

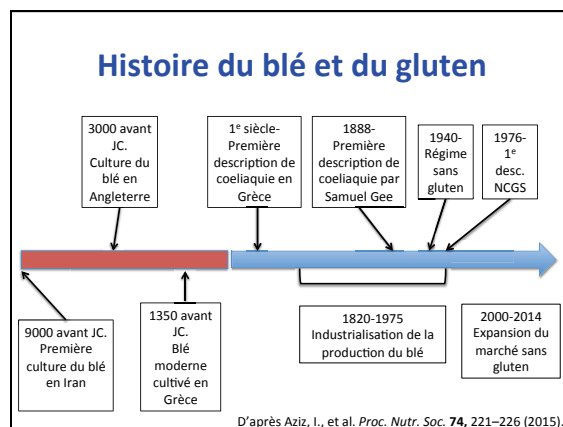
LE GLUTEN: UN CEREAL KILLER ?








Dr Michel H. Maillard, PD & MER-1
Médecin associé, service de gastroentérologie, CHUV

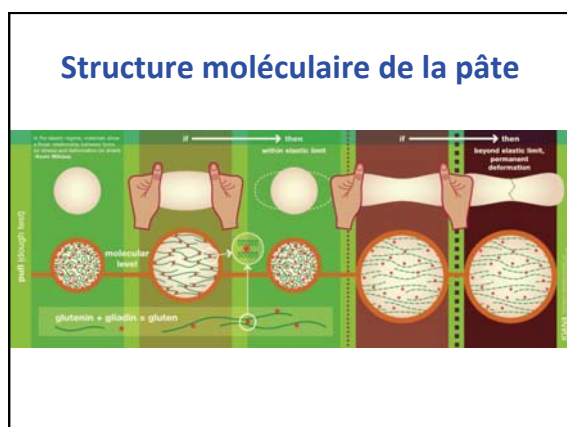


Le gluten: un phénomène de société

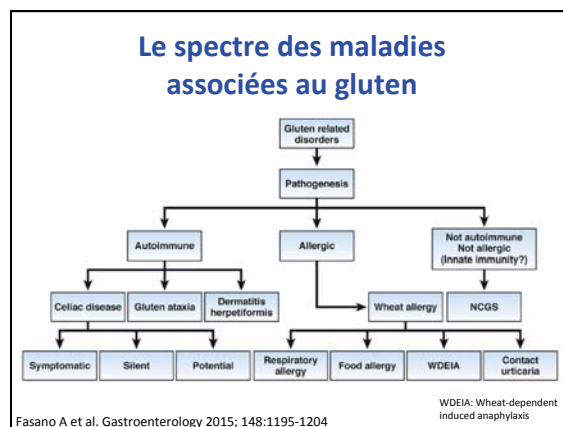
- Actuellement > 700 millions de tonnes de blé produites par année
- Changement génétique progressif du blé pour mieux résister aux conditions climatiques, améliorer ses propriétés culinaires (pain), et résister aux maladies
- Teneur en gluten du blé a augmenté sur les 40 dernières années

Petite leçon de boulangerie...

- Blé naturel: env. 12% gluten
- **10% gluten:** utilisé pour le fourrage ou pour l'industrie du biscuit
- **15% gluten:** Idéal pour pâte exigeante comme la pâte feuilletée
- Ajout systématique de gluten pour remplir les exigences du commerce (pain industriel)
- Fermentation, levain, pH acide vont diminuer la teneur en gluten
- **Gladine:** extensibilité de la pâte
- **Gluténine:** élasticité, ténacité

Tout ce gluten est-il ok?

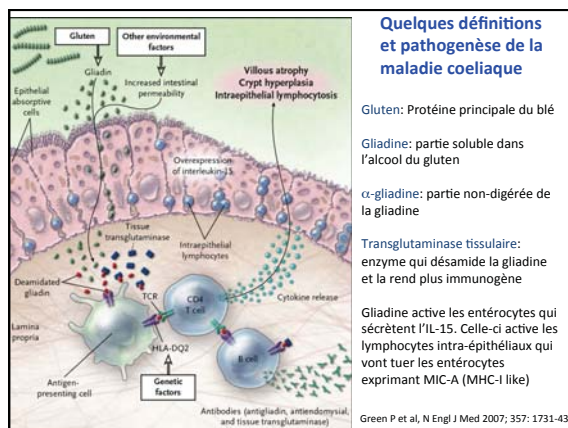


Maladie coeliaque
OU
Coeliaquie
Sprue coeliaque
Intolérance au gluten
Entéropathie associée au gluten
Sprue non tropicale
Syndrome de Gee
...

Epidémiologie

- Prévalence 0.6-1%
- Age moyen d'apparition : 45 ans
- Risque augmenté dans les pays nordiques (Suède, Finlande, Norvège)
- Etude sérologique de dépistage: Uniquement 20% seraient diagnostiqués

Mustalahti K et al. Ann Med 2010; 42: 587-95



Prévalence de MC dans population à risque

Condition	Prévalence
Parents du 1 ^{er} degré	10-15%
Diabète de type 1	3-16%
Déficit en IgA	9%
Carence en fer	3-5%
Transaminases élevées	2-9%
Infertilité d'origine X	2-4%
Thyroïdite Hashimoto	2-7%
Syndrôme de Down	5%
Turner	3%
Ostéoporose	1-4%

Rubio-Tapia A et al. Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 983-7; Volta U et al. Expert Rev gastroenterol hepatol 2011; 5: 479-87; Sattar N et al. J Pediatr 2011; 158: 272-5; Wouters J et al. J Pediatr 2009; 154: 239-42; Frost AR et al. Eur J endocrinol 2009; 160:675-9; Lenhardt A et al. Dig Liver Dis 2004; 36: 730-4; Rostom A et al. Gastroenterology 2006; 131: 1981-2002

Risque génétique

- CD: 95% ont 1-2 copies HLA-DQ2.5. 5% DQ8
- Hétérozygotes DQ2.5 ou DQ8: Risque augmenté de T1D
- Nécessaire mais pas suffisant! Prévalence de 20-30% dans la population générale
- CD uniquement chez 2-5% des porteurs

Meresse B et al. Immunity 2012; 36: 907-19

Parents du 1^e degré: Le timing de l'introduction n'a pas de rôle

Gluten group: 16-24 week; 100mg gluten/day

Vriezinga SL et al. N Engl J Med. 2014; 371:1304-15

Coeliaque classique

- Symptômes digestifs très variables
- Ballonnements, flatulences, crampes abdominales
- Diarrhées chroniques. Cas extrêmes: Stéatorrhée
- En général, lien de causalité avec consommation gluten non rapporté par patient (≠ sensibilité au gluten)

Coeliaque: Une maladie de système?

Lundin, K. E. A. et al. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2015; 12: 507-515

Manifestations dermatologiques

Dermatite atopique
Disparition des plis cutanés, pétéchies, ecchymoses
Oedèmes

Kératose folliculaire

Dépistage pour qui?

Table 1. Patients Who Might Require Testing for Celiac Disease

Symptoms and signs		
Gastrointestinal	Extraintestinal	Associated conditions
Chronic diarrhea	Iron-deficiency anemia	Family history of celiac disease
Chronic abdominal pain	Other deficiency states (vitamin B12, vitamin D, folate, zinc, vitamin B6)	Type 1 diabetes
Malabsorption	Fatigue	Autoimmune thyroid disease
Bloating	Recurrent aphthous stomatitis	Autoimmune liver disease
Elastic bowel habit (similar to IBS)	Increased hepatic transaminase levels	Selective IgA deficiency
Constipation (more commonly in children)	Short stature	Sjögren syndrome
Failure to thrive/weight loss	Delayed puberty/menarche	Down syndrome
Anorexia	Amenorrhea	Turner syndrome
Vomiting	Early menopause	Williams syndrome
GERD	Dermatitis herpetiformis	
	Osteopenia/osteoporosis	
	Dental enamel hypoplasia	
	Periosteal neuropathy	
	Hypoparathyroidism	

GERD, gastroesophageal reflux disease; IBS, irritable bowel syndrome.

Kelly C. et al. Gastroenterology 2015;148:1175-1186

Diagnostic

Sérologies pour la coeliaquie

<p>2004: Anti-Deamidated Gliadin Peptide (DGP)</p>	<p>----- Excellente spécificité et sensibilité. Sensibilité améliorée sur les populations pédiatriques</p>
<p>1998: Anti-tissu transglutaminase</p>	<p>----- Très spécifique et sensible. Marqueur actuellement considéré comme la référence</p>
<p>1984: Anti-endomysium</p>	<p>----- Technique de pathologie coûteuse et difficile. Variabilité entre laboratoires</p>
<p>1984: Anti-gliadine</p>	<p>----- Pas assez spécifique avec de nombreux faux positifs. Marqueur plus recommandé.</p>
<p>1971: Anti-reticuline</p>	<p>----- Sensibilité très faible, nombreux faux négatifs. Marqueur plus utilisé.</p>

Slide fourni par Dr Silvia Anghel, PhD, Augurix

Simtomax®

- ✓ 3 paramètres testés
 - IgA totaux
 - IgA-DGP
 - IgG-DGP
- ✓ Performant (*)
 - Spécificité: 93.1-95%
 - Sensibilité: 93.1-100%
 - NPV: 99.1-100%
- ✓ Flexible
 - Sang entier et capillaire
 - Sérum
 - Plasma (EDTA, héparine)
- ✓ Robuste
 - 24 mois à température ambiante (5 – 25°C)

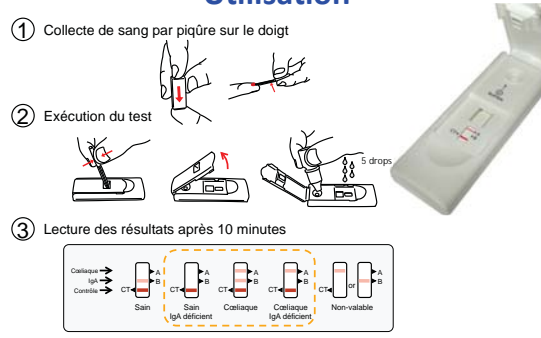


(*) Benkehl F, Combesoro C, Anghel SI, Besson Duvaroiel C, Schlegel MG. Diagnostic accuracy of a new point-of-care screening assay for celiac disease. World J Gastroenterol. 19(31), 2013; study performed at the Geneva University Hospital (HUG)

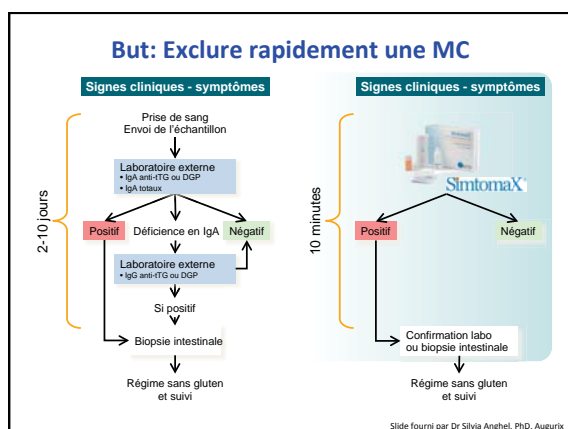
Slide fourni par Dr Silvia Anghel, PhD, Augurix

Utilisation

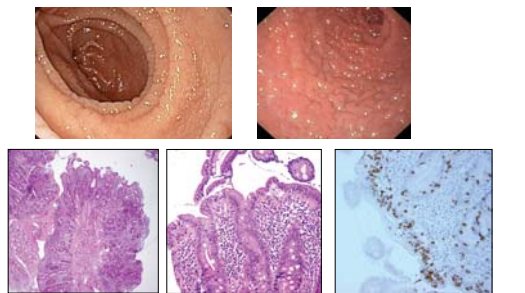
- ① Collecte de sang par piqûre sur le doigt
- ② Exécution du test
- ③ Lecture des résultats après 10 minutes



Slide fourni par Dr Silvia Anghel, PhD, Augurix



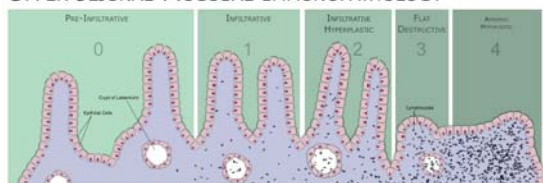
Diagnostic: OGD et histologie



Godat S et al. Rev Med Suisse 2013; 9: 1584-9

Classification de Marsh

UPPER JEJUNAL MUCOSAL IMMUNOPATHOLOGY



Traitement: Régime d'exclusion (ARC)

- **Froment (blé), seigle et orge**
- **Boissons** maltées, bières, sodas
- **Médicaments** avec gluten, colorants, émulsifiants, additifs
- **Lire chaque composition** des aliments, médicaments, produits consommables

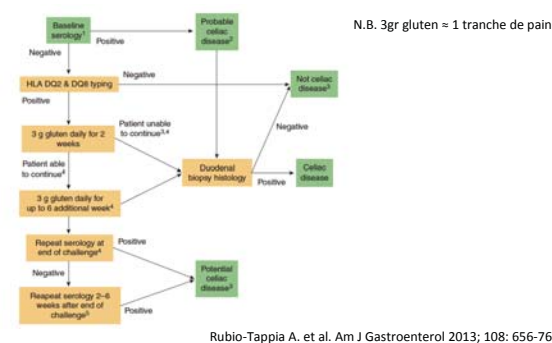
www.coeliakie.ch

Pièges classiques

- Bouillons, soupes
- Bonbons, sucreries
- Sauces, marinades, sauce soja
- Salades préparées
- Thé aux herbes
- Viandes, fruits de mer préparés
- Baumes pour les lèvres
- Médicaments
- Jouets, pâte à modeler
- Dentifrices

Godat S et al. Rev Med Suisse 2013; 9: 1584-9

Que faire si le régime est déjà initié?



Quel suivi?

- Marqueurs sérologiques et symptômes cliniques: Mauvais prédictors de réponse muqueuse
- Guérison muqueuse obtenue uniquement dans 57-76% selon les études
- OGD de contrôle à 1 an du diagnostic initial recommandée par plusieurs experts
- Aucune donnée sur le bénéfice de cette approche

Ludvigsson JF et al. Gut 2014; 63: 1210-1228

Suivi proposé

Test	Interval
Suivi clinique	Annuel
Sérologie	Tous les 3-6 mois jusqu'à normalisation puis tous les 1-2 ans
Evaluation nutritionnelle	Tous les 3-6 mois jusqu'à normalisation puis tous les 1-2 ans
Densitométrie osseuse	Une fois durant les 2 premières années du diagnostic
Transaminases	Au diag puis tous les 1-2 ans
Fonction thyroïdienne	Au diag puis tous les 1-2 ans
Biopsies duodénales	Après 1-2 ans du diagnostic
Screening du cancer	Comme la population générale

Kelly C. Gastroenterology 2015; 148: 1175-1186

Finnish cancer registry 2002-2011

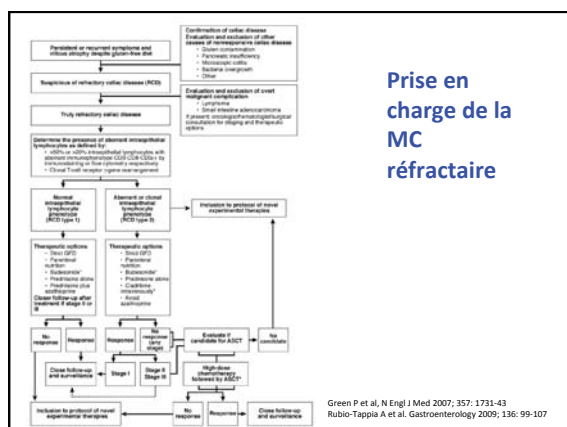
- 32,439 adult celiac patients
- SIR increased after 5 years from the diagnosis of celiac disease

Event	SIR	CI 95%
NHL	1.94	1.62-2.29
Small-intestinal ca	4.29	2.83-6.24
Colon ca	1.35	1.13-1.58
Basal cell ca	1.13	1.03-1.220
Lung	0.6	0.48-0.74
Pancreas	0.73	0.53-0.97
bladder	0.53	0.35-0.77
Renal Ca	0.72	0.51-0.99
Breast Ca	0.7	0.62-0.79

Ilus T et al. Am J Gastroenterol. 2014;109:1471-7.

Coeliaque réfractaire: Quand y penser?

- La maladie coeliaque réfractaire doit être suspectée chez le patient parfaitement compliant après exclusion d'autres causes d'atrophie villositaire
- Deux types peuvent être distingués par le phénotypage des lymphocytes intra-épithéliaux
- Le type 2 a des IELs anormaux et clonaux pour TCRγ.
- Ces patients ont un risque augmenté de lymphome et une haute mortalité



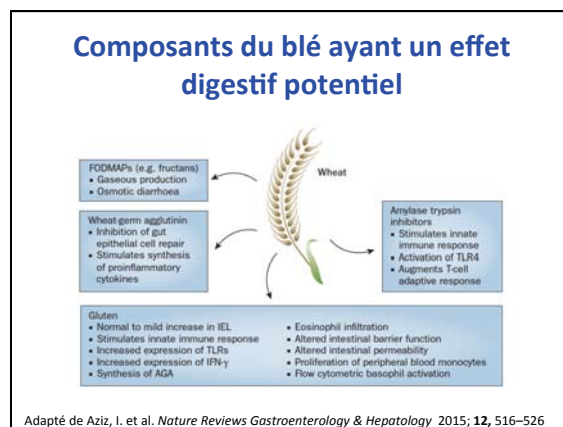
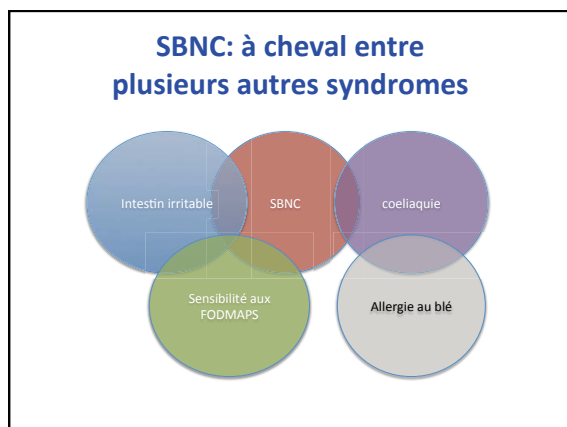
Autres maladies associées au gluten

Allergie au protéines du blé

- Anamnèse rigoureuse des produits consommés (y compris les boissons)
- Recherche d'allergie saisonnière (réaction croisée)
- Réaction allergique: Typiquement 10 min à 2h après l'ingestion
- Symptômes assez bruyants
- Patient ne pense en général pas que ça vient de son alimentation...

Sensibilité au blé non coeliaque (SBNC ou NCWS en anglais)

- Symptômes digestifs après ingestion de graines contenant du gluten
- Disparition après éviction de ces graines
- « Sensibilité » alimentaire
- Réaction du système immunitaire inné
- Proche du syndrome de l'intestin irritable
- A distinguer de la sensibilité aux FODMAPS (faible quantité dans les grains contenant du gluten)



- ### FODMAPs ou gluten?
- **Fructose:** Fruits (pomme, poire, mangue, melon...), miel, sucres artificiels
 - **Lactose:** Lait, yoghourt, ricotta, cottage cheese
 - **Oligosaccharides**
 - Légumes: asperge, artichaut, choux Bruxelles, brocoli, chou, fenouil, poireau...
 - **Céréales: blé et orge (teneur faible)**
 - Fruits: pêches, melon
 - **Polyols**
 - Fruits: pommes, abricots, cerises, lychees, nectarines, pêches, prunes, pruneaux...
 - Avocat, chou-fleur, champignons, pois mange-tout
 - Sucres artificiels finissant en « -ol »



- ### Sensibilité au blé non coeliaque
- Touche plutôt les femmes. Âge moyen: 38 ans
 - Prévalence probablement haute: 28% des patients avec critères de Rome positifs pour SII
 - Réaction à des composants du blé d’origine X mais pas forcément le gluten
 - Tolèrent les FODMAPs
 - En général DQ2 et DQ8 négatifs

Clinique: Symptômes digestifs

SYMPTÔMES BAS	PREVALENCE
Douleurs abdominales	67-83%
Ballonnements	72-87%
Diarrhée	16-54%
Constipation	18-24%
Transit capricieux	27%
SYMPTÔMES HAUTS	PREVALENCE
Epigastralgies	52%
Nausées	9-44%
reflux	32%
Aptose	31%

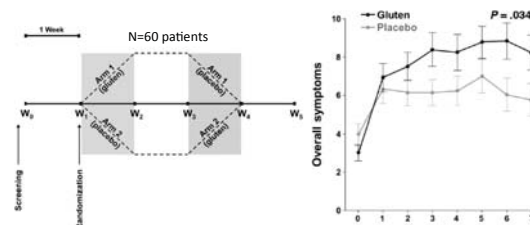
Aziz, I. et al. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **12**, 516–526 (2015).

Clinique: Symptômes extra-digestifs

Symptôme	prévalence
Eczema, rash cutané	6-40%
Fatigue	23-64%
Baisse de l'état général	68%
Dépression	15-22%
Céphalées	22-54%
Anxiété	39%
Douleurs « Fibromyalgie-like »	8-31%
Membres lourds/endormis	6-32%

Aziz, I. et al. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 12, 516–526 (2015).

Est-ce vraiment les aliments contenant du gluten?

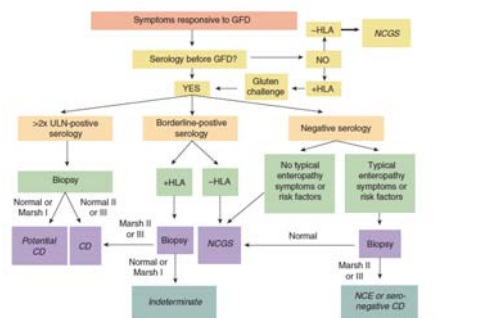


Di Sabatino, A. et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13, 1604–1612.e3 (2015).

Problèmes actuels dans la SBNC

- Pas de critère diagnostique clair
- Parfois difficile d'exclure une coeliaque
- Pronostic? Histoire naturelle?
- Est-ce lié au gluten ou à un autre composant du blé? Peut-on maintenir l'orge ou le seigle?
- Epidémiologie?

Comment établir le diagnostic?



Kabbani T et al. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 741-46

Conclusion

- Gluten impliqué dans un nombre grandissant de désordres digestifs
- Est-ce réellement un « killer »? Les seules victimes potentielles sont les coeliaques
- Ne pas démarrer de régime sans confirmation histologique du diagnostique
- Sensibilité au gluten non coeliaque semble exister

Questions?

