

Quand arrêter le régime sans gluten chez les coeliaques?

Georgia Malamut

Hôpital Cochin-Institut Imagine-Université Paris-Cité

20^{ème} journée de Gastroentérologie de l'hôpital Cochin



MALADIE COELIAQUE: EFFETS DU REGIME SANS GLUTEN

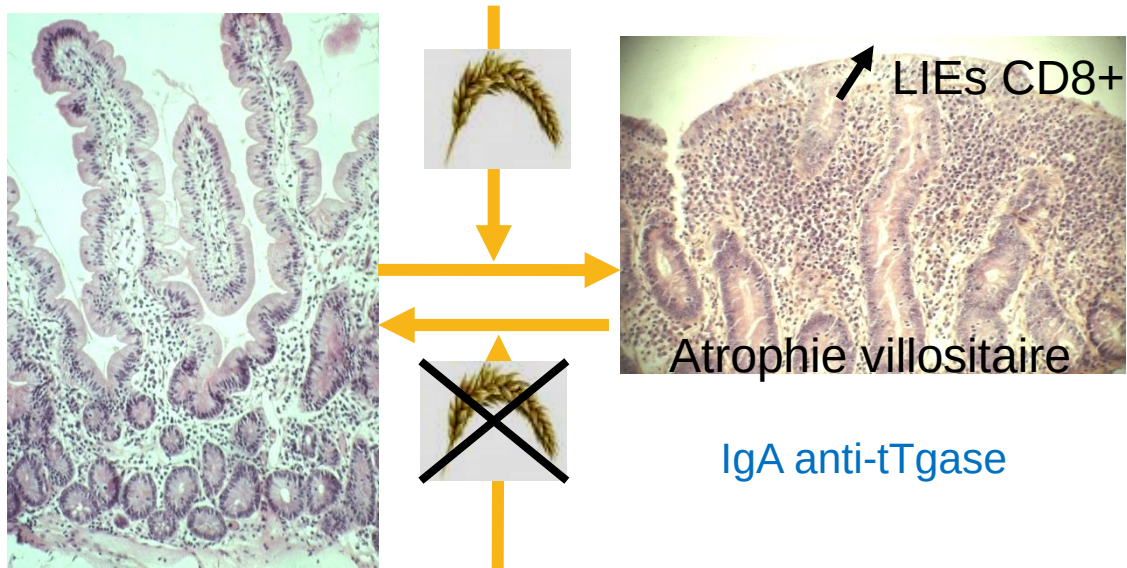
Régime sans gluten (blé, seigle, orge):

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

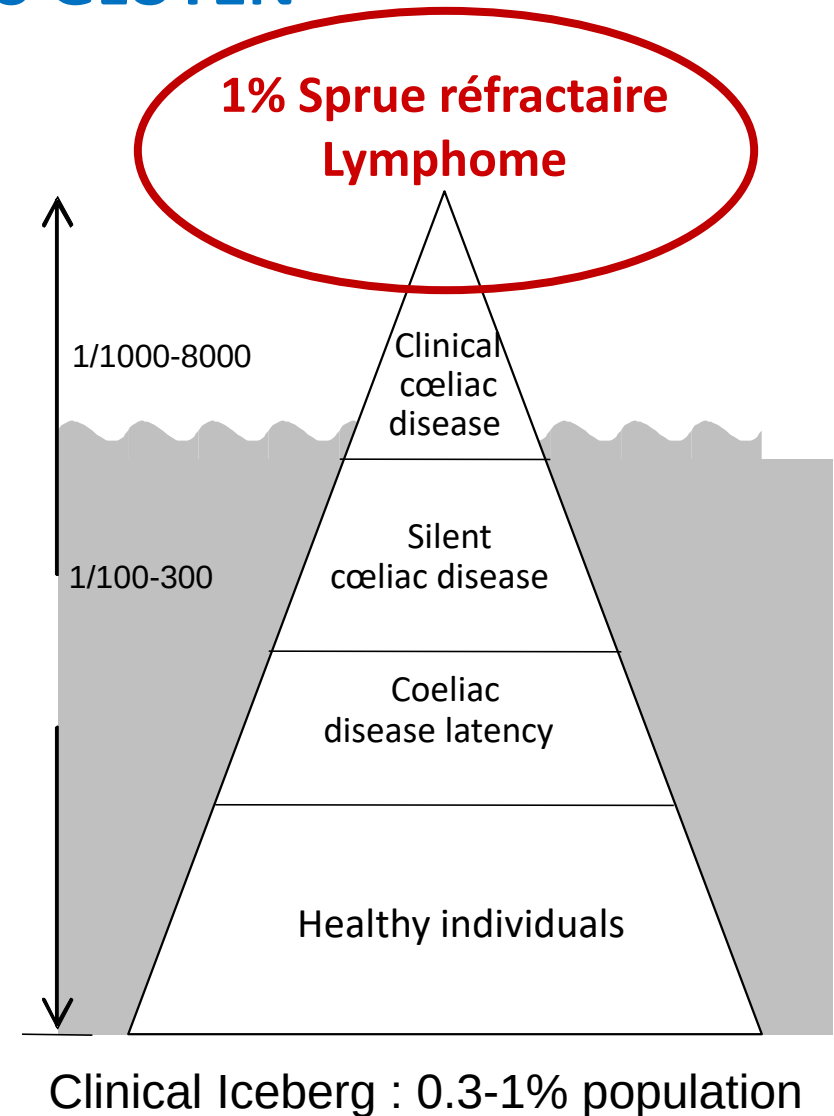
Mais atrophie villositaire persistante à 5 ans: 40%

Lebwohl B et al, APT 2014

Sbravati et al, Dig Liv Dis 2022



HLA-DQ2 or DQ8



Malamut G et al, Gastroenterology 2024

LA MALADIE « NON RESPONSIVE » EST LIEE A UNE MAUVAISE OBSERVANCE DU REGIME SANS GLUTEN

- 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*

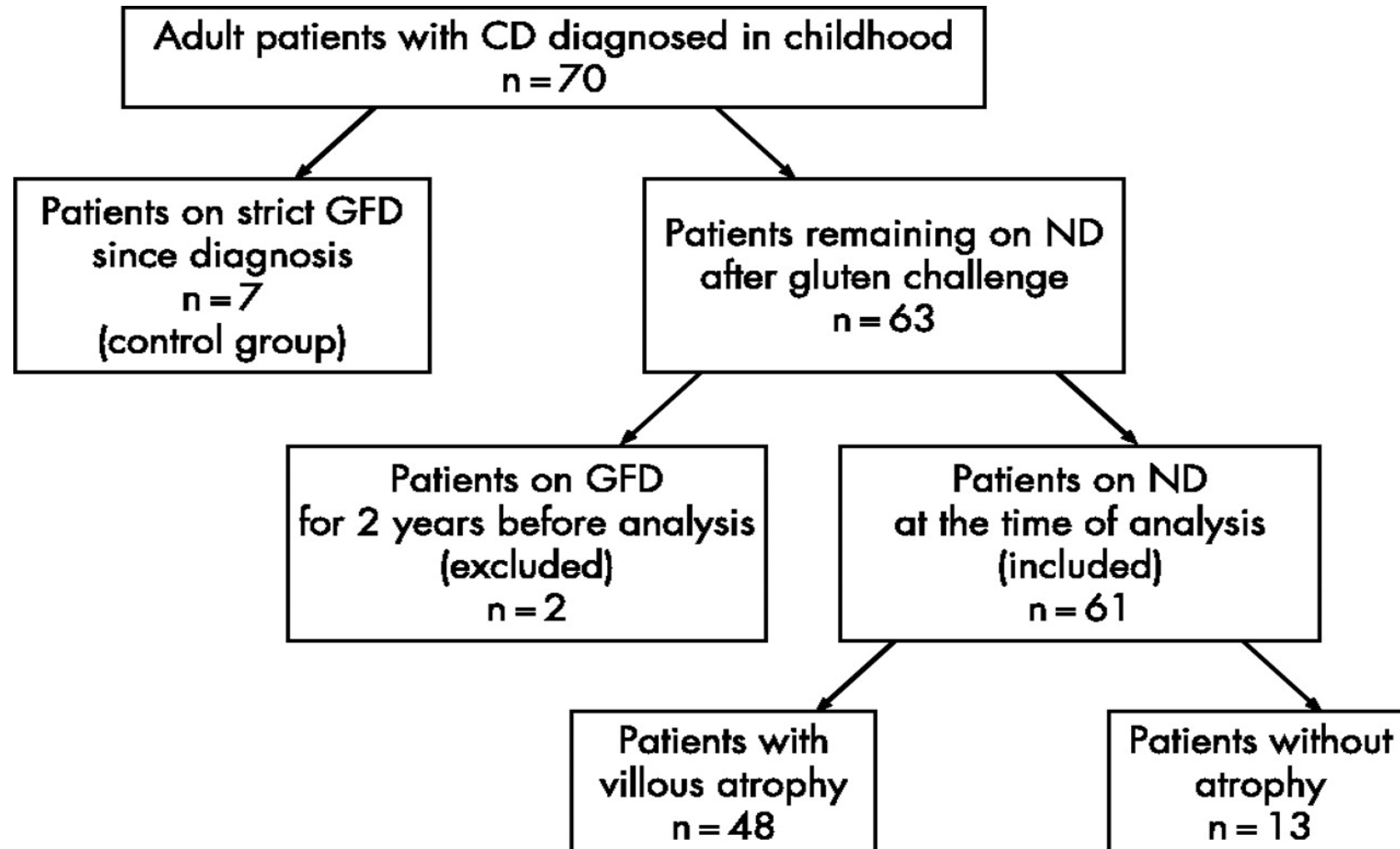
REGIME SANS GLUTEN: ASTREIGNANT ET COUTEUX

- Le régime sans gluten est contraignant, coûteux (prix X 3 à 5) mais n'entraîne pas de carence
- Régime d'exclusion sans risque
- Mais attention aux produits de substitution (additifs, sucres, céréales raffinées):
110007 adultes américains, suivi 26 ans: risque accru de maladies cardio-vasculaires en cas de consommation de produits avec céréales raffinées
- Suivi diététique, sérologie anti-transglutaminase, dosage urinaire du GIP (Gluten immunogenic peptide)

Lebwohl et al, BJM 2017

Moreno et al, Gut 2017

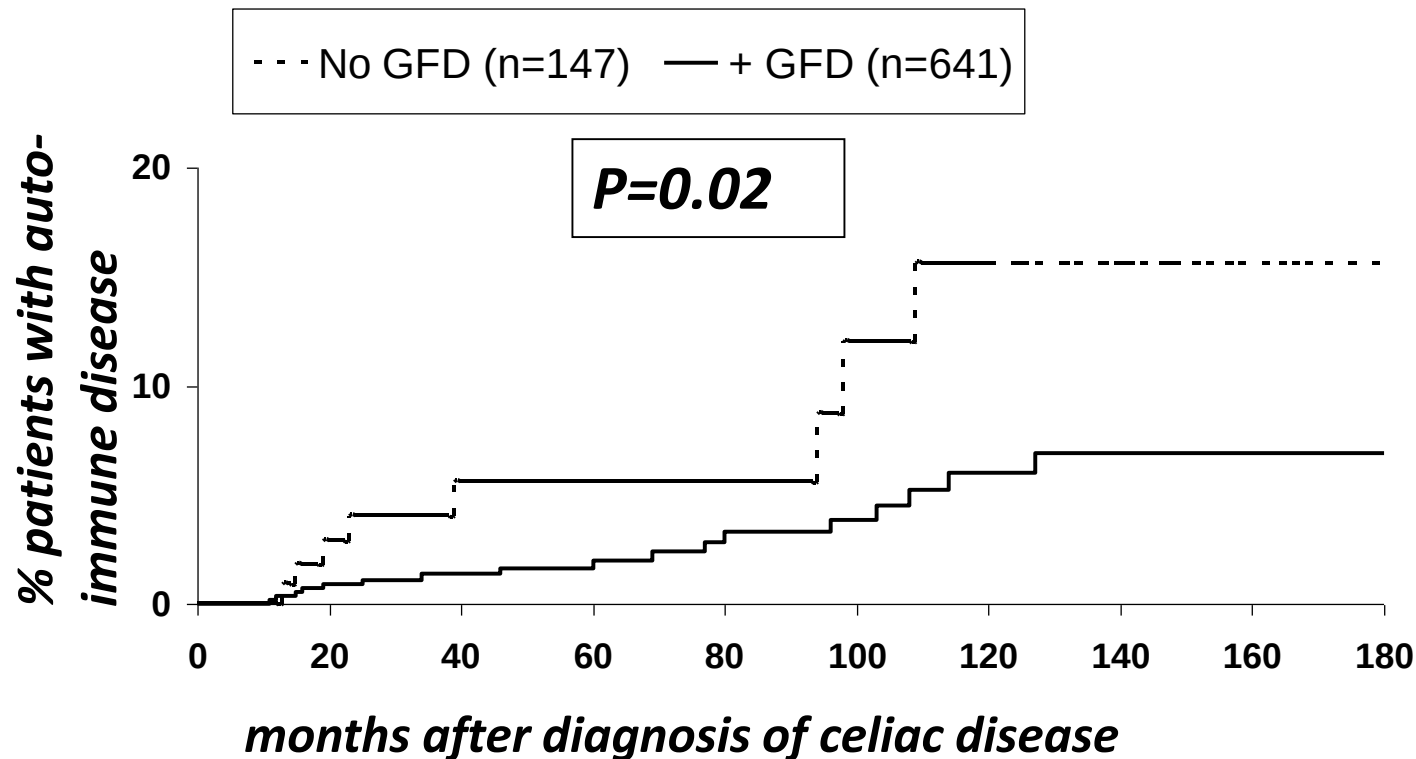
IL PEUT EXISTER DES PERIODES DE TOLERANCE TRANSITOIRE AU REGIME NORMAL CHEZ LES COELIAQUES: EXPERIENCE PEDIATRIQUE



COMPLICATIONS FAVORISEES PAR LA CONSOMMATION DE GLUTEN

Cohorte nationale Française 27 114 patients coeliaques suivis pendant 10 ans:
diabète type 1 (OR:2.8), thyroïdite (OR:5)

Plus de **maladies autoimmunes** chez les coeliaques exposés au gluten



Cosnes et al, CGH 2008

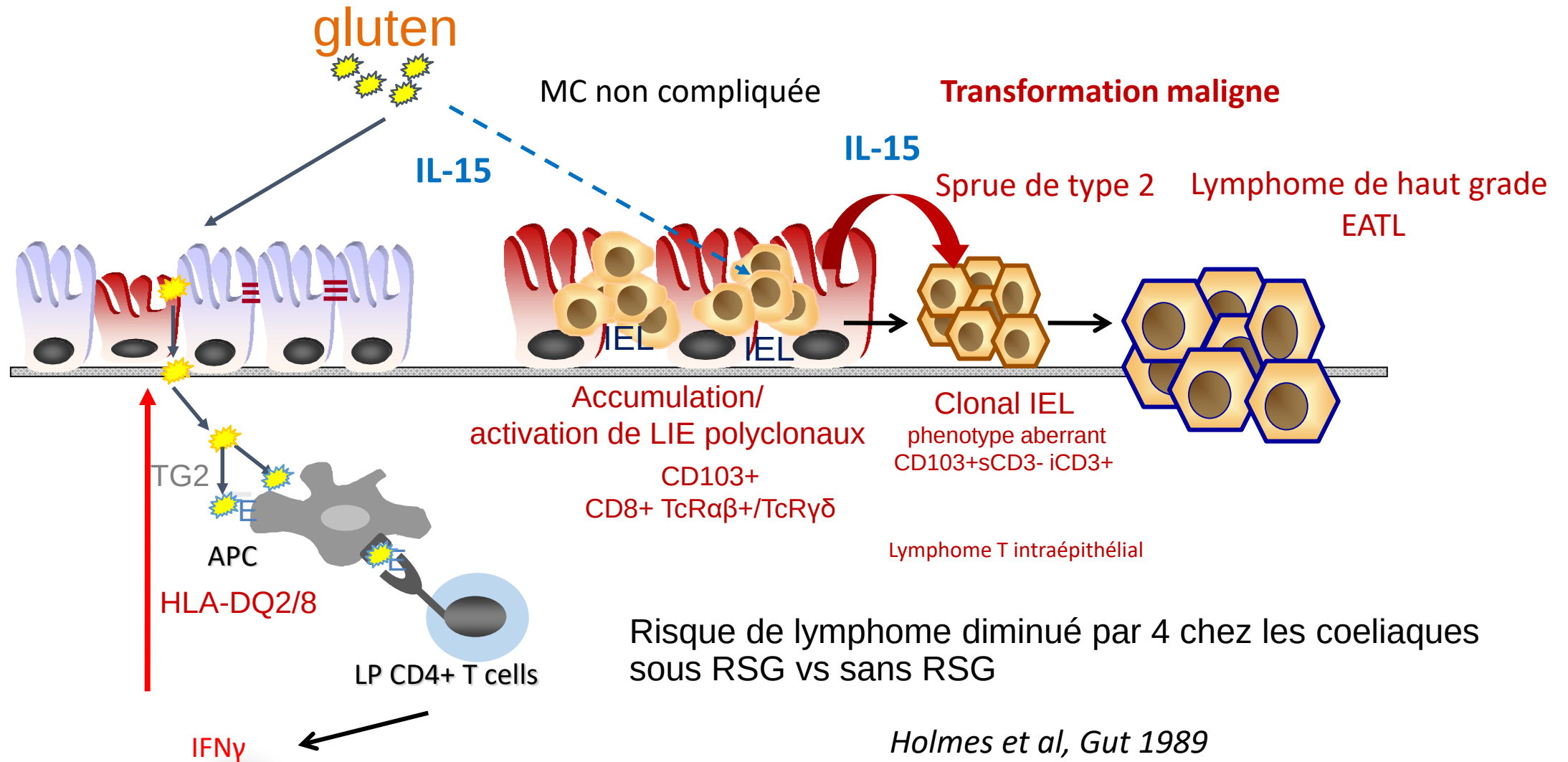
RISQUES EVOLUTIFS D'UNE MALADIE COELIAQUE NON CICATRISÉE

- Enquête diététique: 50mg de gluten suffit à induire des lésions intestinales!
- **L'absence de cicatrisation muqueuse intestinale** favorise la survenue de:
- **lymphome intestinal:**
 - risque de lymphoproliférations chez coeliaques (n=7625) avec atrophie persistante versus coeliaques cicatrisés: hazard ratio [HR]: 2.26 [CI, 1.18 to 4.34])
 - risque de lymphome T: HR: 3.51 [CI, 0.75 to 16.34]) *
- **fractures osseuses:**
 - Risque de fracture de hanche chez coeliaques (n=7146) avec atrophie persistante versus coeliaques cicatrisés: HR: 1.67, 95% CI 1.05-2.66) **

* Lebwohl et al, Ann Inter Med 2013

**Lebwohl et al, J Clin Endocrinol Metab 2014

EFFETS DU GLUTEN AU COURS DE LA MALADIE COELIAQUE COMPLIQUEE



Holmes et al, Gut 1989

Malamut G et al, Gastroenterology 2024

MALADIE COELIAQUE: LE DIAGNOSTIC AUGMENTE LA SURVIE

- **Coeliaques diagnostiqués: mortalité X1.4**
 - 32815 coeliaques diagnostiqués (29096 inflammatoires, 3719 latents)
 - mortalité globale: HR= 1.39; 95% [95%CI, 1.33-1.45]; suivi 8.8 ans
 - mortalité si inflammatoire (HR= 1.72; 95% CI, 1.64-1.79; suivi 7.2 ans)
 - mortalité si latent (HR= 1.35; 95% CI, 1.14-1.58; suivi 6.7 years).
- **Coeliaques non diagnostiqués: mortalité X 3.9**
 - 9133 jeunes adultes enrôlés dans Warren Air Force Base (suivi: 45 ans)
 - Serums testés pour les Ac anti-tissue transglutaminase
 - 14 (0.2%) avec maladie coeliaque non diagnostiquée
 - mortalité coeliaques non diagnostiqués : HR = 3.9; [95%CI 2.0-7.5]; P < .001

Ludvigsson et al, JAMA 2009

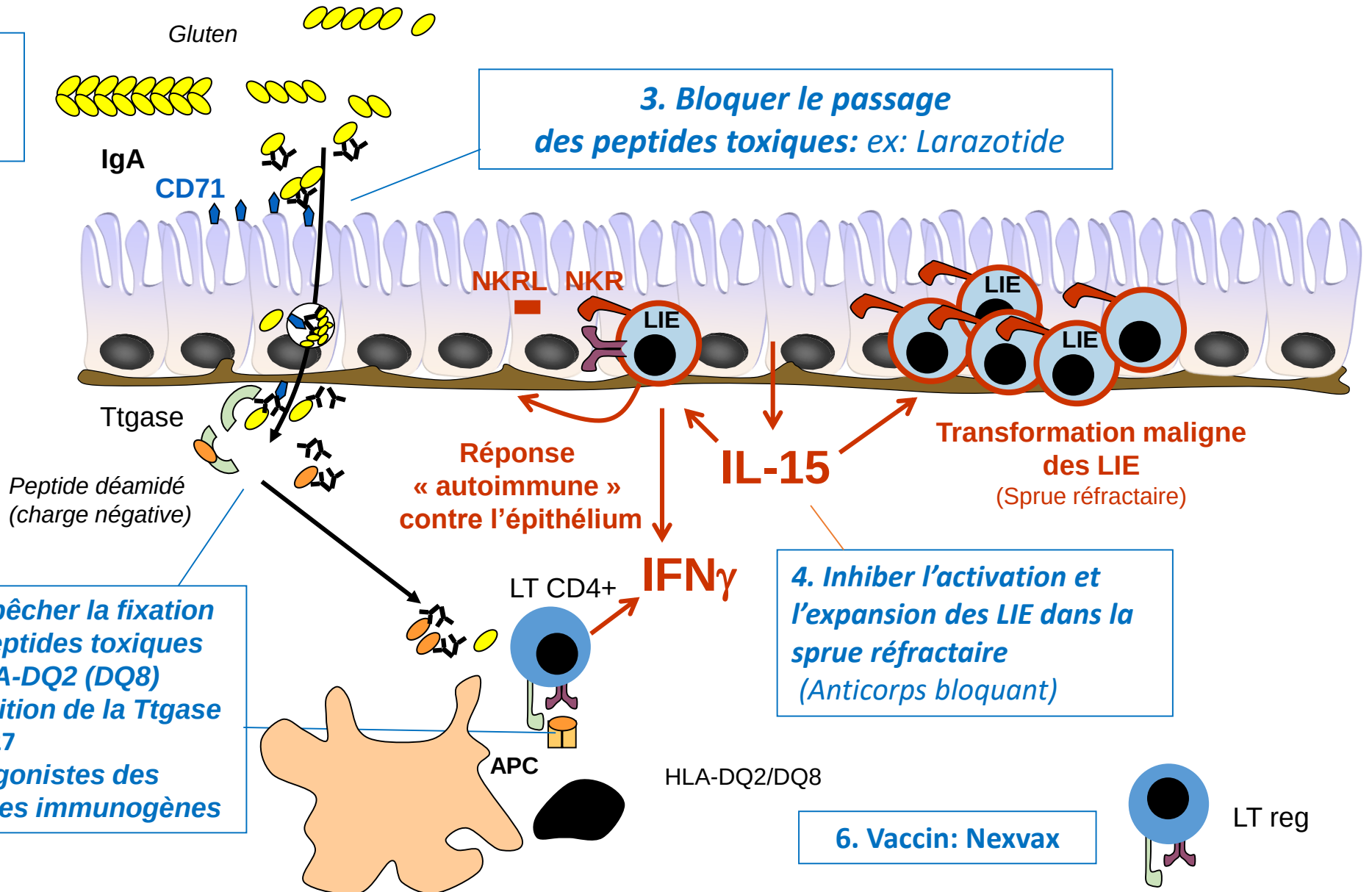
Rubio-Tapia et al, Gastroenterology 2009

TRAITEMENTS ALTERNATIFS AU RSG ?

1. Modification du blé
pour éliminer les peptides toxiques

2. Favoriser la digestion du gluten
En ajoutant des enzymes digestives : ex: *Glutenase*

3. Bloquer le passage des peptides toxiques: ex: *Larazotide*



5. Empêcher la fixation des peptides toxiques au HLA-DQ2 (DQ8)
- Inhibition de la *Ttgase* **ZED1227**
- Antagonistes des peptides immunogènes

4. Inhiber l'activation et l'expansion des LIE dans la sprue réfractaire
(Anticorps bloquant)

6. Vaccin: Nexvax

CONCLUSION

- Des périodes de tolérance clinique et histologique au régime normal existent chez les coeliaques après un RSG initial introduit tôt dans l'enfance mais rechutes fréquentes à l'âge adulte
- La cicatrisation muqueuse semble ralentie par un âge tardif au diagnostic et l'instauration tardive du RSG
- Le non suivi du RSG et/ou la persistance de l'atrophie villositaire sont corrélés à:
 - un risque plus élevé de symptômes persistants
 - un risque plus élevé de maladie auto-immunes
 - un risque plus élevé de fractures osseuses
 - un risque plus élevé de lymphome intestinal
 - une baisse de la survie globale
- Il n'existe pas de traitement alternatif au RSG
- **Le RSG doit donc à ce jour être poursuivi à vie sans interruption chez les patients coeliaques**

REMERCIEMENTS

Gastroentérologie

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

Anatomopathologie

Benoît Terris (hôpital Cochin)

Onco-Hématologie

Vahid Asnafi (hôpital Necker)
Nicole Brouzes
Ludovic Lhermitte (hôpital Necker)

Hématologie

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

Cytogénétique

Isabelle Radford (hôpital Necker)



Laboratoire d'immunité intestinale Inserm UMR1163

Nadine Cerf-Bensussan

Anais Levescot

Fabienne Charbit-Henrion

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

FONDATION
imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

