

# Risques de sprue réfractaire ou de lymphome dans la maladie coeliaque

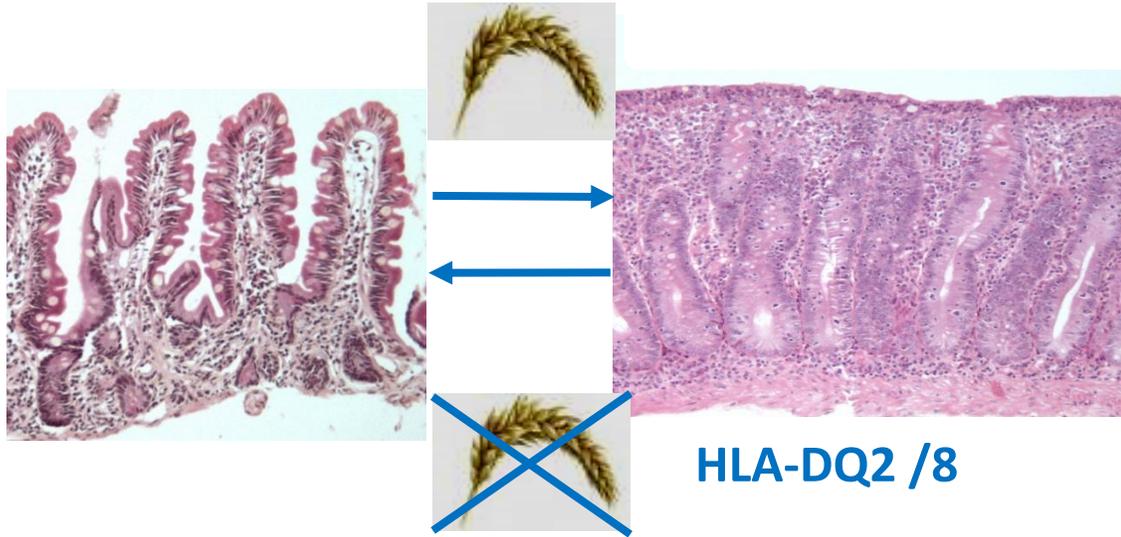
**Georgia Malamut**

Hôpital Cochin-Institut Imagine-Université Paris-Cité

[Georgia.malamut@aphp.fr](mailto:Georgia.malamut@aphp.fr)



# MALADIE COELIAQUE

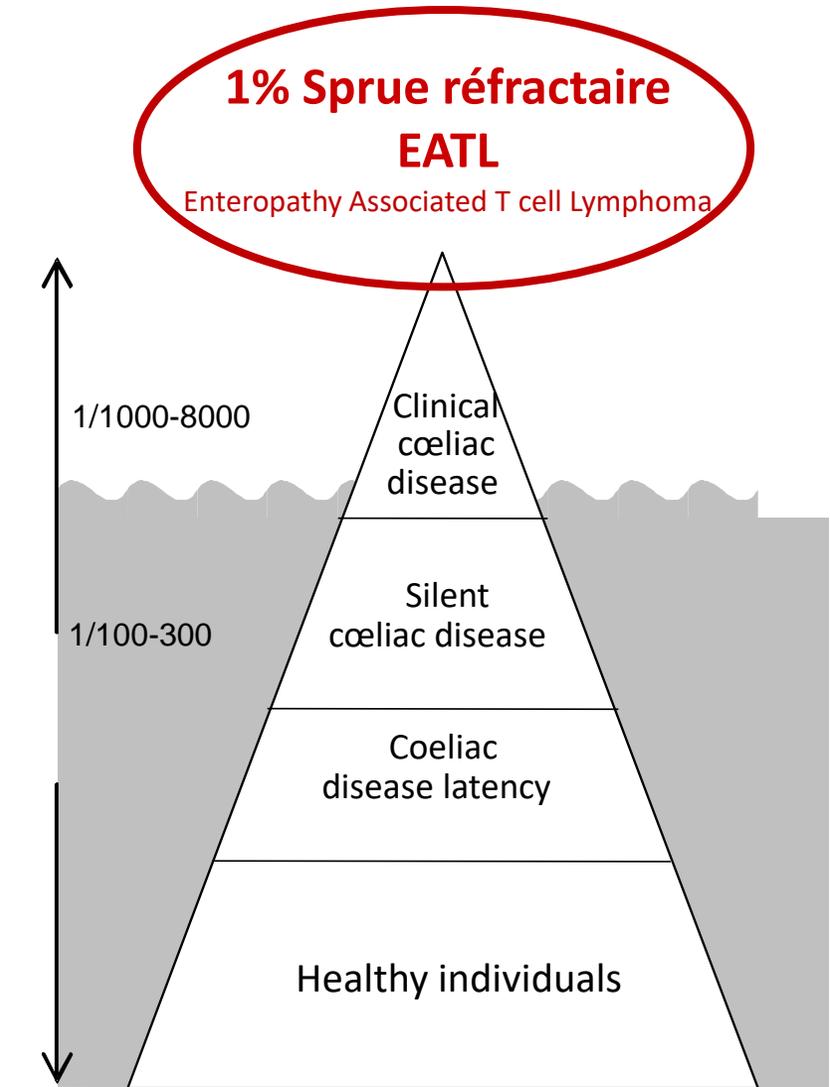


Élévation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE)

Régime sans gluten (blé, seigle, orge):

- réponse clinique rapide (qqes semaines)
- négativation des Ac anti-transglutaminase : 24-36 mois
- repousse villositaire totale: 12-18 mois

*Malamut, et al, F1000 Faculty Reviews 2019*  
*Malamut et al, Gastroenterology 2024 (review)*



Iceberg clinique : 0.3-1% population

Risques SR et lymphome MC | Georgia Malamut

## SPRUE REFRACTAIRE OU MALADIE A REPOSE TARDIVE ?

- Persistance des symptômes et atrophie villositaire après plusieurs années de régime sans gluten (RSG), cicatrisation lente
- Cohorte suédoise 7648 coeliaques sous RSG\*:
  - 43% atrophie persistante après 5 ans et 56% chez les > 70 ans
  - 50%: observance incomplète du RSG
- Cohorte multicentrique 694 coeliaques sous RSG\*\*:
  - 24% atrophie persistante (suivi 1 à 5 ans), surtout > 45 ans
  - 80% des cas: observance incomplète du RSG

\*Lebwohl et al, APT 2014

\*\*Schiepatti et al, Gut 2023

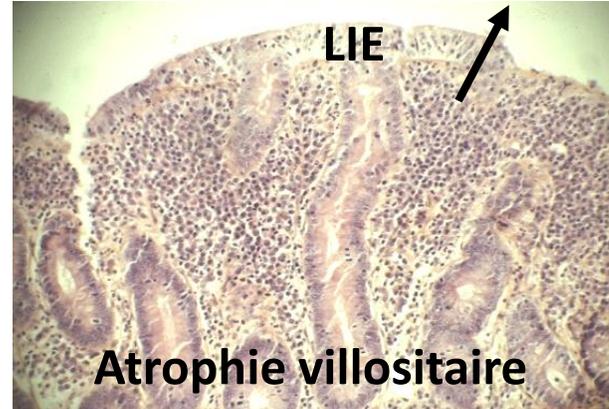
# SPRUE REFRACTAIRE: ATROPHIE AU LONG COURS SOUS RSG

## SR I

LIE

Phénotype normal  
CD3+ TCR+ CD8+  
Répertoire polyclonal

≈ 49 ans



## SR II

LIE

Phénotype anormal  
sCD3- iCD3+ TCR- CD8-  
TCRγ clonal

≈ 53 ans

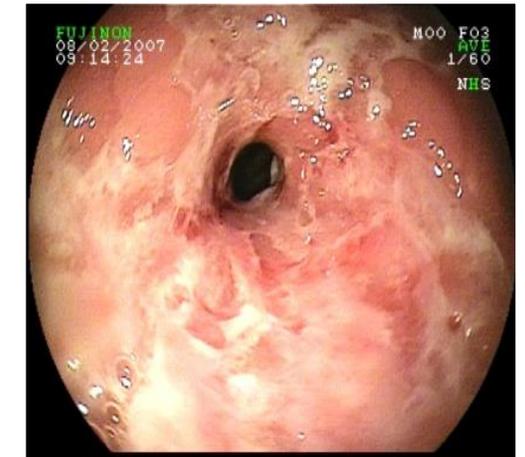
55%  
10%

*survie à 5 ans : 93%*  
*EATL à 5 ans: 14%*

Malnutrition  
Hypoalbuminémie  
Jéjunite ulcérée

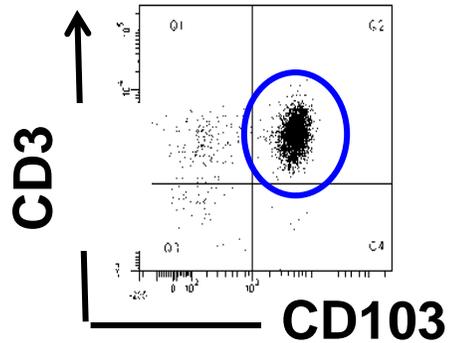
Plus sévère  
93%  
67%  
Ulcères >1 cm

*survie à 5 ans : 44%*  
*EATL à 5 ans : 33%*

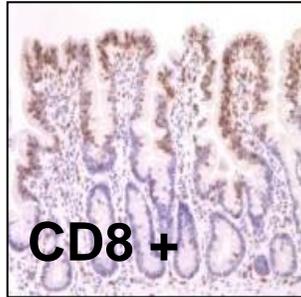
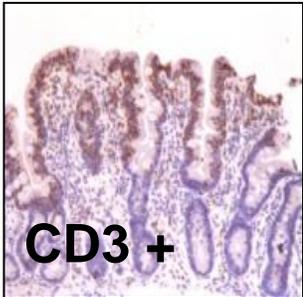


# SPRUE DE TYPE I (SRI)

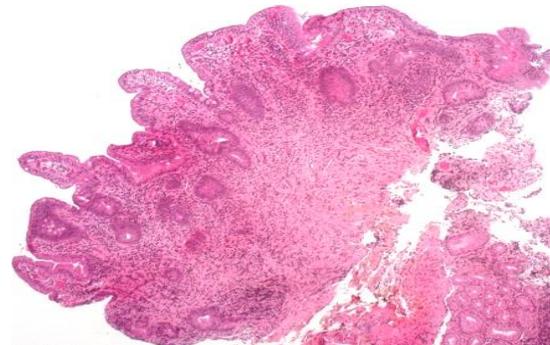
- Pas de différence claire avec la maladie coeliaque active hormis l'observance du régime sans gluten :
  - enquête diététique
  - sérologie coeliaque
  - dosage des peptides immunogéniques du gluten (selles/urines)
  - HLA type II DQ2/DQ8



Phénotype normal des  
LIE CD103+sCD3+  
Polyclonal TCR  $\gamma$



*Entéropathie autoimmune non coeliaque:*



*IgA anti-Ttg+: 20%*

*Ac anti-AIE 75kD+: 30%*

*Déficit en Ig: 32/48 (67%)*

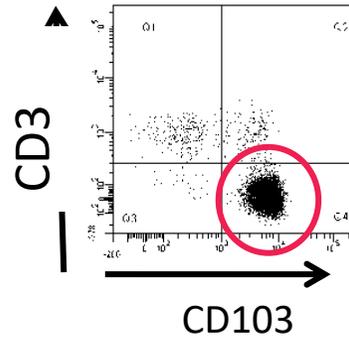
*HLA DQ2/DQ8: 56%*

*Variant génétique pathogénique: 20/48 (42%)*

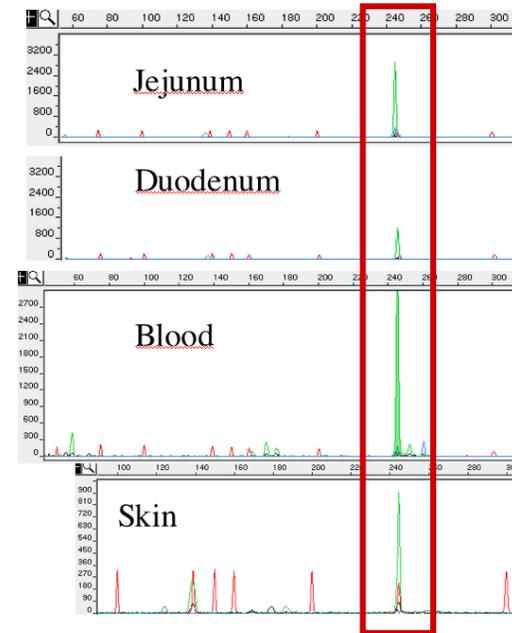
*CTLA-4, LRBA, ICOS, STAT-3, STAT-1, NFKB1, TNFAIP3....*

*Malamut et al Gastroenterology 2010, 2024, Sem Immunopathol 2012*  
*Charbit Henrion et al, CGH 2023*  
*Moreno et al, Gut 2017*

# SPRUE DE TYPE II (SR II): phénotype anormal des LIE

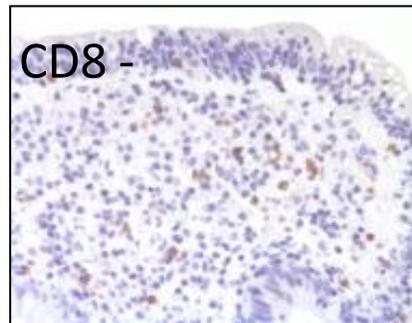
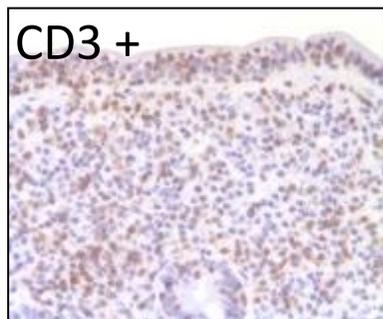


Cytométrie :  
isCD3- CD3+CD8-



Diffusion clonale :  
- Estomac (50%),  
- Colon (30%)  
- Sang, MO  
- Peau, poumon, foie

Trou phénotypique CD3+CD8-  
immunohistochimie



Clone T (TCR  $\gamma$  clonal)

*Malamut et al, Gastroenterology 2009*

*Barret, Malamut et al, Am J Gastro 2012*

*Derrieux et al, J Mol Diagn 2018*

*Hrdlickova et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2018*

# Sprues réfractaires: risque de survenue de lymphome invasif?

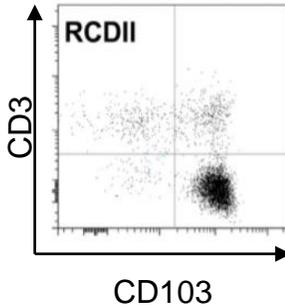
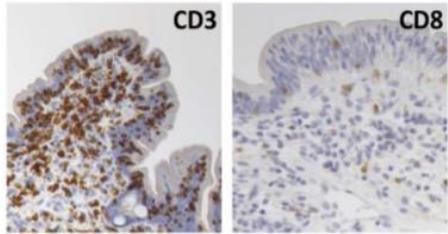
Rubio Tapia et al, Gastroenterology 2009

67% EATL

**SR2**

≈50 ans

survie 5 ans: 44%



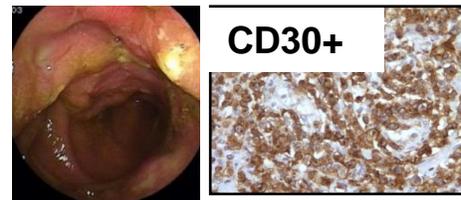
Al Toma et al, Gut 2007

50% EATL

**FREQUENT**  
5y rate: 33%

**EATL**

**Enteropathy Associated T cell Lymphoma**



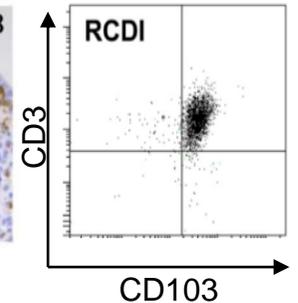
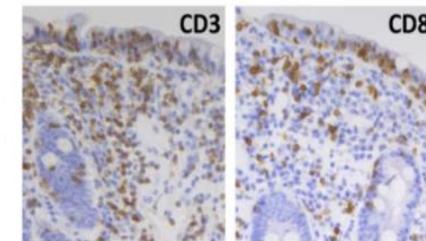
5y-survival : 26%

≈ 60 ans

**SR1**

≈50 ans

survie 5 ans : 93%



**RARE**  
5y rate: 14%

**LIE polyclonaux CD8+T**  
excès autoimmunité?

Malamut G et al, Gastroenterology 2009

Malamut G et al, Dig Liv Dis 2013

**LIE cytotoxiques clonaux innate-like=**  
**lymphome intraépithélial**

# LYMPHOME INVASIF: ENTEROPATHY ASSOCIATED T CELL LYMPHOMA (EATL)

- ≈ 60 ans
- Urgence chirurgicale, hémorragie digestive
- « De novo EATL »: MC méconnue 40%
- Si SRII: fièvre
- Multifocal, masse méésentérique
- survie 5 ans ≈ 20-25%

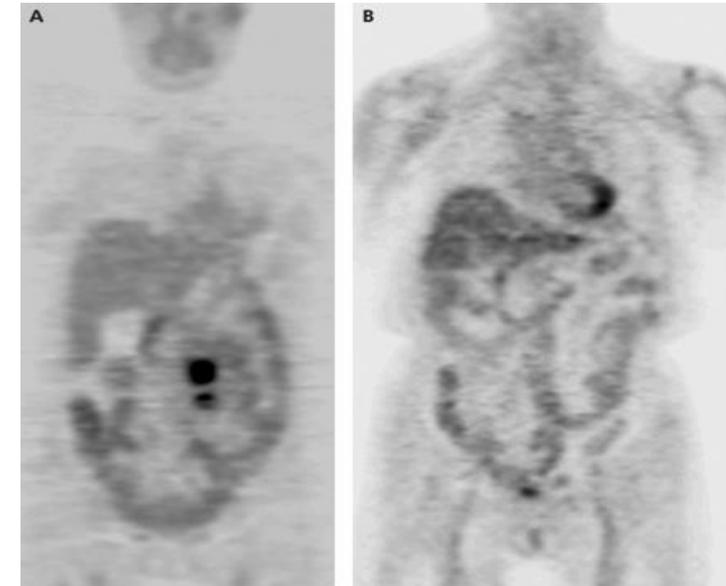
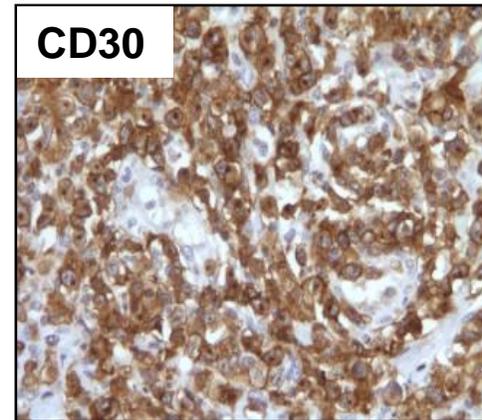
## **Localisation et histologie:**

- Entéroscanner
- Entéro-IRM
- Ponction guidée
- Coelioscopie exploratrice

Hoffman et al, Gut 2003

Malamut et al, Dig Liv Dis 2013

Cheminant et al, Gut 2019



**KI67+P53+:** prolifération  
**Grandes cellules CD103+**  
**Clone TCR $\gamma$**

# ENTEROPATHY ASSOCIATED T CELL LYMPHOMA (EATL): RISQUE?

- Lymphomes Non Hodgkinien (LNH) intestinaux: < 1% des LNH
- Risque augmenté de lymphome T mais non de lymphome B\*
- EATL: incidence : 0,014/100 000 (USA); pays occidentaux 0,16 à 1/1M \*\*
  
- **Risque de lymphome dans la population coeliaque:**
- Catassi et al, *JAMA 2002*: LNH: OR: 3.1 (95% CI, 1.3-7.6), T cell lymphoma: 19.2 (95% CI, 7.9-46.6)
- Askling et al, *Gastroenterology 2003*: (n=11000) LNH; SIR : 6.3 (4.2–125)
- Van Gils et al, *UEG journal 2018*: T-cell lymphoma OR: 35.8 (95% CI 27.1–47.4)
- Lebwohl et al, *CGH 2021*: (n=47241) lymphomes: HR: 2.20 (95% CI, 1.9–2.49)

- **Risque LNH: SIR 3 à 12**
- **Risque lymphome LNH digestif: SIR 16 à 40**

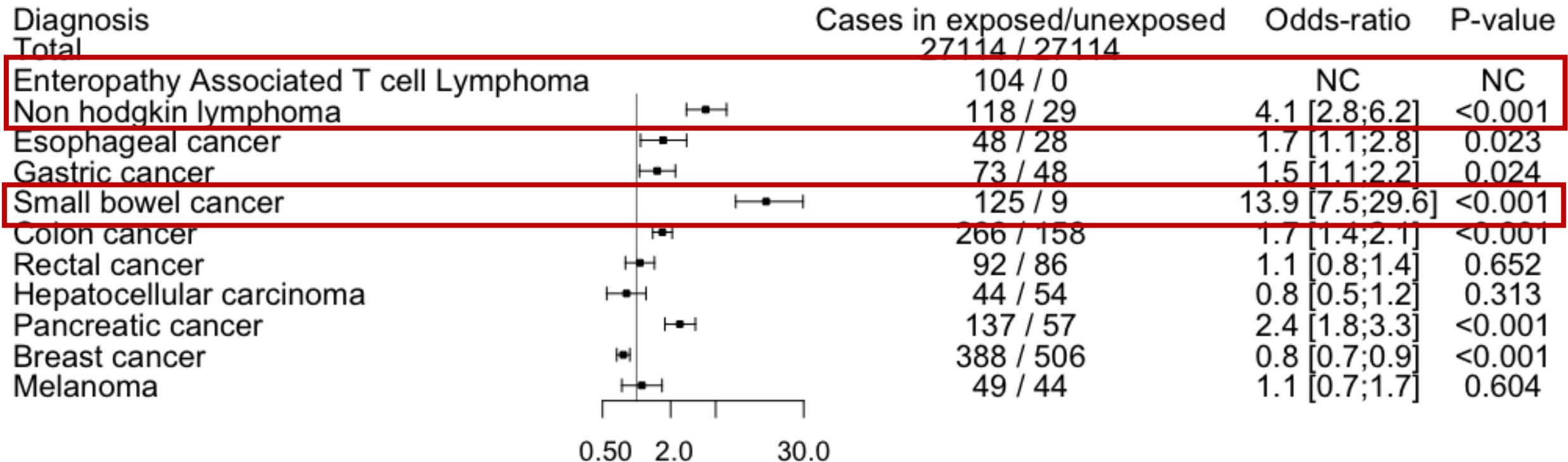
\* Lebwohl et al, *Ann Inter Med* 2013

\*\* Hujoel I et al, *Am J Gastroenterol* 2024

\*\*\*Pelizzaro F et al, *Cancers* 2021

# Risque de Lymphomes : cohorte coeliaque française

## Odds ratio for the different diagnoses



## RISQUE DE SPRUE REFRACTAIRE ?

Absence de code CIM-10 spécifique

*Suivi d'une cohorte européenne de maladies coeliaques sur 25 ans:*



*Eigner et al, Aliment Pharmacol therap 2017*

**>>> Fréquence sprue réfractaire  $\approx$  x 3 fréquence d'EATL**

# RISQUE DE SPRUE REFRACTAIRE ?

## Prévalence SRI vs SRII

Ref.	Year	Country	Celiac disease, n	RCD, n	Prevalence of RCD	Proportion of RCD2 cases out of all RCD patients
Arguelles-Grande	2013	USA	700	73	10%	9%
Wahab	2002	Netherlands	158	11	7%	ND
Roshan	2010	USA	844	34	4%	15%
Eigner	2017	Austria	1138	29	3.3% ->0.5%	24%
Leffler,	2007	USA	603	10	1.7%	ND
Rubio-Tapia	2010	USA	204	3	1.5%	33%
West	2009	UK	713	5	0.7%	100%
Sharkey	2013	UK	391	2	0.4%	0%
Biagi	2014	Italy	1835	9	0.5%	22%
Ilus	2014	Finland	12240	38	0.3%	23%

*Lundin, Kaukinen in Springer Book Refractory celiac disease 2024 Editors Malamut-Cerf-Bensussan*

## FACTEURS FAVORISANT LE LYMPHOME ?

- **Régime sans gluten (RSG):**

- n= 210 suivis > 11 ans : risque de lymphome: RR= 42,7 [19,6-81,4]\*
- pas de surrisque si RSG+
- RR =77,8 (p<0,001) si RSG-

- **Age:** cohorte EATL (n=128) sur MC récemment diagnostiquée  
âge de la MC : 28-78years (médiane: 62 ans), 13%<50 ans\*\*

- **Cicatrisation muqueuse intestinale\*\*\* :**

- risque de lymphome chez coeliaques (n=7625) SIR: 2.26 [CI, 1.18 to 4.34]
- Risque de lymphome si non cicatrisation: SIR: 3.78 [CI, 2.71 to 5.12]
- Risque de lymphome si cicatrisation: SIR: 1.5 [CI, 0.77 to 2.62]

\* Holmes et al, Gut 1989

\*\* Van Gils, UEG J 2018

\*\*\* Lebwohl et al, , Ann Inter Med 2013

# CONCLUSION

## RISQUES AU COURS DE LA MC:

- LNH: RR 2 à 6
- **EATL: RR 16 à 40 mais incidence EATL très faible ( $\leq 0,1/100\ 000$ )**
- **SPRUE REFRACTAIRE : RR $\approx$  X3 celui d'EATL? fréquence SRI  $\approx$  SRII?**
  
- SRI probablement surévaluée :
  - - confusion avec entéropathie autoimmune +/- DICV
  - - confusion avec maladie coeliaque à réponse lente

## FACTEURS DE RISQUE

- Age tardif au diagnostic de MC (> 50 ans)
- Mauvais suivi du RSG
- Non cicatrisation de la muqueuse intestinale (persistance atrophie villositaire)

# REMERCIEMENTS



## Gastroentérologie

Romain Coriat (hôpital Cochin)  
Stanislas Chaussade (hôpital Cochin)

## Anatomopathologie

Benoît Terris (hôpital Cochin)

## Onco-Hématologie

Vahid Asnafi (hôpital Necker)  
Ludovic Lhermitte (hôpital Necker)  
Elizabeth Macintyre (hôpital Necker)



## Hématologie

Olivier Hermine (hôpital Necker)  
David Sibon (hôpital Henri-Mondor)

## Cytogénétique

Isabelle Radford (hôpital Necker)

## Laboratoire Inserm UMR1163

Nadine Cerf-Bensussan  
Anais Levescot  
Nicolas Guégan.

