

## MALADIE COELIAQUE

### Définition et symptômes cliniques

La maladie coeliaque (MC) est un syndrome d'hypersensibilité au gluten provoquant une entéropathie inflammatoire chronique, et qui affecte aussi bien l'enfant que l'adulte. Son incidence chez l'adulte est certainement sous estimée en raison de la grande variabilité de ses expressions cliniques. Tout âge confondu, l'incidence des formes symptomatiques de la MC varie en Europe de 1 cas pour 500 à 1 cas pour 2.000 individus, sans que l'on puisse apprécier clairement celle des formes pauci- ou asymptomatiques, probablement encore plus élevée.

La MC est une réaction inappropriée du système immunitaire des muqueuses intestinales aux céréales contenant du gluten, principalement le blé, l'orge, le seigle et l'avoine, alors que par contre le riz et le maïs sont généralement bien tolérés car ne contenant pas ou peu de gluten.

Le gluten est le résidu protéique des céréales, obtenu après extraction de l'amidon.

Il comporte une fraction insoluble dans l'éthanol à 70%, et une autre, soluble, renfermant la gliadine qui est la substance ciblée par le système immunitaire muqueux dans la MC.

Les signes cliniques peuvent se manifester dès la petite enfance, lors de l'introduction des céréales dans l'alimentation, mais peuvent également n'apparaître qu'à l'âge adulte avec dans ce cas une prédominance pour le sexe féminin.

Il s'agit d'une affection à prédisposition génétique et familiale, comme le démontre l'existence de symptômes de malabsorption chez environ 10% des parents de 1er degré de patients atteints de MC. En outre, les patients souffrant d'une forme quelconque de MC sont porteurs des allèles HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 du système majeur d'histocompatibilité (HLA), alors que ces mêmes allèles ne sont représentés que dans 30% de la population générale. La déficience sélective en immunoglobulines IgA est un facteur supplémentaire de risque de développer une MC.

Les signes principaux de MC active consistent en douleurs abdominales de type colique, accompagnées de ballonnement et d'émission de selles abondantes et d'aspect graisseux.

Les enfants présentent une mauvaise courbe de croissance, et le syndrome de malabsorption peut à tout âge entraîner une anémie par carence en fer, folates et vitamine B12, ainsi qu'une hypoprotéïnémie, et une hypocalcémie avec ostéoporose précoce chez la femme adulte.

En dehors de cette symptomatologie classique, il existe chez l'adulte des formes frustes ou atypiques de MC, pouvant se manifester par des aphtoses récidivantes, des douleurs osseuses ou articulaires inexpliquées, une élévation des transaminases, et une aménorrhée primaire chez la femme jeune.

Parmi ces manifestations atypiques, la dermatite herpétiforme est une expression clinique particulière marquée par une éruption cutanée vésiculeuse. Elle est la conséquence d'une réaction immunitaire croisée à l'encontre à la fois des transglutaminases tissulaires (tGt) des muqueuses intestinales et celles des jonctions dermo-épidermiques.

### Physiopathologie

Alors que dans les conditions physiologiques le gluten n'est pas résorbé par l'intestin, toute réaction inflammatoire des muqueuses, suite, par exemple à une gastroentérite, permet sa pénétration et sa dégradation en gliadines au sein des cellules épithéliales (entérocytes).

Les gliadines absorbées subissent à ces niveaux une déamination par les tGT intracellulaires des entérocytes de l'intestin grêle. Certains résidus déaminés de la gliadine présentent une grande affinité pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) de la muqueuse intestinale, principalement les cellules dendritiques (CD). La fixation sur ces molécules de HLA des gliadines déaminées et des complexes qu'elles forment avec les tGt, entraîne leur internalisation par les CD et leur présentation aux lymphocytes T spécifiques qui sont activés et collaborent avec les lymphocytes B pour la production d'anticorps (Ac) ciblant à la fois les gliadines déaminées et l'enzyme tGt.

- Gène PCSK9 : Cette protéine intervient dans la régulation du nombre de récepteurs au LDL (0.7% des cas)

L'activation des CD et la prolifération des lymphocytes T déclenchent en outre la sécrétion de cytokines dont l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui stimulent des cellules tueuses naturelles (cellules NK), responsables de la destruction des entérocytes et de l'image typique d'atrophie des villosités observée sur les biopsies duodéno-jéjunales de malades atteints de MC.

Ces mécanismes expliquent pleinement le facteur de risque joué par les allèles HLA-DQ2 et HLA-DQ8 du système HLA dans le développement de la MC.

L'existence concomitante éventuelle d'une déficience en IgA aux niveaux des muqueuses intestinales augmente

d'avantage le risque en diminuant le rôle de barrière joué par ces immunoglobulines à l'égard de la pénétration de germes.

## Diagnostic biologique

---

Le diagnostic de MC peut être fait en laboratoire par la recherche d'Acs dans le sérum. A l'heure actuelle, les Acs recherchés sont les IgA anti-tGT les IgG anti-gliadine déaminée, et éventuellement les IgG anti-endomysium, tout en sachant que la cible de ces derniers est en fait l'enzyme tGT.

Par contre, le dosage des IgG anti-gliadine native n'est plus pratiqué car la spécificité des ces Acs est très faible, car retrouvés dans la plupart des entéropathies inflammatoires chroniques, de même que dans une foule de pathologies telles que le psoriasis, l'eczéma atopique, la mucoviscidose et diverses hépatopathies.

Une remarque importante concerne les enfants en bas âge, dont le taux de synthèse des IgA est physiologiquement peu élevé, et chez lesquels par conséquent la recherche d'IgA anti-tGt peut s'avérer faussement négative, et seules les IgG anti-gliadine déaminée et /ou IgG anti-endomysium sont d'utilité diagnostique. La même remarque est d'application pour les patients adultes avec déficience constitutive en IgA dont l'incidence dans la population générale atteint la valeur élevée de 1 cas pour 700 individus.

Il est en conséquence d'application courante dans la mise au point sérologique d'une suspicion de MC de toujours pratiquer un dosage des IgA plasmatiques totales en parallèle avec celui des Acs spécifiques.

Un diagnostic de confirmation peut être réalisé par la détermination de l'haplotype HLA, étant donné que pratiquement 100% des patients avec MC symptomatique sont porteurs des allèles HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

Après régime au gluten, les taux d'IgA anti-tGT et d'IgG anti-gliadine déaminée se normalisent. Ces 2 dosages sont souvent utilisés en suivi thérapeutique.

En corollaire, le diagnostic biologique n'est plus possible

lorsque le patient observe un régime sans gluten.

Un débat existe encore actuellement entre praticiens spécialistes pour savoir si les investigations biologiques isolées peuvent être considérées comme diagnostic de certitude d'une MC, ou s'ils doivent être complétés par deux méthodes : la biopsie duodéno-jéjunale et le régime d'exclusion au gluten.

**Rédaction : Dr Marcel Delire**