux élevés en IgA et IgG ont été enregistrés chez 19 patients d'un groupe de 60 sujets porteurs d'affections immunologiques variées, sans symptôme de maladie cœliaque : dans les quatre cas d'hépatite chronique active, deux sur quatre cas d'hépatite chronique, quatre sur seize cas de polyarthrite rhumatoïde, tous les cas de polyarthrite rhumatoïde juvénile, sclérodermie, macroglobulinémie.
Cette émergence pourrait être attribuée à une réponse immunologique aux protéines alimentaires dans une situation pathologique, et elle semble non reliée à la maladie cœliaque. [156]

Des études récentes ont confirmé une concentration significativement plus élevée en anticorps anti gliadine, sans positivité associée des deux autres titres d'anticorps dans :
- le rhumatisme psoriasique[157].
- Les colites ulcérées [158]
- Le lupus érythémateux disséminé[159].

Aucune association de ces pathogènes avec la maladie cœliaque n'a évidemment été retenue, les auteurs concluant à des faux positifs.

2.2. Concernant les anticorps anti transglutaminase.

2.2.1 Concernant les tests ELISA utilisés

Le dosage des anticorps anti endomysiaux se fait par immunofluorescence.
Le dosage des anticorps anti transglutaminase se fait par méthode ELISA, soit en utilisant un antigène recombinant humain (h-Tg) soit en utilisant un antigène dérivé du cobaye, guinea pig (gp-Tg).

En 2002,dans une étude portant sur 207 patients présentant des signes cliniques de maladie cœliaque et ayant bénéficié d'une endoscopie, 24 ont montré une atrophie villositaire partielle ou totale à la biopsie. Les trois titres d'anticorps étaient positifs chez chacun de ces 24 patients. Mais, dans le groupe contrôle, 15 des 183 patients (8,2%) étaient positifs pour les tests utilisant gp-Tg soit une spécificité de 92%, et 6 des 183 patients étaient positifs pour les tests h-Tg soit une spécificité de 97%. Aucun n'était positif pour les anticorps anti endomysium, avec une spécificité de 100%.
La plupart des patients testés faux positifs pour les antitransglutaminases étaient porteurs d'une maladie de Crohn ou d'une hépatopathie chronique.[114]

En 2003, une seconde étude italienne a confirmé les proportions précédentes, avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100% pour les 2 tests. La spécificité était respectivement de 95% et 90% pour les tests utilisant h-Tg et gp-Tg ; la valeur prédictive positive de 71% et 58%.
Là aussi, la plupart des patients testés positifs étaient atteints d'une maladie de Crohn ou d'une pathologie hépatique chronique. [115]

Un groupe de 98 patients présentant une élévation chronique des transaminases a bénéficié d'un dépistage par dosage des anticorps antitransglutaminase selon les deux méthodes ELISA et antiendomysium par immunofluorescence. Les patients positifs pour l'un ou l'autre des titres d'anticorps se sont vus proposer une biopsie intestinale.
Les tests par gp-Tg étaient positifs chez 15 /98 des patients, soit 16%, alors que les antiendomysium étaient positifs chez seulement 2/98, soit 2%. La biopsie duodénale a confirmé le diagnostic de maladie cœliaque chez ces deux patients. Sept des patients gp-TgA+ et EmA- ont bénéficiés d'une biopsie qui s'est avérée normale.
Le dosage par méthode ELISA sur sérum humain recombinant n'a révélé aucun faux positif : seuls les deux patients EmA+ avec atrophie villositaire étaient positifs pour les TgA, alors que les autres étaient négatifs, y compris les faux positifs par transglutaminase tissulaire de cobaye. [160]

En conclusion, les patients avec élévation chronique des transaminases et hépatopathies chroniques présentent une fréquence accrue d'anticorps anti transglutaminase faux positifs dosés par la méthode ELISA utilisant la transglutaminase tissulaire de cobaye. Ces faux positifs sont partiellement corrigés par l'utilisation de la méthode ELISA sur sérum humain recombinant.
La présence de protéines hépatiques chez les patients porteurs de pathologies hépatiques chroniques semble induire ces faux positifs.

Une autre étude suggère que le taux important de faux positifs des tests ELISA serait attribuable à des impuretés dans la préparation de la transglutaminase tissulaire de cobaye.[161]

2.2.2 Concernant la cible des anticorps testés

La transglutaminase tissulaire est une enzyme ubiquitaire exprimée dans de nombreux tissus.
Des études ont démontré sa **sur expression dans des modèles expérimentaux de défaillance cardiaque, tissulaire et dégénérative**, mais aussi **lors de la fibrose hépatique.**

La spécificité des anticorps antitransglutaminase tissulaire a été testée dans une large série de patients séronégatifs pour les anticorps anti endomysium, et porteur d'une **défaillance cardiaque terminale.**
L'étude a porté de 288 patients et 60 donneurs de sang bénévoles sains. Aucun sujet ne présentait de signes cliniques de maladie cœliaque, ni de déficience en IgA. Les sérologies IgG et IgA anti transglutaminase ont été réalisées par les deux méthodes ELISA, utilisant comme substrat une transglutaminase humaine recombinante et une transglutaminase tissulaire de cobaye.
Les sérologies des donneurs de sang étaient toutes négatives.

Les IgA anti transglutaminase tissulaire ont été retrouvées chez 47,6 et 49,1% des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque terminale, respectivement par extrait de foie de cobaye et sérum humain recombinant. Les patients positifs aux IgA, l'étaient également aux IgG.
Par conséquent, des anticorps IgA et IgG anti transglutaminase tissulaire sont retrouvés dans de nombreux cas d'insuffisance cardiaque terminale, sans positivité des anticorps anti-endomysium, et leur présence est improbablement associée à une maladie cœliaque concomitante.[162]

Une seconde étude a cherché à évaluer la présence d'IgA anti transglutaminase chez des patients porteurs de pathologies inflammatoires et dégénératives, dans lesquelles les lésions tissulaires sont très éloignées de la muqueuse intestinale. L'étude a porté sur 68 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique et d'arthrose. Respectivement, dans les trois pathologies, les IgA anti transglutaminase ont été positifs à 33%, 42% et 11%, et donc significativement plus élevés que dans le groupe contrôle. Par contre, aucun patient n'a présenté d'anticorps anti endomysium.
Cette étude suggère que les IgA anti transglutaminase soient liées au évènements généraux de lésion tissulaire.[163]

On a également retrouvé des IgA anti transglutaminase chez les patients atteints de maladie de Crohn et de colite ulcérative [115]. Là aussi, les taux d'anticorps anti endomysium étaient négatifs.
Une étude portant particulièrement sur la sensibilité et la spécificité des anticorps anti transglutaminase ne détaille pas la méthode ELISA utilisée. La sensibilité du test était de 90%. La spécificité était de 76%, avec des faux-positifs en grandes proportions en cas de pathologies inflammatoires intestinales (15%), de pathologie hépatique chronique (36%) et de diabète (22%).[116]

Les auteurs suggèrent que la production d'anticorps anti transglutaminase soit attribuable à la libération de transglutaminase tissulaire dans la matrice extra tissulaire des tissus lésés. Il ne semble pas y avoir de rapport avec la composante auto immune de la maladie cœliaque. [164]

Pour confirmer cette thèse, une autre étude a démontré la présence d'IgA anti transglutaminase chez des patients porteurs de lymphome non Hodgkinien, sans positivité des anticorps anti endomysium.[164, 115]

Au niveau hépatique, des études récentes évoquent la **participation de la transglutaminase tissulaire dans les processus de fibrose hépatique.**

La transglutaminase tissulaire détectée par immuno histiochimie, Western Blot et par mesure de son activité enzymatique, est significativement plus abondante en cas de fibrose hépathique que dans un foie sain. Elle assure deux fonctions : elle catalyse les lésions protéiques, qui peuvent aboutir à l'apoptose ou à la stabilisation de la matrice extra cellulaire, et elle peut se comporter en protéine G. L'activité de stabilisation du collagène extra cellulaire est assurée par inter action avec l'ostéonectine, et semble la plus importante lors des stades précoces inflammatoires de la fibrose hépatique[142].

Une seconde équipe a confirmé l'augmentation de l'activité de la transglutaminase tissulaire sur un modèle animal de fibrose hépatique, puis en cas d'ostéopathie humaine [144].

De plus, il semble que la cytokine inflammatoire TNF alpha influe sur l'expression de la transglutaminase tissulaire, induisant de ce fait une augmentation des liaisons protéiques extracellulaires. En cas d'inflammation, le TNF alpha augmente. Cette étude conclue en un rôle important de la transglutaminase tissulaire, relayée par le TNF alpha, dans les processus de fibrose hépatiques.

Il est donc possible que les anticorps IgA anti transglutaminase tissulaire dosés chez les patients cirrhotiques soient dirigés contre la transglutaminase tissulaire « hépatique », sans rapport avec la composante auto immune de la MC.
L'ensemble de ces études confirme l'hypothèse selon laquelle la transglutaminase tissulaire n'est pas le seul antigène pour les anticorps anti endomysium, et que des recherches complémentaires sont nécessaires en ce sens.

2.3. Concernant les anticorps anti endomysium

2.3.1 Concernant les tests utilisés

Les anticorps IgA anti endomysium sont détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes à congélation d'œsophage de singe ou de cordon ombilical humain. Ils sont dirigés contre l'endomysium, tissu conjonctif entourant les fibres des muscles lisses. Ils sont le marqueur le plus sensible et le plus spécifique pour le dépistage de la maladie coeliaque, mais sont sujets aux variations liées à une lecture pouvant être subjective des techniques d'immunofluorescence.

De nombreuses études prospectives ont comparé les tests de détection des anticorps anti endomysiaux et anti transglutaminase dans le diagnostic de la maladie cœliaque.
En 2002, une étude italienne basée sur les sérologies de 207 patients suspects de maladie cœliaque a conclu à une sensibilité et une spécificité de 100% pour les EmA, avec une valeur prédictive positive et négative de 100% [114].
En 2003, une seconde étude italienne portant sur 130 patients a confirmé ces données. [115]
De même, une comparaison entre les tests ELISA de détection des anticorps anti transglutaminase tissulaire et la détection des anticorps anti endomysium par immunofluorescence, concluait à une sensibilité et une spécificité de 100% de ces derniers [116].

Une étude australienne de 2002 suggère que la sensibilité et la spécificité des IgA anti endomysium sont sur-estimés du fait d'un biais de recrutement : les patients seraient initialement recrutés sur des critères cliniques de maladie cœliaque. Si les patients sont recrutés selon leur statut sérologique aux autres anticorps de la maladie cœliaque, leur taux d'anticorps anti endomysium sera élevé. Enfin, de nombreuses études portent sur des cas pédiatriques, or les enfants ont une propension plus élevée que les adultes à la production d'anticorps de la maladie cœliaque [112].

Une étude prospective de 10 années a conclu à une sensibilité de 82% des IgA anti endomysiaux. Il n'y avait aucun cas de déficience en IgA. De plus, 5 cas ont été identifié de faux positifs aux anticorps anti endomysiaux avec biopsie duodénale normale.

Ceci suggère qu'une positivité des anticorps ne signifie pas obligatoirement maladie cœliaque clinique [166].

Une étude irlandaise retrouve une sensibilité de 87% chez les adultes. Ce taux légèrement plus élevé peut s'expliquer par la susceptibilité génétique de la population [167].

Un travail écossais similaire conclue à une sensibilité de 87% des IgA anti endomysiaux [168].

L'utilisation de coupes d'œsophage de singe est éthiquement discutable pour un dépistage de masse des anticorps anti endomysium. Une autre source d'antigène anti endomysium est le cordon ombilical humain.
Les études comparatives des deux méthodes ont conclu à une sensibilité et une spécificité identiques, aussi bien en pédiatrie [169] que chez les adultes [153].

En 1994, une étude australienne évaluait une corrélation de 100% entre l'atrophie villositaire histologique et la détection des anticorps anti endomysium sur cordon ombilical humain, mais uniquement de 90% sur coupe d'œsophage de singe. Ladinser et al. suggéraient que l'accessibilité et la sensibilité de cette méthode étaient une avancée vers un meilleur diagnostic de la maladie cœliaque [170].

2.3.2 Autres hypothèses proposées

Il existe donc un nombre non négligeable, mais largement sous représenté dans les études, de patients cœliaques avec anticorps anti endomysium négatifs [118].
Rostami et son équipe ont suggéré que ces faux négatifs soient dus à des lésions histologiques moins importantes. Les anticorps endomysium ne sont pas indispensables aux lésions intestinales [171].
D'autres travaux n'ont pas mis en évidence de différence significative histologique entre les deux groupes : la hauteur des villosités intestinale était réduite respectivement de 15% et 14% chez les patients à sérologie positive et négative, en comparaison au témoin [166].

A l'inverse, il semble que certains patients présentent une sérologie anti endomysium transitoirement positive, sans aucun signe clinique ou histologique de maladie cœliaque, et ce dans le cadre d'une maladie auto immune.[172]
En 2001, les anticorps de la maladie cœliaque ont été testés chez 410 sujets atteints de DID ou de thyroïdites auto-immunes avec dysthyroïdie. Dans les 2 groupes, 9,5% avaient au moins 1 anticorps positif [173].

Un groupe de 11 patients à haut risque de maladie cœliaque dont la sérologie anti endomysium était positive mais la biopsie négative, a été suivi pendant 4 ans. Six patients ont été rebiopsiés entre 1 et 4 ans. Trois présentaient une atrophie de la muqueuse, un présentait une infiltration lymphocytaire intra épithéliale et 2 une muqueuse normale.
La conclusion de l'étude était que les patients avec anticorps anti endomysium et biopsie duodénale normale devaient rester sous étroite surveillance, afin de dépister rapidement une maladie cœliaque latente.[119]

L'étude MONICA de Belfast a mis en évidence des groupes de patients présentant une sérologie de la maladie cœliaque transitoirement positive ou positive de façon persistante, sans atrophie villositaire au cours des trois années de surveillance de l'étude.
Ces patients ont bénéficié d'un test d'absorption intestinale au lactulose-mannitol, et glucose comme agent osmotique. La concentration urinaire des saccharides était mesurée par méthode enzymatique.
Les sujets avec sérologie positive transitoire ou persistante ne présentaient pas de différence significative d'absorption intestinale par rapport aux sujets contrôle de l'étude MONICA. La conclusion de l'article est que ces patients ne présentaient probablement pas une maladie cœliaque latente. [11]

Une étude américaine a recherché une corrélation entre la stéatose hépatique non alcoolique et la maladie cœliaque, par le dosage des anticorps anti endomysiaux. Uniquement un patient sur 47 présentait une sérologie positive, ne mettant en évidence aucun lien statistique entre les deux pathologies.[174]
Ces résultats sont infrmés par les travaux de Jacobson et al. qui établissent une prévalence de 28% de stéatose macrovacuolaire à la biopsie hépatique de malades coeliaques [202].

III.3 Conclusion

La maladie coeliaque peut s'accompagner de multiples manifestations extra-intestinales ; l'atteinte hépatique en est une des plus fréquente. L'association de la maladie coeliaque à certaines hépatopathies chroniques, telles la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite auto immune, est clairement établie.

Par ailleurs, la maladie coeliaque s'accompagne dans 20% à 53% d'une cytolyse chronique, qui peut régresser après instauration du régime sans gluten. Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés :

- une atteinte hépatique secondaire à la malnutrition [191], mais 75% environ des patients n'ont aucun symptôme digestif
- une pullulation microbienne [192], exclue généralement par les taux normaux de vitamine B12 et d'acide folique
- une atteinte hépatique secondaire à l'augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'arrivée dans le foie de toxines ou d'antigènes, via la circulation portale [193]
- enfin, l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale pourrait jouer un rôle [194].

Dans 85% des cas, l'histologie hépatique montre des anomalies non spécifiques, stéatose modérée ou infiltrat inflammatoire modéré non spécifique [190].

Un lien entre maladie coeliaque et pathologie hépatique est donc communément reconnu.

Les données de la littérature sont plus circonspectes concernant une liaison entre cirrhose et maladie coeliaque.

Une hypothèse communément admise suggère que l'augmentation de la perméabilité intestinale soit le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux réponses immunitaires contre le gluten alimentaire. Les modifications de la perméabilité intestinale au cours de la cirrhose ont été largement étudiées, en raison de leur implication possible dans la péritonite spontanée, complication redoutée et redoutable. La majorité des études indique qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale, probablement due à une altération ultrastructurale de la muqueuse duodénale, peut être médiée par le stress oxydatif. Un certain degré d'inflammation intestinale a également été mis en évidence.
Par ailleurs, des études récentes évoquent la participation de la transglutaminase tissulaire dans les processus de fibrose hépatique.
De plus, il semble que la cytokine inflammatoire TNF alpha, de part son influence sur l'expression de la transglutaminase tissulaire, potentialiserait les stades précoces, inflammatoires, de la fibrose hépatique.

La gliadine, ayant traversé la barrière muqueuse, serait présentée à la transglutaminase de la matrice sous épithéliale, elle même potentialisée par l'inflammation locale. Elle n'aurait alors pas subi la dégradation lysosomiale intracellulaire du passage transcellulaire, permettant une conversion en fractions peptidiques non immunogéniques.

L'augmentation de la perméabilité intestinale dans la cirrhose, avec ou sans lésions d'hypertension portale pourrait être à l'origine des processus immunogéniques décrits, avec sensibilisation à la gliadine, induisant ou non les lésions pathogéniques auto immunes associées.

IV. Présentation de l'étude de 1995

Une étude a été menée dans le service d'Hépato Gastro Entérologie, en 1995, afin d'évaluer la prévalence des anticorps anti-gliadine et des anticorps anti-endomysium chez les patients atteints de pathologies gastro-duodénales.

Pendant l'étude, qui s'est déroulée du 1er juillet au 31 décembre 1995, 207 patients ont été hospitalisés dans le service pour une cirrhose ou un alcoolisme chronique.
La recherche d'anticorps anti-gliadine et anti-endomysium était positive chez 21 de ces 207 patients, soit environ 10%.

Parmi ces 21 patients,
- 13 présentaient une cirrhose éthylique
- 1 une cirrhose post virale C
- 5 un alcoolisme chronique sans cirrhose
- 1 une pancréatite chronique éthylique
- 1 une pancréatite aiguë éthylique.

Donc, tous présentaient une intoxication éthylique, sauf un.

Parmi ces 21 patients, on relève :
- 18 hommes et 3 femmes
- 1 patient de 20 à 30 ans
- 3 patients de 40 à 50 ans
- 11 patients de 50 à 60 ans
- 5 patients de 60 à 70 ans
- 1 patient de plus de 70 ans.

Parmi ces 21 patients, actuellement :
- 7 sont décédés
- 1 est porteur d'un néoplasme du larynx
- 1 est porteur d'un lymphome
- 1 a été transplanté hépatique.

Présentation individuelle de ces 21 patients :

1) KOZ... Emilien 68 ans
   Motif d'hospitalisation : Cirrhose décompensée
   Décédé

2) FED... Michel 64 ans
   Motif d'hospitalisation : Alcoolisme chronique
   Hépatomégalie homogène
   Absence d'ascite
   Lésions d'hypertension portale
   Hypertransaminasémie modérée, bloc béta-gamma
   Carcinome épidermoïde différencié mature invasif du palais

3) WAL... Marcel 57 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Hépatomégalie hétérogène
Ascite, splénomégalie, voies de dérivations portosystémiques
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma

4) TRE... Michel 56 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Foie de taille normale, hétérogène sur cirrhose macronodulaire avec stéatose macrovacuolaire, hépatosidérose et importante cholestase
Ascite, splénomégalie, voies de dérivations porto systémiques
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma
Histologie : villosités de hauteur inégale, oedémateuses, infiltrées d'assez nombreux leucocytes. Le rapport entre hauteur des cryptes et des villosités varie entre ¼ et 1. Le nombre des cellules calciformes est augmenté. Il s'agit d'une duodénite chronique modérée avec atrophie légère, grade I plutôt que grade II.
Deux nodules hépatiques, probables hépatocarcinomes.

5) TAV...Maria 58 ans
Motif d'hospitalisation : Alcoolisme chronique

6) LIE... Robert 57 ans
Motif d'hospitalisation : Alcoolisme chronique
Hépatomégalie homogène
Absence d'ascite
Voies de dérivations porto systémiques
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma

7) MEZ... Marcel 67 ans
Motif d'hospitalisation : Alcoolisme chronique

8) MEL... Erika 53 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose post-virale C
Hépatomégalie hétérogène sur cirrhose modérément active
Absence d'ascite
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie importante, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma
Auto immunité négative
Transplantée hépatique

9) PAC... César 57 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose décompensée

10) CHA... Michel 52 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Hépatomégalie hétérogène
Ascite
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma

11) BOL... Raymond 56 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Absence d'ascite
Voies de dérivations porto systémiques
Absence de lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie modérée

12) FAT... Albert 44 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Absence d'ascite
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma

13) BES... Ferdinand 52 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique
Hépatomégalie
Absence d'ascite
Splénomégalie
Lésions d'hypertension portale
Insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma

14) WEB... Fabienne 23 ans
Motif d'hospitalisation : Pancréatite aiguë alcoolique
Hépatomégalie homogène sur hépatite chronique avec activité minime, sans fibrose
Ascite
Pas de lésion d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, insuffisance hépatocellulaire, bloc béta-gamma
Histologie : les villosités sont de hauteur normale avec rapport entre hauteur des cryptes et des villosités d'environ ¼. Les cellules absorbantes sont normales. Le nombre des cellules calciformes n'est pas augmenté. Le chorion oedémateux contient des leucocytes. Il s'agit d'un grade I de la classification de Marche.
Absence d'auto immunité.
Xylosémie à 2 heures normale.

15) FLOR... Eric 42 ans
Motif d'hospitalisation : Pancréatite chronique alcoolique
Hépatomégalie homogène
Absence d'ascite
Absence de lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie importante, bloc béta-gamma

16) ZEN... Czyslaw 67 ans
Motif d'hospitalisation : Alcoolisme chronique
Décédé

17) MOR... Egidio 75 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Décédé

18) BIA... Ferdinand 65 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Décédé

19) BAU... Jean 58 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique décompensée
Décédé

20) GAS... Michel 58 ans
Motif d'hospitalisation : Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose éthylique
Décédé

21) FER... Domigos 43 ans
Motif d'hospitalisation : Cirrhose éthylique
Hépatomégalie homogène
Ascite
Lésions d'hypertension portale
Hypertransaminasémie, bloc béta-gamma

Seuls deux patients ont pu bénéficier d'une biopsie duodénale, qui n'a mis en évidence aucune atrophie villositaire significative.

Une seule patiente s'est soumise au test du D-xylose, qui n'a mis en évidence aucune augmentation de la perméabilité intestinale.

Les 11 autres patients n'ont pas répondu à la convocation qui leur a été adressée, et n'ont pas bénéficié d'examens complémentaires.

La positivité des anticorps anti endomysium n'a donc pu être explorée, ni son éventuel lien avec une maladie cœliaque infra clinique.
La question reste donc posée : existe-t'il un lien entre cirrhose et maladie cœliaque, mis en évidence par la sérologie ? ou s'agit'il de faux positifs, du fait du test utilisé, d'une interaction immunologique, sans qu'un lien avec la maladie cœliaque soit établi ?

V Présentation de l'étude prospective

Une étude menée par le Laboratoire de Biologie et le Service d'Hépato Gastro Entérologie des Hopitaux de Thionville, a mis en évidence une prévalence élevée (10/100) d'anticorps antigliadine et d'anticorps antiendomysium chez les patients cirrhotiques ou éthyliques chroniques. La présence ou l'absence de ces anticorps permet ainsi de distinguer deux populations de patients cirrhotiques.

Notre travail a deux objectifs :

1) étudier la signification des anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium chez le patient cirrhotique

2) rechercher quels sont les facteurs susceptibles d'influencer l'apparition des anticorps antiendomysium chez les patients atteints de cirrhose

Pour atteindre chacun de ces objectifs, une étude prospective est envisagée dans une population de patients hospitalisés en Hépato Gastro Entérologie et présentant une cirrhose hépatique dont le diagnostic, non invasif, aura été établi selon les critères cliniques, biologiques et endoscopiques, éventuellement confirmé par la biopsie hépatique.

V.1 Justification de l'étude

La maladie cœliaque est une entéropathie définie chez l'adulte par :

- un syndrome de malabsorption complet ou dissocié

- une lésion histologique caractéristique, mais non spécifique : atrophie villositaire totale ou partielle du duodéno-jéjunum, mais pouvant toucher l'ensemble de l'intestin grêle

- une amélioration clinique et histologique après une exclusion alimentaire du gluten. L'ancien critère de rechute histologique à la réintroduction du gluten est actuellement abandonné par les gastroentérologues d'adultes et est limité à de très rares indications pédiatriques.

La MC se conçoit comme une hypersensibilité digestive avec une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten, survenant chez un **sujet génétiquement prédisposé.**
En effet, la MC est associée avec une fréquence anormalement élevée, à certains antigènes du complexe HLA de classe 2, aux haplotypes DR3-DQ2 ou DR7-DQ2. Au cours d'enquêtes familiales, des anomalies de l'intestin grêle sont retrouvées chez 8 à 12 % des parents au premier degré.

Le **mécanisme physiopathologique** de la maladie cœliaque serait l'activation des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale secondaire à la présentation, par un hétérodimère HLA-DQ particulier, d'un peptide de la gliadine avec une évolution en 2 phases :
- une phase latente de sensibilisation au gluten : à expression clinique atypique ou silencieuse dont le dénominateur histologique serait une simple augmentation des lymphocytes T intra-épithéliaux,
- une phase ouverte correspondant à la forme classique de la MC où les lésions intestinales seraient déclenchées par des facteurs environnementaux intercurrents accroissant la perméabilité épithéliale tel un déficit nutritionnel ou une infection intestinale.

La **prévalence** des formes symptomatiques de la MC est comprise entre 13/100.000 en Hollande et 95/100.000 en Suède exception faite de l'Irlande où elle atteint 330/100.000. En France, une étude épidémiologique récente réalisée dans le département de la Somme fait état d'une incidence annuelle de 1,3/100.000 pendant la période 1989 à 1995. Ce chiffre est probablement sous estimé car les formes symptomatiques représentent la partie visible d'un iceberg dont la partie immergée réalisée par les formes latentes serait la plus importante.
Ainsi, le dépistage par la recherche d'anticorps anti-gliadine ou endomysium de type Ig A a permis de retrouver des prévalences proches de 330/100.000 en Europe du nord et de 400/100.000 aux États-Unis, chez des donneurs de sang.
Le ratio femme-homme de la MC de l'adulte est de 2 mais a tendance à diminuer parallèlement à l'augmentation du taux de détection des formes infra-cliniques de la maladie.

A la lumière des phénomènes pathogéniques connus dans la maladie cœliaque, notre étude a pour but d'étudier la signification des anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et antigliadine chez les patients cirrhotiques, et les facteurs pouvant déterminer leur apparition.
Dans ce but, nous étudierons en quelles mesures la perméabilité intestinale peut être modifiées par la cirrhose ou l'hypertension portale, potentialisant ainsi la présentation du peptide de la gliadine au niveau de la muqueuse.

V.2 Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** est d'essayer de déterminer si la présence d'anticorps antiendomysium, antitransglutaminase et antigliadine chez les patients cirrhotiques ont la signification d'une maladie cœliaque latente, ou s'il s'agit d'une positivité sérique sans atrophie villositaire associée.

En ce qui concerne la première proposition, les données de la littérature montrent qu'il existe des dissociations entre les sérologies et l'histologie duodénale.

Le **second objectif** est de tenter d'expliquer cette dissociation. Notre hypothèse de départ serait une augmentation de la perméabilité intestinale chez le patient cirrhotique avec ou sans hypertension portale, ayant pour conséquence une potentialisation de la présentation antigénique du peptide gliadine au niveau de la muqueuse.

Pour analyser ces différentes théories, les **points suivants seront étudiés** :

1) Recherche d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants

2) Histologie de la muqueuse duodénale par prise en charge endoscopique

3) Etude de la perméabilité intestinale par test au D-xylose, si la recherche d'anticorps est positive

4) Recherche de signes d'hypertension portale par endoscopie, échographie avec Doppler

5) Evaluation de la sévérité de la cirrhose par le score de Child Pugh, de son étiologie

6) Etude en microscopie électronique des prélèvements correspondant aux patients cirrhotiques dont les anticorps seraient positifs avec une histologie duodénale normale

L'analyse statistique des résultats observés devrait permettre :

1) de préciser si la prévalence d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants positifs est plus élevée dans certaines cirrhoses, avec ou sans hypertension portale

2) d'évaluer si cette positivité traduit ou non l'existence de troubles de l'absorption intestinale par atteinte entérocytaire

3) de mettre en évidence une modification de la perméabilité intestinale dans certaines cirrhoses, avec ou sans hypertension portale

4) d'évoquer l'influence de la modification de la perméabilité intestinale dans l'apparition de ces anticorps.

V.3 Etapes de l'étude, variables mesurées et méthodes de mesures

3.1 La population étudiée

La population étudiée est représentée par des patients adressés consécutivement en hépatogastroentérologie

- pour alcoolisme ou hépatopathie induite par l'alcool
- pour hépatites virales B ou C

3.1.1 Critères de diagnostic de cirrhose

Le diagnostic de cirrhose est posé sur des

- indices de suspicion à l'interrogatoire
- critères cliniques : hépatomégalie, fermeté du foie, ascite, angiome stellaire, ictère, encéphalopathie hépatique
- critères biologiques : hyaluronate > 60 µg/l, TP < 85 %, hypoalbuminémie, bloc béta gamma
- critères échographiques : foie +/- augmenté de volume, non homogène, ascite
- +/- ponction biopsie hépatique

a) indice de suspicion :

Un interrogatoire minutieux porte sur des antécédents de

- consommation excessive d'alcool, actuelle ou passée
- transfusion sanguine
- utilisation de drogues injectables, actuelle ou passée
- tatouage, piercing
- multiples partenaires sexuels

b) clinique :

La clinique recherche des signes :

- hépatomégalie ou atrophie ou rate hypertrophiés
- manifestations de l'insuffisance hépatocellulaire : ictère, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs, hippocratisme digital, foetor hepaticus, hypogonadisme, astérixis
- manifestations de l'hypertension portale : ascite, splénomégalie, circulation veineuse collatérale de type portocave
- ictère, ascite et encéphalopathie hépatique sont des signes de décompensation de la cirrhose

c) notion de marqueurs :

On distingue des marqueurs sanguins directs et indirects.

- les marqueurs sanguins directs sont :

- hyaluronate : < 60 µg/l permet d'exclure une cirrhose ou fibrose extensive avec une précision diagnostique de 99 et 93%. Les valeurs prédictives positives et négatives pour une valeur seuil de 100µg/l sont de 73 et 94%.

- Laminine, collagène de type IV : taux sériques élevés chez le cirrhotique et corrélation entre ces marqueurs et les scores histopathologiques ; bon reflet de l'évolution après traitement
- PIIIP : bon marqueur de fibrogénèse.

L'acide hyaluronique est actuellement accessible en pratique clinique par dosage radio immunologique. Ces marqueurs ne sont pas spécifiques du foie, ne sont pas suffisamment sensibles pour remplacer l'histologie dans le diagnostic initial des lésions [175] .

- les marqueurs sanguins indirects sont :

- allongement du **TP** non corrigé par vit K IV : à lui seul très bonne performance diagnostique de cirrhose (86% pour une valeur seuil de 85%), allongement du facteur V
- transaminases sériques ne reflètent pas la gravité de l'atteinte fonctionnelle
- PAL habituellement élevées mais ne traduisent pas le dysfonctionnement hépatique
- GGT normales ou augmentées
- **bilirubine** sérique normale ou s'élève
- élévation polyclonale des immunoglobulines portant surtout sur les Ig A et **bloc béta-gamma**
- **albumine** chute
- anémie normochrome normocytaire, parfois macrocytaire (folates), ou microcytaire (Fer)
- diminution plaquettes et leucocytes par hypersplénisme

Le **Fibrotest** et l'**Actitest** sont proposés par le laboratoire Biopredictive [204]. Le Fibrotest permet d'estimer le degré de fibrose (cicatrices) et l'Actitest le degré d'activité (nécrose et inflammation). Ils sont présentés comme des alternatives non agressives à la biopsie du foie chez les sujets contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC). Ces deux combinaisons de marqueurs permettent de proposer en première ligne, une prise de sang et de ne réserver la biopsie du foie qu'en deuxième intention si nécessaire.
Depuis la publication du premier travail incluant 323 sujets, plusieurs travaux ont confirmé et validé la valeur diagnostique de ces deux combinaisons (Fibrotest et Actitest) comme alternative à la biopsie du foie. Ces travaux ont inclus plus de 4.000 cas[205].
Il a été combiné des marqueurs simples, robustes, facilement dosables et automatisables. Une première phase prospective a permis l'identification et la combinaison optimale des marqueurs puis une deuxième phase a permis la première validation. Parmi une quinzaine de marqueurs, 6 ont été sélectionnés.
L'index de fibrose (FibroTest) combine le dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose, (Alpha 2 Macroglobuline, Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, Bilirubine Totale, Gamma Glutamyl Transpeptidase) avec un ajustement selon l'âge et le sexe de la personne. L'index d'activité (ActiTest) combine les mêmes marqueurs avec le dosage de la transaminase ALAT.
La valeur diagnostique de cet index serait supérieure à celle de l'acide hyaluronique [206]. Les auteurs d'une autre étude concluaient que le FibroTest ne pouvait pas prédire avec suffisamment d'exactitude la présence ou l'absence d'une fibrose significative (F2-F4) et donc ne pouvait pas être utilisé pour réduire les indications de la biopsie hépatique [207].
Le coefficient de variation lié à l'interprétation est de l'ordre de 5%. La démarche de transférabilité des résultats entre différentes laboratoires est actuellement en cours.

d) échographie abdominale :

Les critères échographiques retenus sont :

- foie +/- augmenté de volume, bosselé, non homogène
- échogénicité normale ou augmentée
- signes en rapport avec une hypertension portale
- paroi vésiculaire épaissie en cas d'ascite
- splénomégalie

e) Endoscopie :

On recherche des varices oesophagiennes ou une gastropathie d'hypertension portale

f) Biopsie hépatique :

Elle est indispensable pour un diagnostic de certitude ; l'examen histologique reconnaît habituellement les lésions caractéristiques, mais il peut être pris en défaut (25% de faux négatifs en moyenne ; taux réduit par la voie transjugulaire). [208]
Une question actuelle est de savoir si les moyens non invasifs peuvent réellement supplanter la ponction biopsie hépatique pour le diagnostic de la cirrhose.
D'après un prélèvement, on peut considérer la cirrhose comme :

- certaine en présence d'un nodule régénératif entouré de fibrose
- probable en présence d'au moins deux de ces critères : fragmentation du spécimen, fibrose entourant la plus grande partie du fragment, distorsion du réseau de réticuline, signes de régénération ;
- possible en présence d'une architecture remaniée ou d'une fibrose intralobulaire.

Le grade se définit par :

- le degré de la nécrose péri portale
- la rupture de lame bordante
- le degré de la fibrose cicatricielle et la formation des ponts fibreux entre les espaces portes
- le degré de la dégénérescence hépatocytaire
- le degré de la réaction inflammatoire des espaces portes

Le stade se différencie en :

- 0 = aucune fibrose
- 1 = fibrose légère
- 2 = fibrose modérée
- 3 = fibrose sévère sans signe de cirrhose
- 4 = cirrhose

Le score **METAVIR** se définit selon le tableau suivant :

	Nécrose lobulaire		
Score A	absente 0	modérée 1	sévère 2
Nécrose			
Absente 0	A0	A1	A2
Minime 1	A1	A1	A2
Modérée 2	A2	A2	A3
Sévère 3	A3	A3	A3
Score F			
Absence de fibrose portale	F0		
Fibrose portale stellaire sans septa	F1		
Fibrose portale avec rares septa	F2		
Nombreux septa sans cirrhose	F3		
Cirrhose	F4		

Le score de **Knodell** se définit selon le tableau ci dessous :

Tableau d'activité histologique (grade)		
Critères anatomo-pathologiques	Grade	Score
1- Nécrose péri portale, nécrose parcellaire, avec ou sans ponts fibreux	Pas de grade	0
	Nécrose péri portale légère	1
	modérée	3
	sévère	4
	Modérée avec ponts fibreux	5
	Sévère avec ponts fibreux	6
	Nécrose multi lobulaire	10
2- Nécrose des cellules hépatocytaires	Absente	0
	Légère	1
	Modérée	3
	marquée	4
3- Réaction inflammatoire des espaces portes	Absente	0
	Légère	1
	Modérée	3
	marquée	4
4- Fibrose	Absente	0
	Dépassant espaces portes	1
	Ponts fibreux	3
	cirrhose	4
Score maximal	22	

g) Classification de Child Pugh :

Une fois la cirrhose prouvée, sa gravité peut être estimée par le score de Child Pugh

score	Bilirubine (ml/l)	Albumine (g/l)	TP (%)	encéphalopathie	ascite
1	<2	>35	>45	0	0
2	2-3	28-35	35-45	Modérée	Modérée
3	>3	<28	<28	Sévère	Sévère

Score de Child Pugh: A : 5-6
B : 7-9
C : >9

3.1.2 Critères diagnostic d'hypertension portale :

Des lésions d'hypertension portale sont recherchées sur des

- critères cliniques : circulation collatérale abdominale, splénomégalie, ascite
- critères endoscopiques : varices oesophagiennes, gastropathie d'hypertension portale
- critères échographiques : splénomégalie, dilatation du tronc porte, voies de dérivation porto systémiques
- par écho doppler : modification de flux dans le système porte, débitmétrie portale.

a) L'endoscopie digestive supérieure

Elle vise à dépister :

- les varices oesophagiennes et cardio tubérositaires, ou ectopiques ;
- des lésions de gastropathie congestive
- des érosions gastro duodénales
- des ectasies vasculaires antrales.

b) L'échographie

Les critères retenus sont :

- augmentation de calibre du tronc porte : > 13 mm = sensibilité de 42%
  > 15 mm = spécificité élevée mais sensibilité faible
- absence de variation du calibre des veines splanchniques à l'inspiration profonde : sensibilité de 42 % à 80 %

- existence de voies de dérivation porto systémiques : sensibilité de 83%, spécificité de 100%
  - veines para ombilicales : signe indirect de perméabilité de la branche portale gauche
  - voies de dérivations coronaires stomachiques : alimentent les varices oesophagiennes
  - veines splénorénales
  - anastomoses intra- ou transhépatiques, transpéritonéales, veines mésentericocaves supérieures ou inférieures, varices ectopiques

  Dans une population de cirrhotiques, le gradient porto-sushépatique mesuré par cathétérisme rétrograde est significativement plus élevé lorsqu'il existe au moins 3 territoires de voies de dérivation.
- dilatation des veines cystiques
- splénomégalie : retrouvée dans 62 % des cas
- épaississement de la paroi vésiculaire
- ascite
- artériolisation hépatique : diamètre de l'artère hépatique > 6 mm avec branches segmentaires intra hépatiques plus larges et tortueuses

c) Le doppler pulsé et doppler couleur

Les critères retenus sont :

- des critères qualitatifs :
  - modifications de flux dans le système porte, flux en va et vient, instable, hépatopète ou hépatofuge
  - inversion de la veine coronaire stomachique, splénique, mésentérique supérieure
  - veines hépatiques
  - artère hépatique
- des critères quantitatifs :
  - débitmétrie portale : fiabilité et reproductibilité discutées
  - vitesse moyenne artérielle, index de résistance > 0.78
  - débit artériel
  - augmentation du flux de la veine splénique

Le doppler couleur permet de repérer facilement les zones où le Doppler pulsé sera optimal ; le diagnostic de thrombose portale a une sensibilité de 89% et une spécificité de 92%

3.2 Les paramètres mesurés

Les paramètres mesurés sont :

- anticorps antiendomysium Ig A
- anticorps antigliadine Ig A et Ig G
- anticorps antitransglutaminase Ig A
- test au D xylose
- étude histologique de la muqueuse duodénale
- étude en microscopie électronique de certains prélèvements

3.3 Lieu des analyses

Le lieu des analyses sera :

- Laboratoire de biologie METZ-THIONVILLE

- Anticorps anti endomysium (EmA)
- Anticorps anti gliadine (AGA)
- Test au D xylose

- Laboratoire Mérieux LYON

- Anticorps anti transglutaminase (TgA)

- Laboratoire d'histologie NANCY

- étude histologique des prélèvements
- étude en microscopie électronique

3.4 Méthodes utilisées

Les **méthodes utilisées** sont :

- anticorps antiendomysium Ig A (EmA) :

- méthode d'immunofluorescence sur lame, à l'aide de coupes de cordon ombilical

- anticorps antigliadine Ig A et Ig G (AGA IgA ou IgG)

- technique employée : Pharmacia UNICAP
- méthode d'immunofluorescence avec révélation par le couple béta galactosidase- méthylombelliferylphosphate

- anticorps antitransglutaminase Ig A (TgA)

- méthode ELISA sur sérum humain recombinant par mesure d'une densité optique

- test au D xylose

- cette exploration, déjà ancienne, reste un des piliers de l'exploration fonctionnelle intestinale. Elle reflète la surface et la perméabilité muqueuse.
- Le test consiste en l'ingestion, par le sujet à jeun, de 25g de D-xylose dans 250ml d'eau. La xylosémie mesurée à 2h est normalement supérieure ou égale à 250 mg/l (1,66 mmol/l). La xylosurie des 5heure est supérieure à 4 grammes chez le sujet normal.
- la xylosémie à 2 heures après ingestion du sucre suffit à donner d'excellents résultats et évite l'écueil du recueil incomplet des urines qui compromet la validité de la xylosurie des 5 heures [104].
- l'analyse se fait par réaction colorimétrique à la bromoaniline en milieu acide

- ce test non invasif de reconnaissance d'une malabsorption par entéropathie proximale a une sensibilité de 92% et une spécificité de 98% [176].
- en cas d'insuffisance rénale, la xylosurie peut être diminuée et l'interprétation ne repose que sur la xylosémie. De même, la xylosurie peut être diminuée en cas d'ascite, d'hypertension portale ou après prise d'aspirine, d'indométhacine ou de néomycine [177].

V .4 Stratégie d'analyse des données

1. Détermination du **groupe de patients cirrhotiques**

2. Recherche d'EMA, AGA IgA et IgG, TGT

3. Distinction de deux groupes, selon que les patients présentent ou non des anticorps positifs :

- **groupe n°1 : Cirrhose, anticorps positifs**
- **groupe n°2 : cirrhose, anticorps négatifs**

4. Comparaison dans les deux groupes des paramètres pouvant expliquer cette distinction :

- recherche de lésions d'hypertension portale
- étude de l'absorption intestinale par un test au D xylose

5. Confirmation histologique d'une atteinte de la muqueuse duodénale des patients du groupe n° 1

- **groupe n°1A : cirrhose, anticorps positifs, atrophie villositaire**
- **groupe n°1B : cirrhose, anticorps positifs, absence d'atrophie villositaire**

6. Etude en microscopie électronique des prélèvements correspondant aux patients présentant une discordance entre la sérologie et l'histologie duodénale, du groupe n°1B

7. Recherche et comparaison dans les trois groupes des facteurs pouvant influencer l'apparition des anticorps étudiés

V.5 Résultats

Une étude préliminaire a été menée dans le service d'Hépatogastroentérologie du 1er octobre au 30 mars 2003. Douze patients ont été hospitalisés dans le service pour bilan ou complications de cirrhose de diverses étiologies.

Parmi ces douze patients,

- 11 présentaient une cirrhose éthylique
- 1 une cirrhose d'origine mixte
- 1 une cirrhose post virale C

Donc tous présentaient une intoxication éthylique, sauf un.

Parmi ces douze patients, on relève :

- 7 hommes et 5 femmes
- 3 patients de 40 à 50 ans
- 2 patients de 50 à 60 ans
- 4 patients de 60 à 70 ans
- 3 patients de plus de 70 ans

Présentation individuelle de ces 21 patients :

1) PEZ... Michel 61 ans
   Cirrhose éthylique
   Hépatomégalie homogène
   Ascite, splénomégalie, circulation collatérale abdominale, ictère
   Gastropathie hypertensive
   Score de Child Pugh: C14
   Anticorps anti gliadine IgA négatifs
   Anticorps anti endomysium négatifs
   Anticorps anti transglutaminase négatifs
   Biopsie duodénale : non réalisée, TP 36%

2) LE P... Marcel 56 ans
   Cirrhose éthylique
   Hépatomégalie
   Ascite, splénomégalie, circulation collatérale abdominale
   Varices oesophagiennes, gastropathie hypertensive
   Score de Child Pugh: B9
   Anticorps anti gliadine IgA positifs : 174
   Anticorps anti endomysium négatifs
   Anticorps anti transglutaminase positifs : 56
   Biopsie duodénale : duodénite chronique

3) SUL… Jean 65 ans
Cirrhose éthylique
Foie hétérogène, sans hépatomégalie
Ascite, dilatation du système portal
Varices oesophagiennes
Score de Child Pugh: B9
Anticorps anti gliadine IgA positifs : 68
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : duodénite subaiguë, oedémateuse et congestive à tendance érosive

4) MAN… Martine 46 ans
Cirrhose éthylique
Hépatomégalie homogène
Splénomégalie
Gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh : A6
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : duodénite chronique

5) FOUR… Milouda 62 ans
Cirrhose post hépatite C
Splénomégalie
Varices oesophagiennes, gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh : A6
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs

6) HEI… Danielle 44 ans
Cirrhose éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Ascite, splénomégalie, circulation collatérale abdominale, ictère
Gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh : C12
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : non réalisée, TP 25%

7) PIE... Marcel 78 ans
Cirrhose éthylique
Hépatomégalie avec dysmorphie hépatique
Ascite, splénomégalie
Pas de gastroscopie
Score de Child Pugh : C12
Anticorps anti gliadine IgA positifs : 21
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : non réalisée

8) FOU... Jean 74 ans
Cirrhose éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Ascite, splénomégalie, circulation collatérale abdominale, angiome stellaire
Varices oesophagiennes, gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh : C12
Anticorps anti gliadine IgA positifs
Anticorps anti endomysium positifs : 10
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : non réalisée, rupture varices oesophagiennes, muqueuse gastrique saignant au contact

9) KOC... Marie 67 ans
Cirrhose éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Ictère
Pas de signes endoscopiques d'hypertension portale
Absence de lésions d'hypertension portale
Score de Child Pugh : C11
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs

10) SAN... Jean Marie 49 ans
Cirrhose post hépatite C et éthylique
Hépatomégalie hétérogène
Circulation collatérale abdominale
Pas de signes endoscopiques d'hypertension portale
Score de Child Pugh : C11
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : absence d'atrophie villositaire

11) MOR… Gisèle 59 ans
Cirrhose alcoolique
Hépatomégalie
Ictère
Varices oesophagiennes, gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh: B7
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : duodénite chronique

12) NOE… Guy 71ans
Cirrhose alcoolique
Hépatomégalie hétérogène
Varices œsophagiennes, gastropathie hypertensive
Score de Child Pugh : B9
Anticorps anti gliadine IgA négatifs
Anticorps anti endomysium négatifs
Anticorps anti transglutaminase négatifs
Biopsie duodénale : duodénite chronique

Parmi ces douze patients, 10 présentaient des lésions d'hypertension portale.

Concernant les sérologies :
- 8 ont présenté une sérologie négative pour les anticorps de la maladie coeliaque
- 2 des anticorps anti-gliadine IgA positifs
- 1 était positif pour les anticorps anti-gliadine IgA et les anticorps anti-transglutaminase
- 1 était positif pour les anticorps anti-gliadine IgA et les anticorps anti- endomysium.

Le patient présentant une sérologie positive pour les anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase a bénéficié d'une biopsie intestinale, qui n'a mis en évidence aucune atrophie villositaire. Le diagnostic de maladie cœliaque associée a donc été récusé.

La pathologie évolutive du patient présentant une sérologie à la limite du positif pour les anticorps anti endomysium a contre indiqué la pratique d'une biopsie.

V.6 Discussion

6.1 Concernant le nombre de patients recrutés.

L'étude de 1995 a porté sur le recrutement de patients atteints de pathologies gastro-duodénales, hospitalisés dans le service pour une cirrhose ou un alcoolisme chronique.
En 2003, les patients inclus dans l'étude présentaient tous un cirrhose diagnostiquée cliniquement, échographiquement et éventuellement confirmée par la biopsie hépatique.
Par conséquent, le nombre de patients inclus est plus faible.

Pour que l'étude puisse déboucher sur des résultats statistiquement significatifs, le recrutement aurait dû être de :

-180 patients dans le groupe 2, cirrhose-EMA négatifs
- 20 patients dans le groupe 1, cirrhose-EMA positifs

compte tenu de la prévalence de la maladie cœliaque et de la prévalence estimée par l'étude de 1995 des EMA chez les cirrhotiques.

6.2 Concernant les méthodes de dosage des anticorps.

En 1995, les dosages d'anticorps anti endomysium étaient traités au laboratoire de Nancy. En 2003, le laboratoire de Metz assure le traitement des prélèvements.
Dans les deux cas, la technique est une immunofluorescence directe sur cordon ombilical humain. Cette technique est certes soumise aux aléas d'une lecture subjective.

Concernant les anticorps anti-transglutaminase, le laboratoire Mérieux de Lyon est doté d'une méthode ELISA utilisant comme substrat une transglutaminase humaine recombinante, limitant ainsi le nombre de faux positifs en cas d'hépatopathie chronique.

6.3 Concernant le test au D xylose.

Les tests de perméabilité intestinale sont utilisés pour dépister un panel de pathologies de l'intestin grêle. Plusieurs molécules ont été utilisées pour évaluer la perméabilité intestinale, comprenant des monosaccharides, disaccharides, 51 Cr-EDTA et polyéthylèneglycol.

Comme plusieurs facteurs peuvent influencer les tests de perméabilité intestinale, l'utilisation de deux molécules, le lactulose et le mannitol par exemple, et l'expression des résultats sous forme de ratios, minimise l'effet de ces facteurs exogènes.
La perméabilité intestinale est augmentée dans la maladie cœliaque non traitée, avec une sensibilité du test au lactulose-mannitol d'environ 96%.

L'absorption du lactulose par voie cellulaire est considérablement augmentée du fait d'une augmentation des fuites intestinales ; par contre, l'absorption du mannitol par voie transcellulaire est diminuée secondairement à une réduction de la surface absorbante par atrophie villositaire. [178]

Les combinaisons possibles sont :
- Lactulose/ D xylose [179] à forte dose 10/5, à faible dose 2/1 [180]
- cellobiose/ mannitol [181]
- lactulose/ L-rhamnose [129]
- 3-O-Méthyl D-Glucose/ L-rhamnose [182]

Rendre la solution hyperosmolaire a également été proposé afin d'améliorer la sensibilité du test dans la détection de la maladie cœliaque, par adjonction de glucose.

Les saccharides sont mesurés dans l'urine des 5 heures, par chromatographie ou par analyse enzymatique.
Récemment, la mesure des taux sériques de ces molécules a été proposée, ce qui pourrait être intéressant en pédiatrie en particulier. [129]
Des tests in vitro ont été proposés afin de mesurer l'augmentation de perméabilité de la muqueuse intestinale des patients cœliaques, mais ils ne peuvent remplacer les tests in-vivo. [180]

Un article hollandais de 1997 considérait le test au D xylose obsolète, au profit du lactulose/mannitol [183].

Mais le test d'absorption au D-xylose est une méthode simple et économique de dépistage des malabsorptions intestinale. Ce test non invasif de reconnaissance d'une malabsorption par entéropathie proximale a une sensibilité de 92% et une spécificité de 98% [176].
La méthode optimale de mesure de l'absorption du D-xylose (serum versus urine) est incertaine.

Selon un premier article, la xylosémie à 2 heures après ingestion du sucre suffit à donner d'excellents résultats et évite l'écueil du recueil incomplet des urines qui compromet la validité de la xylosurie des 5 heures [104].
De plus, en cas d'insuffisance rénale, la xylosurie peut être diminuée et l'interprétation ne repose que sur la xylosémie. De même, la xylosurie peut être diminuée en cas d'ascite, d'hypertension portale ou après prise d'aspirine, d'indométhacine ou de néomycine [177].

Une étude américaine propose un dosage de la xylosémie à 1 heure et à 3 heures, permettant de détecter 90% des patients présentant une malabsorption, soit une sensibilité de 90% et une spécificité de 95%. A 1 heure, une xylosémie inférieure à 20 mg/dl était considérée comme anormale ; à 3 heures, une xylosémie inférieure à 22.5 mg/dl était anormale. [184]
Il existe une bonne corrélation entre la xylosémie et l'histologie. [185]

A l'inverse, une étude israélienne suggère, quant à elle, un meilleur reflet de la perméabilité intestinale par la xylosurie des 5 heures. [186]

6.4 Comment expliquer la forte prévalence d'anticorps anti gliadine IgA ?

Un titre élevé d'anticorps anti gliadine IgA et IgG est fréquemment retrouvé au cours des pathologies hépatiques chroniques, sans positivité associée des anticorps anti endomysium ou anti transglutaminase.

Une étude a dosé les anticorps anti gliadine et anti endomysium chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques.
La fréquence d'une sérologie positive aux anticorps antigliadine IgA et IgG était augmentée dans tous les groupes, quelle que soit l'étiologie. La prévalence était d'environ 20%. Or aucun patient n'a présenté d'anticorps anti endomysium.
Les IgA anti gliadine sont retrouvés avec une fréquence plus élevée chez les patients avec hépatopathies chronique et peuvent être le reflet d'une activation immunitaire non spécifique. [155]

Une étude portant sur la prévalence de la maladie cœliaque chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C a utilisé comme groupe témoin des sujets ayant des hépatopathies autre qu'auto immune et des sujets avec pathologie gastro-intestinale.
Les anticorps anti gliadine étaient positifs chez 32% des malades infectés par le VHC, 38% des patients porteurs d'autres hépatopathies et 10% des patients sains. Pour autant, seuls 1,2% des malades avec VHC et aucun patient des autres groupes étaient porteurs d'anticorps anti endomysium ou anti transglutaminase tissulaire.
L'auteur suggère que la fréquence des malades avec anticorps anti gliadine positifs mais anti endomysium ou anti TG négatifs peut traduire une sensibilisation à la gliadine sans que la réaction auto immune n'ait été déclenchée. [151]

6.5 Concernant le cas présentant une sérologie anti gliadine et anti transglutaminase positive

La méthode de dosage des anticorps étant une méthode ELISA utilisant comme substrat une transglutaminase humaine recombinante, le biais lié au dosage à l'aide de foie de cobaye est éliminé.
En effet, les patients avec élévation chronique des transaminases et hépatopathies chroniques présentent une fréquence accrue d'anticorps anti transglutaminase faux positifs dosés par la méthode ELISA utilisant la transglutaminase tissulaire de cobaye.
La présence de protéines hépatiques chez les patients porteurs de pathologies hépatiques chroniques semble induire ces faux positifs.

La transglutaminase tissulaire est une enzyme ubiquitaire exprimée dans de nombreux tissus.
Une étude a porté particulièrement sur la sensibilité et la spécificité des anticorps anti transglutaminase. La sensibilité du test était de 90%. La spécificité était de 76%, avec des faux-positifs en grandes proportions en cas de pathologies inflammatoires intestinales (15%), de pathologie hépatique chronique (36%) et de diabète (22%).[116]

Des études ont démontré sa sur expression lors de la fibrose hépatique, mais aussi dans des modèles expérimentaux de défaillance cardiaque.
Des anticorps IgA et IgG anti transglutaminase tissulaire sont retrouvés dans de nombreux cas d'insuffisance cardiaque terminale, sans positivité des anticorps anti-endomysium, et leur présence est improbablement associée à une maladie coeliaque concomitante. [162]
Les auteurs suggèrent que la production d'anticorps anti transglutaminase est attribuable à la libération de transglutaminase tissulaire dans la matrice extra tissulaire des tissus lésés. Il ne semble pas y avoir de rapport avec la composante auto immune de la maladie coeliaque. [164]

Pour confirmer cette thèse, une autre étude a démontré la présence d'IgA anti TG chez des patients porteurs de lymphome non Hodgkinien, sans positivité des anticorps anti endomysium.[164, 115]

Au niveau hépatique, des études récentes évoquent la participation de la transglutaminase tissulaire dans les processus de fibrose hépatique. Il est donc possible que les anticorps IgA anti transglutaminase tissulaire dosés chez les patients cirrhotiques soient dirigés contre la transglutaminase tissulaire « hépatique », sans rapport avec la composante auto immune de la maladie coeliaque.

L'ensemble de ces études confirme l'hypothèse selon laquelle la transglutaminase tissulaire n'est pas le seul antigène pour les anticorps anti endomysium, et que des recherches complémentaires sont nécessaires en ce sens

6.6 Pourquoi ne pas avoir retrouvé la prévalence des anticorps anti endomysium de l'étude de 1995?

Le premier biais consiste, évidemment, en l'insuffisance de recrutement.

La seconde hypothèse repose sur la modification des lieux d'analyse et de traitement des prélèvements. La mesure des anticorps anti endomysium reposant sur une lecture subjective d'immunofluorescence indirecte, on peut évoquer un biais de technique de dosage.

6.7 Concernant la perméabilité intestinale

Les modifications de la perméabilité intestinale au cours de la cirrhose ont été largement étudiées, en raison de leur implication possible dans la péritonite spontanée, complication redoutée et redoutable.
La majorité des études indiquent qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale chez le patient cirrhotique.

L'augmentation de la perméabilité intestinale serait le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux lésions de la maladie cœliaque. La gliadine, ayant traversée la barrière muqueuse, serait présentée à la transglutaminase de la matrice sous épithéliale, elle-même potentialisée par l'inflammation locale. Elle n'aurait alors pas subi la dégradation lysosomiale intracellulaire du passage transcellulaire, permettant une conversion en fractions peptidiques non immunogéniques.
La production d'anticorps anti transglutaminase étant une production locale, on peut imaginer la secrétions d'anticorps sans phénomène immun de la maladie coeliaque associé.

VI Conclusion

L'étude de 1995 avait mis en évidence une prévalence élevée d'anticorps anti-gliadine et d'anticorps anti-endomysium chez une population de patients cirrhotiques ou éthyliques chroniques, de l'ordre de 10%.
Parmi les 21 patients présentant une sérologie des anticorps de la maladie coeliaque positive, tous présentaient une intoxication éthylique, sauf un ; tous présentaient des lésions d'hypertension portale, sauf trois.

Les données de la littérature suggèrent un lien possible entre la maladie coeliaque et les hépatopathies, du fait d'une prévalence élevée des hypertransaminasémies et des anomalies hépatiques chez les patients coeliaques. La maladie coeliaque s'accompagne dans 20% à 53% des cas d'une cytolyse chronique.
Certaines études suggèrent une réversibilité de ces lésions sous régime sans gluten.

Une hypothèse communément admise suggère que l'augmentation de la perméabilité intestinale soit le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux réponses immunitaires contre le gluten alimentaire.
La gliadine, ayant traversé la barrière muqueuse, serait présentée à la transglutaminase de la matrice sous épithéliale, elle même potentialisée par l'inflammation locale. Elle n'aurait alors pas subi la dégradation lysosomiale intracellulaire du passage transcellulaire, permettant une conversion en fractions peptidiques non immunogéniques.

Les modifications de la perméabilité intestinale au cours de la cirrhose, avec ou sans lésions d'hypertension portale ont été largement étudiées de fait de leur possible implication dans les péritonites spontanées. La majorité des études indique qu'il existe une augmentation de la perméabilité intestinale, probablement due à une altération ultrastructurale de la muqueuse duodénale, peut être médiée par le stress oxydatif.
Le degré d'hypertension portale semble corrélé significativement à la perméabilité intestinale.
Un certain degré d'inflammation intestinale a également été mis en évidence.

Par ailleurs, des études récentes évoquent la participation de la transglutaminase tissulaire dans les processus de fibrose hépatique.
De plus, il semble que la cytokine inflammatoire TNF alpha, de part son influence sur l'expression de la transglutaminase tissulaire, potentialiserait les stades précoces, inflammatoires, de la fibrose hépatique.
Cette piste enzymatique permettrait d'expliquer la forte prévalence de cytolyse dans la maladie coeliaque.

Les hépatopathies auto immune, l'hépatite C sont reconnues comme fréquemment associées à la maladie coeliaque.
Concernant les hépatopathies alcooliques, il semble que l'abus d'alcool altère la fonction de la barrière intestinale, contribuant par la même aux processus inflammatoires dans la pathologie hépatique alcoolique. De plus, les patients atteints de pathologies hépatiques induites par l'alcool produisent des titres significativement plus élevés d'auto anticorps ou d'anticorps contre différents types de protéines modifiées.

Notre étude prospective n'a pas confirmé les résultats précédemment mis en évidence.

Une prévalence significativement plus élevée d'anticorps IgA anti gliadine a été retrouvée chez les malades cirrhotiques. La sensibilité du test est d'environ 66%, sa spécificité varie entre 74 et 87%. Les données bibliographiques confirment une augmentation de la fréquence d'une sérologie aux anticorps anti gliadine chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques, sans maladie coeliaque avérée associée et sans portage associé d'anticorps anti endomysium. Les anticorps anti gliadine pourraient être le reflet d'une activation immunitaire non spécifique ou la traduction d'une sensibilisation à la gliadine sans que la réaction auto immune n'ait été déclenchée.

Concernant la positivité des anticorps anti transglutaminase sans atrophie villositaire associée, la sensibilité du test est de 90%, sa spécificité de 76%. On note des faux positifs en grandes proportions en cas de pathologies hépatiques chroniques (36%).
L'expression de la transglutaminase tissulaire étant augmentée en cas de pathologie hépatique inflammatoire, il est concevable que la positivité sérique des anticorps anti transglutaminase soit en rapport avec ce processus, que l'on peut rapprocher des fibroses cardiaques terminales, des évènements généraux de lésions tissulaires où l'on retrouve une augmentation des IgA anti transglutaminase.

Concernant les anticorps anti endomysium, la sensibilité varie entre 82% et 100% ; la spécificité entre 90 et 100%. La littérature est contradictoire dans ce cadre : certains travaux suggèrent une maladie coeliaque latente, l'étude MONICA de Belfast écarte cette hypothèse, une autre étude évoque une sérologie transitoirement positive.
De nombreux travaux suggèrent que la transglutaminase tissulaire n'est pas le seul antigène pour les anticorps anti endomysiaux, et que des recherches complémentaires sont nécessaires en ce sens.

Aucune des biopsies intestinales réalisée n'a mis en évidence d'atrophie villositaire, écartant à priori un lien possible entre la pathologie cirrhotique et la maladie coeliaque.

Les anticorps anti gliadine, anti transglutaminase et anti endomysium chez le patient cirrhotique n'auraient donc pas la signification d'une maladie coeliaque.
L'augmentation de la perméabilité intestinale dans la cirrhose, avec ou sans lésions d'hypertension portale pourrait être à l'origine des processus immunogéniques décrits, avec sensibilisation à la gliadine, sans lésions pathogéniques auto immunes associées.

En conclusion, cette étude préliminaire ouvre le pas à une étude plus approfondie des éventuelles anomalies de la perméabilité intestinale chez le patient cirrhotique, explorées de préférence par une méthode au lactulose-mannitol, sur un échantillon plus vaste.

BIBLIOGRAPHIE

1) Furon R. Manuel de préhistoire générale.1958, Payor, Paris
2) Luigi Greco. From the Neolithic Revolution to the Gluten Intolerance : Benefits and Problems Associated to the Cultivation of Wheat.1995 (http://www.enabling.org/ia/celiac/cul-wht.html)
3) James S. Steward. History of the Coeliac Condition. (http://osiris.sunderland.ac.uk/~cs0rel/hist.htm)
4) Dicke WK, Weijers NA, van der Kamer JH. Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deliterious effect in cases of coeliac disease. Acta Paedeiatr 1953; 42: 34-42.
5) Van der Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituent of wheat in connection whith their action on patients with coeliac disease? Acta Paediatr 1953; 42:223-231.
6) Paulley JW, Fairweather FA, Leemin A. Postgatrectomy steatorrhea and patchy jejunal atrophy. Lancet 1957; 1:406-407.
7) Paul J Ciclitra. AGA Technical review on celiac sprue. Gastroenterology 2001 May ; 120(6)
8) Luigi Greco. Why so many intolerant to gluten ? 1995. http//:www.Celiac.com
9) Jansen TLT, Mulder CJJ, Karssen PHZ, Wagenaar CGJ. Epidemiological survey of the Dutch coeliac disease society : an update 1992. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993;5:73-8.
10) Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W.Adult coeliac disease whithin a defined geografic aera in Sweden. A study of prevalence and associated disease. Scand J Gastroenterol 1988;23:1000-4
11) . Mulotte M, Egan-Mitchell B, Mc Carthy CF, Mc Nicholl B. Incidence of coeliac disease in the West of Ireland. Br Med J1973;1:703-5
12) Gianpaolo de Filippo, Angelo Campanozzi.Le diagnostic de la maladie coeliaque. Médecine thérapeutique/Pédiatrie 2001 ; 4(1) :41-5
13) Catassi C, Ratsch IM, Fabriani E, Rossini M, Bordicchira F, Candela F. Celiac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet 1994 ;343 :200-3
14) Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an envolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51
15) Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. Gastroenterology 1998;115:211-6
16) Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J, Hammed A, Magaz G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA :high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. Scand J Gastroenterol 1998 May; 33(5):494-8
17) Trevisiol C, Not T, Ventura A and al. Screening for celiac disease in healthy blood donors at two immuno-transfusion centers in north-east Italy. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:584-6
18) McMillan SA; Watson RP; McCrum EE; Evans AE . Factors associated with serum antibodies to reticulin, endomysium, and gliadin in an adult population. Gut 1996;39(1):43-7
19) Herzog D, et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescent of eastern Switzerland. Swiss Med Wkly 2002; 132: 43-8
20) JF Colombel, Y Bouhnik, K Vahedi, C Matuchansky.Nouveautés dans la maladie coeliaque de l'adulte. Clinique des maladies de l'Appareil Digestif et de la nutrition, Hopital Huriez, CHU Lille.
21) http : // www.maladiecoeliaque.com

22) Grillo R., Petronzelli F., Mora B., Bonamico M., Mazzilli .Search for coeliac disease susceptibility loci on 7q11.23 candidate region : absence of association with the ELN17 microsatellite marker. M.C. 2000. Hum Hered 50 : 180-183.
23) Mantzaris GJ, Karagiannis JA, Priddle JD, Jewell DP.Cellular hypersensivity to a synthetis dodecapeptide derived from human adenovirus 12 which resembles a sequence of A-gliadin in patients whith celiac disease. Gut. 1990; 31(6):668-73
24) Mantzaris GJ M, Priddle JD, Jewell DP. T lymphocyte responses to a synthetic peptide from the human intestinal adenovirus 12 in coeliac disease. J Clin Lab Immunol. 1990; 31(2):75-9.
25) Howdle PD, Blair Zajdel ME, Smart CJ, Trajdosiewicz LK, Blair GE, Losowsky MS. Lack of a serologic response to an E1B protein of adenovirus 12 in coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1989;24(3): 282-6
26) Vesy CJ, Greenson JK, Papp AC, Snyder PJ, Qualman SJ, Prior TW. Evaluation of coeliac disease biopsies for adenovirus 12 DNA using a multiplex plymerase chain reation. Mod Pathol .1993 Jan;6(1):61-4.
27) Howdle PD.The adenovirus 12 hypothesis. Bailliere's Clin Gastroenterol 1995;9:209-10.
28) Carter MJ, Willcoks MM, Mitchison HC, Record CO, Madley CR. Is a persistent adenovirus infection involved in coeliac disease? Gut.1989 Nov; 30(11):1563-7.
29) Mahon J, Blair GE, Wood GM, Scott BB, Losowsky MS, Howdle PD. Is persistent adenovirus 12 infection involved in celiac disease? A search for viral DNA using the polymerase chain reaction. GUT.1991 Oct; 32(10):1114-6.
30) Luigi Greco, Paolo Ciccarelli. Ethiopathogénie de la maladie coeliaque : Rôle de l'allaitement maternel. 1994. In:Santé et sciences humaines, ed. Alimentation, génétique et santé de l'enfant, sous la direction de Jehan-François Desjeux et Mahmoud Touhami : 105-114.
31) Auricchio S, Follo D, De Ritis G, et al.Does breast fiding protect against the developpement of clinical symptoms of celiac desease in children ? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2(3): 428-33.
32) Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutrutional risk factors in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:395-399.
33) Breast feeding longer could prevent celiac disease. Am J Clin Nutr 2002; 75:914-921
34) Greco L, Mayer M, Grimaldi M, Follo D, De Ritis G, Auricchio S. The effect of early feeding o the onset of symptoms in celiac desease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985; 4:52-55
35) Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. Pediatr Res 1998; 435-41.
36) Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasisni A, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease? Lancet 2000, 358:1518-9.
37) Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten d risk of autoimmune disorders in celiac patients. Gastroenterology 1999; 117:303-10.
38) Ellis A. Coeliac disease: previous family studies. 1981 In: McConnel RB, ed. The genetics of coeliac disease. Lancaster, England: MTP, pp 197-200
39) Polanco I., et al. Gluten sensitive enteropathy in Spain : genetic and environmental factors. 1981. In McConnell RB, ed. The genetics of coeliac disease. Lancaster, England: MTP, 211-231

40) Romino R, et al. First population-based twin study in coeliac disease. 2000. Gut: sous presse.
41) Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J.Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby E.. J Exp Med 1989; 169 : 345-350.
42) Spurkland A., et al. Susceptibility to develop celiac disease is primarily associated with HLA-DQ alleles. Hum Immunol 1990; 29 : 157-165.
43) Clerget-Darpoux F., et al. High risk genotypes for coeliac disease C R Acad Sci Paris Life Sci 1994; 317 : 931-936.
44) Spurkland A., Sollid L.M., Polanco I., Vartdal F., Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7 Hum Immunol 1992; 35 : 188-192.
45) Clot F., et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to celiac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. Immunogenetics1999; 49 : 800-807.
46) Lie B.A., et al. A gene telomeric of the HLA class I region is involved in predisposition to both type 1 diabetes and coeliac disease. Tissue Antigens 1999; 54 : 16
47) Djilali-Saiah I., Caillat-Zucman S., Schmitz J., Chaves-Vieira M.L., Bach JF. Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA class II genes in celiac disease. Human Immunology 1996; 40 : 8-16.
48) Powis S.H., et al. TAP1 and TAP2 polymorphism in coeliac disease. Immunogenetics 1993; 38 : 345-350.
49) Djilali-Saiah I., et al. Absence of primary association between DM gene polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus or celiac disease.Human Immunology 1996 ;49 : 22-27.
50) De la Concha E.G., et al. Celiac disease and TNF promoter polymorphisms . Hum Immunol 2000; 61 : 513-517.
51) Nistico L., et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Hum Mol Genet 1996; 5 : 1075-1080.
52) Roschmann E., Wienker T.F., Gerok W., Volk B.A. T-cell receptor variable genes and genetic susceptibility to celiac disease: an association and linkage study. Gastroenterology 1993; 105 : 1790-1796.
53) Bouguerra F., et al.. Eur . Susceptibility to celiac disease in Tunisian children and GM immunoglobulin allotypes. J Immunogenet 1999; 26 : 293-297.
54) Clot F., et al.. Study of two ectopeptidases in the susceptibility to coeliac disease. Two newly identified polymorphisms of dipeptidylpeptidase IV. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30 : 464-466.
55) Grillo R., Petronzelli F., Mora B., Bonamico M., Mazzilli M.C.. Hum Search for coeliac disease susceptibility loci on 7q11.23 candidate region : absence of association with the ELN17 microsatellite marker. Hered 2000; 50 : 180-183.
56) Zhong F., et al.. Nat An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. Genet 1996; 14 : 329-333.
57) Babron M.C., Truy F., Eichenbaum-Voline S., Clerget-Darpoux F.. Genet Behavior of the maximum likelihood score when many affected sibpairs are issued from a few untyped parents. Epidemiol 1997; 14 : 518, A4.
58) Houlston R.S., et al.. Hum Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. Mol Genet 1997; 6 : 1335-1339.
59) Greco L., et al .Genome search in coeliac disease. Am J Hum Genet 1998; 62 : 669-675.

60) Greco L., et al.. Ann Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian celiac disease families. Hum Genet 2001; 65: 35-41.
61) Rioux J.D., et al .Genome-wide search for susceptibility loci in coeliac disease. Am J Hum Genet 1998; 63 : A306, abstract 1769.
62) . Liu J., et al. A genome-wide mapping on celiac disease in 60 Finnish families. Ninth international symposium on coeliac disease. 2000. August 10-13, USA.
63) Susi M., Holopainen P., Mustalahti K., Maki M., Partanen J. Candidate gene region 15q26 and genetic susceptibility to coeliac disease in Finnish families. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 372-374
64) Denef JF. Université Catholique de Louvain. www.md.ucl.ac.be/isto/intro.html
65) Wheater, Burkitt, Daniels 1988 ;In: Histologie Fonctionnelle.MEDSI/McGRAW-HILL éd., 217-222
66) Cerf M. De la villosité à la microvillosité. Hépato-Gastro 1995 ; 2(3) : 273-81
67) Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In : Pathologie du grêle. Progrés en Hépato-Gastroentérologie, doin éditeurs-paris.
68) Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensivity. Baillere's Clin Gastroenterol 1995;9;273-93.
69) Marsh MN. Gluten, Majorhistocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiomogic approach to the spectrum of gluten sensivity ("celiac sprue"). Gastroenterology 1992; 102:330-54.
70) Colombel JF, Torpier G, Janin A, Cortot A, Capron M Activated eosinophils in adult celiac disease: evidence for a local release of major basic protein.. Gut 1992; 33: 1190-4.
71) Cellier C. Maladie coeliaque de l'adulte . Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25:502-504.
72) Kouroche Vahedi, Yoram Bouhnik, Claude Matuchansky. Maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25:485-494.
73) Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Schmerling DM, Visakorpi JL. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Arch Dis Child 1990; 65:909-911.
74) Ciclitira PJ. AGA Technical review on celiac sprue. Gastroenterology May 2001; vol 120; nb 6
75) Van der Kamer, J., Weijers, H. and Dicke, W Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituent of wheat in connection whith their action on patients with coeliac disease?. Acta Paediatr Scand 1953. 42: 223-231.
76) Wieser, H .Relation between gliadin structure and coeliac toxicity. Acta Paediatr Suppl 1996;412:3-9
77) Halstensen, T. S., Brantzaeg, P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. Eur J Immunol 1993;23(2):505-10
78) Kontakou, M., Przemioslo, R., Sturgess, R., Limb, G., Ellis, H., Day, P. and Ciclitira, P .Cytokine mRNA expression in the mucosa of treated coeliac patients after wheat peptide challenge. Gut 1995;37(1):52-7
79) Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E. and Schuppan, D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997;3(7):797-801
80) Molberg, O., Mcadam, S., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L., Fugger, L., Scott, H., Noren, O., Roepstorff, P., Lundin, K., Sjostrom, H. and

Sollid, L. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med 1998;4(6):713-7 .

81) Lundin, K., Gjertsen, H., Scott, H., Sollid, L. and Thorsby, E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. Hum Immunol 1994; 41(1):24-7

82) Van de Wal, Y., Kooy, Y., van Veelen, P., Pena, S., Mearin, L., Molberg, O., Lundin, K., Sollid, L., Mutis, T., Benckhuijsen, W., Drijfhout, J. and Koning. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(17):10050-4

83) Franco, A., Appella, E., Kagnoff, M., Chowers, Y., Sakagushi, K., Grey, H. and Sette. Peripheral T cell response to A-gliadin in celiac disease: differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-transformed B cells and fibroblasts. Clin Immunol Immunopathol 1994 ;71(1):75-81

84) Sjostrom, H., Lundin, K., Molberg, O., Korner, R., McAdam, S., Anthonsen, D., Quarsten, H., Noren, O., Roepstorff, P., Thorsby, E. and Sollid, L. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. Scand J Immunol 1998 ;48(2):111-5 .

85) Van de Wal, Y., Kooy, Y., van Veelen, P., Pena, S., Mearin, L., Papadopoulos, G. and Koning, F .Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. J Immunol 1998;161(4):1585-8

86) Nilsen, E., Lundin, K., Krajci, P., Sollid, L. and Brantzaeg, P. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma. Gut 1995;37(6):766-76

87) Przemioslo, R., Lundin, K., Sollid, L., Nelufer, J. and Ciclitira, P. Histological changes in small bowel mucosa induced by gliadin sensitive T lymphocytes can be blocked by anti-interferon gamma antibody. Gut 1995;36(6):874-9

88) Guy-Grand, D., Disanto, J. P., Henchoz, P., Malassis-Seris, M. and Vassalli, P. Small bowel enteropathy: role of intraepithelial lymphocytes and of cytokines (IL-12, IFN-gamma, TNF) in the induction of epithelial cell death and renewal . Eur J Immunol 1998;28(2):730-44

89) Monteleone, G., MacDonald, T., Wathen, N., Pallone, F. and Pender, S. Enhancing Lamina propria Th1 cell responses with interleukin 12 produces severe tissue injury. Gastroenterology 1999;117(5):1069-77

90) Jensen, K., Sollid, L. M., Scott, H., Paulsen, G., Kett, K., Thorsby, E. and Lundin, K. E. A. Gliadin-specific T cell responses in peripheral blood of healthy individuals involve T cells restricted by the coeliac disease associated DQ2 heterodimer. Scand J Immunol 1995;42(1):166-70

91) Cuenod, B., Brousse, N., Goulet, O., De Potter, S., Mougenot, J., Ricour, C., Guy-Grand, D. and Cerf-Bensussan, N. Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistological criteria. Gastroenterology 1990;99(4):1037-43

92) Maiuri, L., Auricchio, S., Coletta, S., De Marco, G., Picarelli, A., Di Tola, M., Quaratino, S. and Londei, M. Blockage of T-cell costimulation inhibits T-cell action in celiac disease. Gastroenterology 1998;115(3):564-72

93) Marsh, M. N. Studies of intestinal lymphoid tissue. III. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue. Gastroenterology 1980;79(3):481-92

94) Kutlu, T., Brousse, N., Rambaud, C., Le Deist, F., Schmitz, J. and Cerf-Bensussan, N. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma

delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. Gut 1993;34(2):208-14

95) Holm, K., Maki, M., Savilahti, E., Lipsanen, V., Laippala, P. and Koskimies, S. Intraepithelial gamma delta T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. Lancet 1992;339(8808):1500-3

96) Iltanen, S., Holm, K., Ashorn, M., Ruuska, T., Laippala, P. and Mäki, M. Changing jejunal gamma delta T cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease. Clin Exp Immunol 1999;117(1):51-5

97) Bauer, S., Groh, V., Wu, J., Steinle, A., Phillips, J., LL, L. and Spies, T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. Science 1999;285(5428):727-9

98) Ching-Liang, C., Shih-Shun, C., Tzong-Shoon, W. and Nan-Shih, L., J Immunol 1999. 162: 1896-1903

99) Reinecker, H.-C., MacDermott, R. P., Mirau, S., Dignass, A. and Podolsky, D. K., Gastroenterology 1996. 111: 1706-1713.

100) Oberhuber, G., Vogelsang, H., Stolte, M., Muthenthaler, S., Kummer, A. and Radaszkiewicz. Evidence that intestinal intraepithelial lymphocytes are activated cytotoxic T cells in celiac disease but not in giardiasis. Am J Pathol 1996 May;148(5):1351-7

101) Cellier, C., Patey, N., Mauvieux, L., Jabri, B., Delabesse, E., Cervoni, J. P., Burtin, M. L., Guygrand, D., Bouhnik, Y., Modigliani, R., Barbier, J. P., Macintyre, E., Brousse, N. and Cerfbensussan, N. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. Gastroenterology 1996;111(6):1706-13

102) Molberg O, McAdam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in celiac disease. J Pediatric Gastroenterol Nutr 2000;30:232-40

103) Schuppan D. Current concept of celiac disease pathogenesis.Gastroenterology 2000;119:234-42

104) Colombel JF, Dupas JL, Modigliani R, Bonnet J. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In : Pathologie du grêle. Progrés en Hépato-Gastroentérologie, doin éditeurs-paris ; 17.III.B.1.a :268.

105) J.F. Colombel, Y. Bouhnik, K. Vahedi, C. Matuchansky. Nouveautés dans la maladie coeliaque de l'adulte. In : Intestin Grêle. Progrès en Hépato-Gastroentérologie

106) Marks J, Schuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatis herpetiformis. Lancet 1966;2;1280-2

107) Collin P, Salmi J, Hallstro O, Oksa H, Oksala H, Mäki M et al. High frequency of celiac desease in adult patients whith type-I diabetes. Scand J Gastroenterol 1989;24;81-4

108) Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Steward L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients whith type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and transglutaminase. Canadian Journal of Gastroenterology 2001;15(5)

109) Counsell CE, Taha A, Ruddel WSJ. Coeliac disease and auto-immune thyroid disease. Gut 1994; 35: 844-6

110) Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensivity play a part in neurological illness? Lancet 1996; 347:903-4.

111) Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. Lancet 1992; 340:439-43

112) Commins A, Thompson F. Sensivity of anti-endomysial antibody in detecting celiac disease. Gastroenterology 2002;122:246-7
113) Bordella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pachetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. Hepatology 1999; 29:654-7.
114) Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, Gulotta G, Averna MR, Montalto G, Mansueto S, Notarbartolo A. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. Clin Chem 2002;48(9):1546-50
115) Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G, Notarbartolo A.Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease.
116) Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis. Am J Gastroenterol 2000;95(8):2009-14
117) Agreus L, Svardsudd K, Tibblin G, Lavo B. Endomysium antibodies are superior to gliadin antibodies in screening for coeliac disease in patients presenting supposed functional gastrointestinal symptoms. Scand J Prim Health Care 2000;18(2):105-10
118) Biagi F, Parnell ND, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Endomysial antibody production is not related to histological damage after in vitro gluten challenge. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(1):57-6
119) Piccoli A, Capelli P, Castagnini A, Cipolli M, Contreas G, Ulmi D, Zanoni G, Valletta E.Latent celiac disease in subjects with serum anti-endomysial antibodies and normal intestinal biopsy.Pediatr Med Chir 2002;24(5):358-62.
120) Esposito C, Paparo F, Caputo I, Rossi M, Maglio M, Sblattero D, Not T, Porta R, Auricchio S, Marzari R, Troncone R. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. Gut 2002;51(2):177-81
121) Hansson T; Ulfgren AK; Lindroos E; Dann AEus A; Dahlbom I; Klareskog L. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) and tissue transglutaminase expression in the small intestine in children with coeliac disease. Scand J Immunol 2002;56(5):530-537
122) Laurie Barclay, MD.New screening recommandations for celiac disease.
123) Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P, Berenguer J. Adult celiac disease and hepatopathy. Rev Esp Enferm Dig 1991;79(3) :197-200
124) Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nord en A, Sj olund K, Stenstam M. Liver Disease: Hepatic Injury in Adult Celiac Disease. Lancet, 1977,2:8032, 270-2
125) Floreani A, Chiaramonte M, Venturini R, Plebani M, Martin A, Giacomini A, Naccarato R. Antigliadin antibody classes in chronic liver disease. Ital J Gastroenterol 1992;24(8):457-60
126) Aldersley MA, Howdle PD. Intestinal permeability and liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(4):401-3
127) Ersoz G, Aydin A, Erdem S, Yuksel D, Akarca U, Kumanlioglu K. Intestinal permeability in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11(4):409-12l
128) Such J, Guardiola JV, de Juan J, Casellas JA, Pascual S, Aparicio JR, Sola-Vera J, Perez-Mateo M. Ultrastructural characteristics of distal duodenal mucosa in patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14(4):371-6
129) Haase AM; Kukuruzovic RH; Dunn K; Bright A; Brewster DR. Dual sugar permeability testing in diarrheal disease. J Pediatr 2000;136(2):232-7

130) Taylor RM, Bjarnason I, Cheesman P, Davenport M, Baker AJ, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Intestinal permeability and absorptive capacity in children with portal hypertension. Scand J Gastroenterol 2002;37(7):807-11

131) Xu W, Wu X, Li J. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. Influences of portal pressure change on intestinal permeability in patients whith portal hypertension. 2002; 40(3):201-4

132) Giofre MR; Meduri G; Pallio S; Calandra S; Magnano A; Niceforo D; Cinquegrani M; di Leo V; Mazzon E; Sturniolo GC; Longo G; Fries W Gastric permeability to sucrose is increased in portal hypertensive gastropathy.. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(5):529-33

133) Romiti A; Merli M; Martorano M; Parrilli G; Martino F; Riggio O; Truscelli A; Capocaccia L; Budillon G. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol 1990;22(3):118-23

134) Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Bovero E, Pisciotta G, Fontana N. The duodenum in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical findings. Endoscopy 1991;23(4) :210-2

135) Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumo H, Nayazawa M, Tanaka S, Teranishi T, Hirata I, Katsu Ki K. Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 1999;5(5):391-396

136) Molberg O; McAdam S; Lundin KE; Kristiansen C; Arentz-Hansen H; Kett K; Sollid LM . T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. Eur J Immunol 2001;31(5):1317-23

137) Van Belzen MJ; Mulder CJ; Pearson PL; Houwen RH; Wijmenga C . The tissue transglutaminase gene is not a primary factor predisposing to celiac disease. Am J Gastroenterol 2001;96(12):3337-40

138) Skovbjerg H; Noren O; Anthonsen D; Moller J; Sjostrom H. Scand Gliadin is a good substrate of several transglutaminases: possible implication in the pathogenesis of coeliac disease. J Gastroenterol 2002;37(7):812-7

139) Marzari R; Sblattero D; Florian F; Tongiorgi E; Not T; Tommasini A; Ventura A; Bradbury A . Molecular dissection of the tissue transglutaminase autoantibody response in celiac disease. J Immunol 2001;166(6):4170-6

140) Denié C. Foie et maladie coeliaque. Hépato-Gastro 2000 Nov Déc;7(6):421-6

141) Kauninen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanan P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients whith severe liver disease: Gluten free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterol 2002;122(4)

142) Grenard P; Bresson-Hadni S; El Alaoui S; Chevallier M; Vuitton DA; Ricard-Blum S .Transglutaminase-mediated cross-linking is involved in the stabilization of extracellular matrix in human liver fibrosis. J Hepatol 2001;35(3):367-75

143) Wu J; Liu SL; Zhu JL; Norton PA; Nojiri S; Hoek JB; Zern MA. Roles of tissue transglutaminase in ethanol-induced inhibition of hepatocyte proliferation and alpha 1-adrenergic signal transduction. J Biol Chem 2000;275(29):22213-9

144) Kuncio GS; Tsyganskaya M; Zhu J; Liu SL; Nagy L; Thomazy V; Davies PJ; Zern MA .TNF-alpha modulates expression of the tissue transglutaminase gene in liver cells. Am J Physiol 1998;274(2 Pt 1):G240-5

145) . Assisi L; Autuori F; Botte V; Farrace MG; Piacentini .Hormonal control of "tissue" transglutaminase induction during programmed cell death in frog liver. Exp Cell Res 1999;247(2):339-46

146) Ventura A, Magazzu G, Gréco L. Duration of exposure to gluten and risk for auto immune desorders in patients with coeliac disease. Gastroenterol 1999-117:297-303

147) Bouhnik Y, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque de l'adulte. Gantroenterol Clin Biol 1991 ;15 ;28-33.
148) Kingham JC, Parker DR. The association between primary bilary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. Gut 1998; 42 : 120-2.
149) Floreani A; Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, Pittoni M, Chiapelli S, Sategna Giudetti C. Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochodrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. Dig Lider Dis 2002;34(4):258-61
150) Agarwal N, Handa R, Acharya SK, Wali JP, Dinda AK, Aggarwal P. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection. Indian J Med Res 2001;113:170-174
151) Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Coeliac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. Amj Gastroenterol 2001 ;96 :138-45
152) Parlesak A, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients whith chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. J Hepatol 2000;32(5):742-7
153) Izzi L Endomysium antibodies detection with umbilical cord sections. ALTEX 1997;14(1):20-21.
154) Vitala K and al. Autoimmune responses against oxidant stress ans acetaldehyde-derivated epitopes in human alcohol consumers. Alcohol Clin Exp Res 2000;24(7):1103-9
155) Sjoberg K; Lindgren S; Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 1997;32(11):1162-7
156) Kamaeva OI; Reznikov Iu P; Pimenova NS; Dobritsyna LV. Antigliadin antibodies in the absence of celiac disease. Klin Med (Mosk) 1998;76(2):33-5
157) Lindqvist U; Rudsander A; Bostrom A; Nilsson B; Michaelsson G .IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2002;41(1):31-7
158) Kull K; Uibo O; Salupere R; Metskula K; Uibo R . High frequency of antigliadin antibodies and absence of antireticulin and antiendomysium antibodies in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol 1999;34(1):61-5
159) Rensch MJ; Szyjkowski R; Shaffer RT; Fink S; Kopecky C; Grissmer L; Enzenhauer R; Kadakia S . The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Gastroenterol 2001;96(4):1113-5
160) Vogelsang H; Schwarzenhofer M; Steiner B; Wyatt J; Oberhuber G. In vivo and in vitro permeability in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(9):1417-25
161) Halttunen T, Maki M. Serum immunoglobulin A from patients whith celiac disease inhibits T84 intestinal crypt epithelial cell differenciation. Gastroenterology 1999;116(3):566-72
162) Peracchi M, Trovato C, Longhi M, Gasparin M, Conte D, Tarantino C, Prati D, Bardella MT. Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. Am J Gastroenterol 2002;97(11):2850-4
163) Spadaro A, Sorgi ML, Scrivo R, Picarelli A, Tola MD, Sabbatella L, Taccari E Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory and degenerative arthropathies. Reumatismo 2002;54(4):344-50

164) .Marco Di Tola, Luigi Sabbatella and Antonio Picarelli. Presence of AntiTissue Transglutaminase Antibodies as a Sign of Tissue Lesion .Clinical Chemistry. 2001;47:952-954
165) Maladie coeliaque de l'adulte. Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. 1997; In : Pathologie du grêle. Progrés en Hépato-Gastroentérologie, doin éditeurs-paris
166) Cummins AG, Thompson FM. Improvement in intestinal permeability precedes morphometric recovery of the small intestine in celiac disease. Clin Sci 2001;100:379-386.
167) Feighery C, Weir DG, Willoughby R, et al. Diagnosis of gluten-sensitive enteropathy: is exclusive reliance on histology appropriate? Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:919-25.
168) Dahale A, Aldhouse MC and al. Serum IgA transglutaminase antibodies in coeliac disease and other gastrointestinal diseases. Q J Med 2001;94:195-205
169) Kolho KL;Salvilahti E. IgA endomysium antibodies on human ombilical cord: an excellent diagnostic tool for celiac disease in childhood. J Pediatri Gastroenterol Nutr 1997 May;24(5):563-7
170) Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K. Endomysium antibodies in celiac disease: an improved method. Gut 1994 Jun;35(6):776-8
171) Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomerg BM. Sensivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. Am J Gastroenterol 1999;94:888-894
172) Carroccio A, Custro N, Montalto G, Giannitrapani L, Soresi M, Notarbartolo A Evidence of transient IgA anti-endomysial antibody positivity in a patient with Graves' disease.Digestion 1999 Jan-Feb;60(1):86-8
173) Dadamessi I, Delcenserie R, Brazier F, Gouilleux V, Bony H. Séroprévalence des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium, anti-transglutaminase dans deux groupes à risque de maladie coeliaque: diabète de type I et thyroïdite auto-immune. Journées francophones Mars 2001.
174) Nehra V, Angulo P, Buchman AL, Lindor KD. Nutritional and metabolic considerations in the etiology of nonalcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2001 Nov;46(11):2347-52
175) HGE. Vol 6, numéro 3,mai juin 99 : 177-82, Mini-revues
176) Craig RM, Atkinson AJ. Gastroentérology .D-xylose testing : a review . 1988;95:223-31.
177) Romano JR, Dobbin JW. Evaluation of the patient whith suspected malabsorption. Gastroenterol Clin North Am 1989;18:467-83.
178) Johnston SD; Smye M; Watson RP. Intestinal permeability tests in coeliac disease. Clin Lab 2001;47(3-4):143-50
179) Kohout P. Small bowel permeability in diagnosis of celiac disease and monitoring of compliance of a gluten-free diet (gut permeability in celiac disease). Acta Medica (Hradec Kralove) 2001;44(3):101-4.
180) Liu W; Jiang Z; Shu H; Sun M; Li D. Excretion ratio of lactulose and mannitol as intestinal permeability index in healthy Chinese volunteers .Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 1999;21(5):407-11
181) Craig RM. Intestinal permeability: the cellobiose/mannitol test. Gut 2001;49(2):312
182) Hallemeesch MM; Lamers WH; Soeters PB; Deutz NE. Increased lactulose/rhamnose ratio during fluid load is caused by increased urinary lactulose excretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2000;278(1):G83-8

183) Uil JJ; van Elburg RM; van Overbeek FM; Mulder CJ; Van Berge-Henegouwen GP; Heymans HS. Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. Scand J Gastroenterol Suppl 1997;223:70-8
184) Ehrenpreis ED; Salvino M; Craig RM Improving the serum D-xylose test for the identification of patients with small intestinal malabsorption. J Clin Gastroenterol 2001;33(1):36-40
185) Horvath K; Horn G; Bingadeem H; Nemes Nagy A; Bodanszky H. The value of the d-xylose loading test in the diagnosis of malabsorption syndromes. Orv Hetil 1990;131(33):1803-6, 1809
186) Peled Y; Doron O; Laufer H; Bujanover Y; Gilat T. D-xylose absorption test. Urine or blood? Dig Dis Sci 1991;36(2):188-92
187) Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in celiac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11(3):283-8
188) O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, O'Gorman TA, McNicholl B, Mc Carthy CF. Hyposplenism and gluten sensitive enteropathy. Gastroenterology 1984;87;1326-1331.
189) Lahteenoja H, Toivanen A, Raiha I, Syrjanen S, Viander M. Salivary antigliadin and antiendomysium antibodies in celiac disease. Scand J Immunol 1999; 50(5):528-35
190) JacobsenM, Fausa O, Elgjo K, Schrumpf E. Hepatic lesions in adult celiac disease. J Gastroenterol1990 ; 25 :656-62
191) Scherlock S, Dooley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: Diseases of the liver and bilary system. London: Blackwell Scientific Publications,1997:427-54
192) LichtmanS, Sartor R, Keku J, Schwab J. Hepatic inflammation in rats whith experimental small intestinal bacterial overgrowth. Gastroenterology 1990;98:414-23
193) Van Elburg R, UilJ, Mulder C, Heymans H. Intestinal permeability in patients whith celiac disease and relatives of patients whith celiac disease . Gut 1993;34:354-7
194) Bardella M, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995;22:833-6
195) Fidler H, Butler P, Burrough A, Mc Morrow M, et al. Primary biliary cirrhosis an celiac disease:a study of relatives prevalence. Gut 1998;43:300.
196) Dickey W, McMillan S, Callender M. High prevalence of celiac sprue among patients whith primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 1997;25:328-9
197) Sorensen H, Thulstrup A, Blomqvist P, Norgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary cirrhosis in patients whith coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. Gut 1999;44:736-8
198) Kingham J, Parker D. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences. Gut 1998;42:120-2
199) Denié C. Foie et maladie coeliaque. 2000 ;7(6) :421-6
200) Calès P, Pilette C, Croquet V, Vuillemin E, Oberti F. Diagnostic de la cirrhose du foie. Encyclopédie Médico Chirurgicale Hépatologie,7-034-B-10,2000,6p
201) Volta U, De Francheschi S, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzini M et al. Frequency and significance of antigliadin and antiendomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 1998;43:2190-5
202) Jacobsen M, Fausa O, Elgjo K, Schrumpf E. Hepatic lesions in adult celiac disease? Scand J Gastroenterol 1990;2:656-62

203) Lynch D, Thornton J, Axon A. Acute fatty liver complicating celiac disease. Eur J Gastroenterol 1994;6:745-7
204) http://www.biopredictive.com
205) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357:1069-75
206) Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, Messous D, Degos F. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by Hepatitis C Virus: Longitudinal validation in a randomized trial. J Viral Hepatitis 2002; 9:128-133.
207) Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, De Boer B, Garas G, MacQuillan G, Speers D, Jeffrey G. Validation of the FibroTest Biochemical Markers Score in Assessing Liver Fibrosis in Hepatitis C Patients. Clin Chem. 2003;49:450-454.
208) Nord JH. Biopsy diagnosis of cirrhosis : blind percutaneous versus guided direct vision techniques. A review. Gastrointest Endosc 1982 ;28 : 102-104

ANNEXE

Questionnaire de recueil des données.

Anticorps antigliadine, antitransglutaminase et antiendomysium circulants chez une population de patients cirrhotique

Ema+/Ema-

Date d'inclusion :

Dossier N° :

CENTRE HOSPITALIER DE

Médecin responsable :

Nom :
Nom de jeune fille :
Prénom :
Date de naissance :
Sexe : M / F

Antécédents :

- Familiaux :
  - •
  - •

- Personnels :
  - •
  - •
  - •
  - •

- Facteurs de risque :
  - consommation excessive d'alcool O / N
  - transfusion O / N
  - utilisation de drogues injectables O / N
  - tatouages , piercing O / N

I CIRRHOSE

-clinique :

- Hépatomégalie O / N
- Ascite O / N
- Splénomégalie O / N
- circulation collatérale abdominale O / N
- ictère O / N
- angiome stellaire O / N
- encéphalopathie hépatique O / N

- **biologie** :
  - TGO :
  - TGP :
  - Acide hyaluronique :
  - TP :
  - Facteur V :
  - Plaquettes :
  - Albumine :
  - Bilirubine :
  - Gamma globulines :
  - Bloc béta / gamma :

- **Echographie :**
  - hépatomégalie O / N
  - homogène / hétérogène
  - ascite O / N
  - splénomégalie O / N
  - voies de dérivation porto systémiques O / N
  - calibre du tronc porte :
  - vitesse portale :

- **endoscopie digestive** :
  - varices oesophagiennes O / N
  - gastropathie hypertensive O / N

- **histologie, si PBH** :

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

- étiologie :

- virale : Hépatite B / Hépatite C
- alcoolique
- autre :

- Child Pugh :

Score :

II PERMEABILITE INTESTINALE

Test au D xylose :

- xylosémie T 120 :
- xylosurie de 5 h :

III MARQUEURS DE MALADIE COELIAQUE

- Sérologiques

- Anticorps antigliadine Ig A:
- Anticorps antiendomysium Ig A:
- Anticorps antitransglutaminase :

- Biopsies duodénales, si recherche d'anticorps positive

Atrophie villositaire O / N

IV ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Si anticorps positifs, histologie duodénale normale

Résultat :

RESUME DE LA THESE

Une étude menée par le Laboratoire de Biologie et le Service d'Hépato Gastro Entérologie (HGE) des Hôpitaux de Thionville en 1995, a mis en évidence une prévalence élevée (10/100) d'anticorps antigliadine (aGA) et d'anticorps antiendomysium (aEm) chez les patients cirrhotiques ou éthyliques chroniques. A la lumière des phénomènes pathogéniques connus dans la maladie cœliaque, notre étude a pour but d'étudier la signification des anticorps de la maladie coeliaque chez les patients cirrhotiques, et les facteurs pouvant déterminer leur apparition. Une hypothèse communément admise suggère que l'augmentation de la perméabilité intestinale soit le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux réponses immunitaires contre le gluten alimentaire. Dans ce but, nous étudierons en quelles mesures la perméabilité intestinale peut être modifiée par la cirrhose ou l'hypertension portale, potentialisant ainsi la présentation du peptide de la gliadine au niveau de la muqueuse. Pour atteindre chacun de ces objectifs, une étude prospective a été menée dans une population de patients hospitalisés en HGE et présentant une cirrhose hépatique. Notre étude prospective n'a pas confirmé les résultats sérologiques précédemment mis en évidence. Aucune des biopsies intestinales réalisées n'a mis en évidence d'atrophie villositaire. Les anticorps aGA, aEm, antitransglutaminase (aTG) chez le patient cirrhotique n'auraient donc pas la signification d'une maladie cœliaque. L'augmentation de la perméabilité intestinale dans la cirrhose, avec ou sans lésions d'hypertension portale pourrait être à l'origine des processus immunogéniques décrits, avec sensibilisation à la gliadine, sans lésions pathogéniques auto immunes associées.

TITRE EN ANGLAIS

Antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial antibodies in a group of patients with liver cirrhosis.
Predictive value of an asymptomatic celiac disease
or consequence of an increased intestinal permeability?

THESE: MEDECINE GENERALE – ANNEE 2003

MOTS CLEFS:
Maladie cœliaque
Cirrhose
Hypertension portale
Perméabilité intestinale
Anticorps antigliadine
Anticorps antitransglutaminase
Anticorps antiendomysium

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

VU

NANCY, le **09 mai 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **M.A. BIGARD**

NANCY, le **03 juin 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
par délégation,

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **10 juin 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Une étude menée par le Laboratoire de Biologie et le Service d'Hépato Gastro Entérologie (HGE) des Hôpitaux de Thionville en 1995, a mis en évidence une prévalence élevée (10/100) d'anticorps antigliadine (aGA) et d'anticorps antiendomysium (aEm) chez les patients cirrhotiques ou éthyliques chroniques. A la lumière des phénomènes pathogéniques connus dans la maladie cœliaque, notre étude a pour but d'étudier la signification des anticorps de la maladie coeliaque chez les patients cirrhotiques, et les facteurs pouvant déterminer leur apparition. Une hypothèse communément admise suggère que l'augmentation de la perméabilité intestinale soit le premier élément de la cascade physiopathogénique aboutissant aux réponses immunitaires contre le gluten alimentaire. Dans ce but, nous étudierons en quelles mesures la perméabilité intestinale peut être modifiée par la cirrhose ou l'hypertension portale, potentialisant ainsi la présentation du peptide de la gliadine au niveau de la muqueuse. Pour atteindre chacun de ces objectifs, une étude prospective a été menée dans une population de patients hospitalisés en HGE et présentant une cirrhose hépatique. Notre étude prospective n'a pas confirmé les résultats sérologiques précédemment mis en évidence. Aucune des biopsies intestinales réalisées n'a mis en évidence d'atrophie villositaire. Les anticorps aGA, aEm, antitransglutaminase (aTG) chez le patient cirrhotique n'auraient donc pas la signification d'une maladie cœliaque. L'augmentation de la perméabilité intestinale dans la cirrhose, avec ou sans lésions d'hypertension portale pourrait être à l'origine des processus immunogéniques décrits, avec sensibilisation à la gliadine, sans lésions pathogéniques auto immunes associées.

TITRE EN ANGLAIS

Antigliadin, antitransglutaminase, antiendomysial antibodies in a group of patients with liver cirrhosis.
Predictive value of an asymptomatic celiac disease
or consequence of an increased intestinal permeability?

THESE: MEDECINE GENERALE – ANNEE 2003

MOTS CLEFS:
Maladie cœliaque
Cirrhose
Hypertension portale
Perméabilité intestinale
Anticorps antigliadine
Anticorps antitransglutaminase
Anticorps antiendomysium

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex