



7ème Journée du Limousin :
état de l'Art en Endoscopie Digestive
12 juin 2004, Limoges

MALADIE COËLIAQUE : DETECTION ET SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUES

Professeur Gérard Gay, Professeur Michel Delvaux,
Docteur Isaac Fassler, Unité de Médecine Interne
à orientation Digestive, CHU de Nancy

Introduction (1)

Classiquement, l'endoscopie contribue au diagnostic, en démontrant :

- l'atrophie villositaire sur des biopsies duodénales
- l'efficacité du régime sans gluten par la restauration de la hauteur des villosités



Introduction (2)

La présentation classique :

- diarrhées chroniques : stéatorrhée macroscopique
→ grande diarrhée sécrétoire en fonction de l'étendue de l'intestin grêle atteint
- perte de poids dont l'importance est fonction de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatoire
- météorisme abdominal
- correspond à une atteinte étendue du grêle

Introduction (3)

Des données nouvelles :

- études épidémiologiques
- études physiopathologiques
- études de suivi de la maladie

→ mettent en valeur le rôle de l'Endoscopie Digestive

Introduction (4)

Dans le même temps, l'endoscopie connaît elle-même des évolutions :

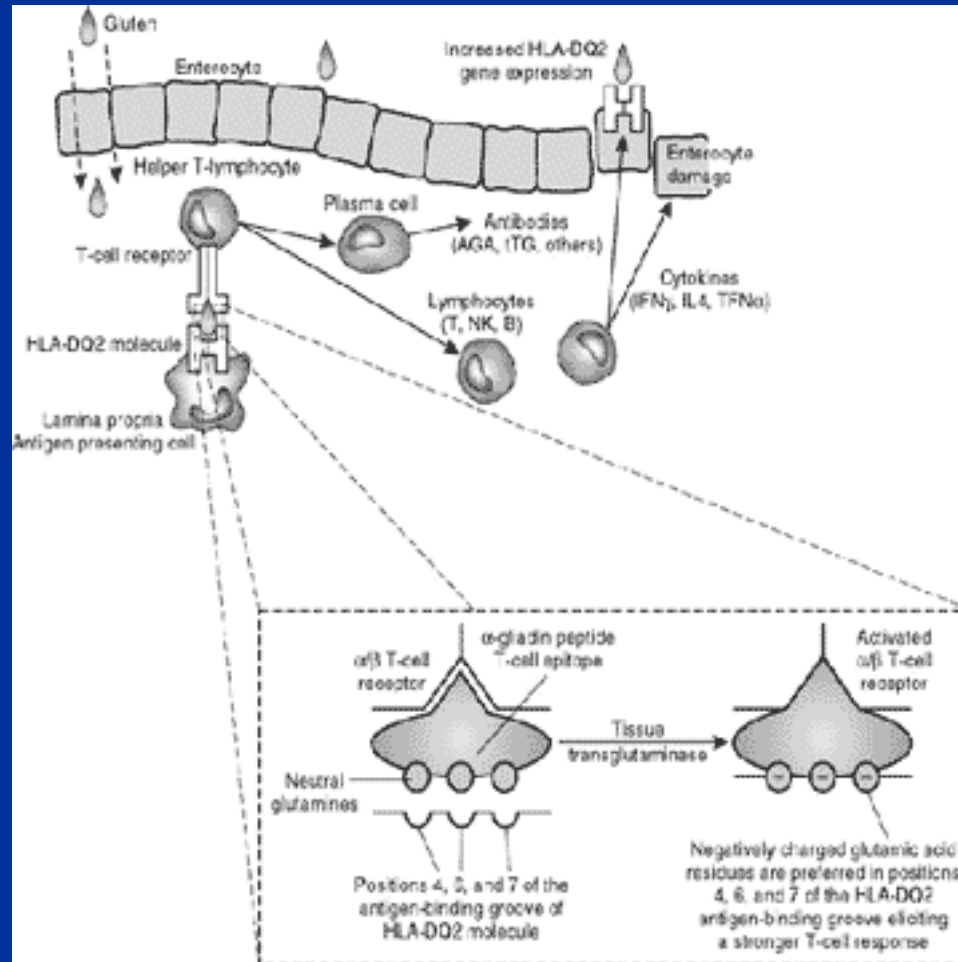
- quel rôle pour la vidéo-entérocoscopie poussée (VEP) ?
- introduction de la vidéo-capsule endoscopique (VCE)



Plan

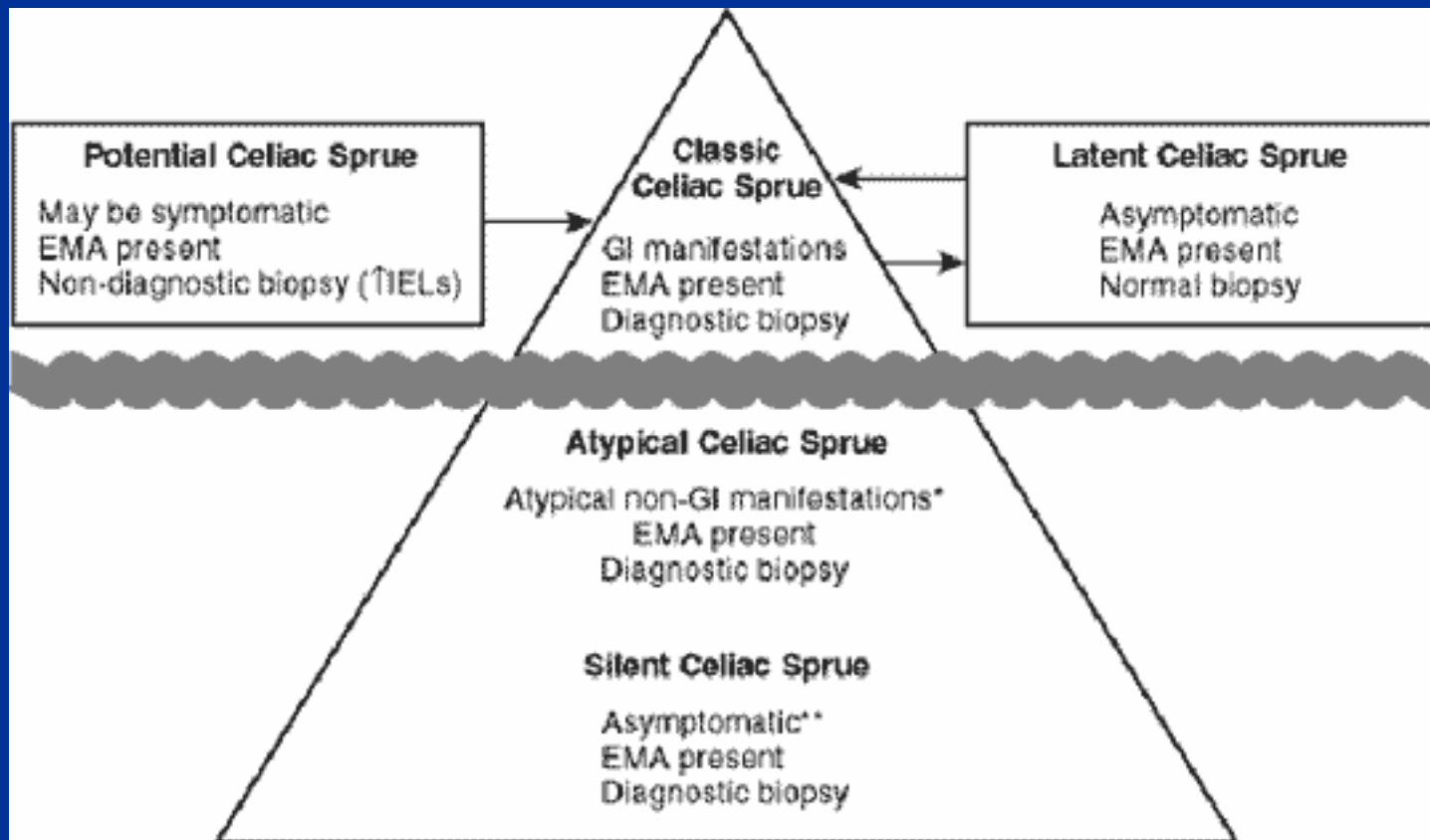
- Faits nouveaux affectant le rôle de l'endoscopie dans la maladie cœliaque
- Rappel des points-clés d'un bon examen endoscopique dans la maladie cœliaque
- Place de l'endoscopie à la lumière de ces données, en essayant de préciser les rôles de la VEP et de la VCE

Faits nouveaux (1) : physiopathologie



Faits nouveaux (2) : épidémiologie

Sous-estimée du fait des formes latentes et silencieuses :
1 pour 120 en Europe et 1 pour 300 aux Etats-Unis



Faits nouveaux (3) : épidémiologie-dépistage (1)

- Forme clinique classique → 10-20 % :
 - familles de patients porteurs de la maladie de Crohn (5-10 %)
- Formes frustrées ou asymptomatiques ou atypiques → + de 80 % :
 - anémie (fer, folates, vitamine B12, hémolytique)
 - ostéopénie, ostéoporose, arthralgies
 - diabète de type I (5 %)
 - hépatopathie (hypertransaminémie)
 - intestin irritable selon les critères de Rome II (6 %)
 - maladies auto-immunes (5-30 %)
 - cardiomyopathie dilatée primitive
 - troubles neurologiques (ataxie, épilepsie, migraine, troubles psychiatriques)
 - troubles de la reproduction (stérilité, aménorrhée, avortement)
 - aphtes (5 %)

Faits nouveaux (4) : épidémiologie-dépistage (2)

- Qui dépister ?
 - Population générale : non
 - Populations à risque :
 - familles de patients porteurs de la maladie de Crohn
 - maladies auto-immunes complexes
 - diabète insulino-dépendant
 - ostéoporose inexplicquée

Faits nouveaux (5) : épidémiologie-dépistage (3)

- Pourquoi dépister ?
 - Amélioration des symptômes mineurs ou atypiques
 - Prévention des complications :
 - maladies auto-immunes
 - lymphome (risque relatif x 6)
 - cancer (risque relatif x 1,3)
 - ostéopénie

Faits nouveaux (6) : épidémiologie-dépistage (4)

- Comment dépister ?
 1. Familles de maladies cœliaques et groupes à risque :
 - dosage pondéral des immunoglobulines, mais...
 - anticorps anti-endomysium IgA, IgG → biopsie si +
→ rôle de la VCE dans ces situations ?
 2. Endoscopie réalisée pour des troubles digestifs atypiques :
 - biopsies - gastriques et duodénales systématiques même si l'aspect de la muqueuse est normal :
 - gastrite lymphocytaire
 - atrophie villositaire

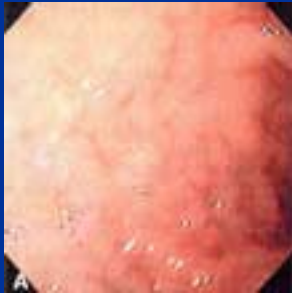
Faits nouveaux (7) : surveillance-complications (1)

- Principales complications :
 - lymphome T non hodgkinien
 - jéjunite ulcéreuse
 - maladie de Crohn réfractaire au régime sans gluten
 - cancers épithéliaux : grêle, pharynx, œsophage
 - fibrose pulmonaire, dilatation des bronches
 - atteintes encéphaliques : calcifications cérébrales, épilepsie, affections démyélinisantes, syndromes démentiels, polyneuropathies sensitivo-motrices, ...
 - hyposplénisme, cavitation mésentérique

Faits nouveaux (8) : surveillance-complications (2)

- Classiquement : duodéno-scopie à 6 mois ou 1 an pour objectiver la réponse au régime sans gluten chez l'adulte
- Intérêt limité de la sérologie
- Mais persistance fréquente des anomalies endoscopiques

Faits nouveaux (9) : surveillance-complications (3)



- 39 adultes → régime sans gluten avec bonne réponse clinique pendant 8,5 ans, sérologie - :
 - endoscopie normale : 23 % (n = 9)
 - réduction de la hauteur des villosités : 33 %
 - fissurations muqueuses : 41 %
 - aspect nodulaire : 33 %
 - histologie normale : 21 %
 - atrophie partielle : 69 %
 - atrophie totale : 10 %
 - lymphocytose ne revenant pas à la normale
- L'histologie des lésions proximales n'est pas corrélée à l'amélioration clinique. La diarrhée est liée à l'amélioration des lésions distales qui est plus rapide.

Faits nouveaux (10) : surveillance-complications (4)

- Sprue réfractaire cœliaque :
 - atrophie villositaire symptomatique persistante après un régime sans gluten bien suivi pendant 6 mois
 - après avoir éliminé les autres causes d'atrophie et la présence d'un lymphome
 - les autres causes d'atrophie :
 - sprue collagène
 - déficit en dissacharidase
 - pullulations microbiennes
 - insuffisance pancréatique
 - MICI
 - colite microscopique
 - intolérance aux protéines (lait-œuf)
 - entéropathie auto-immune
 - gastroentérite à éosinophile
 - gardia
 - ischémie intestinale

Faits nouveaux (11) : surveillance-complications (5)

- Nouveautés :
 - phénotype des lymphocytes particuliers CD3+, CD8-, CD4- et TCR Gamma-
 - réarrangement monoclonal TCR-Gamma
 - anticorps anti-EMA - ou + sous régime sans gluten dans la moitié des cas
 - phénotype aberrant LIE dans tout le tractus digestif et le sang circulant et présence de lymphocytes intra-épithéliaux en excès au niveau de l'estomac et du côlon
 - en endoscopie : jéjunite ulcéreuse

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (1) : les moyens



Œso-gastro-duodénoendoscopie



Iléo-coloscopie



Vidéo-entéroscope poussée



Vidéo-capsule

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (2) : quand ? Pour établir un diagnostic de certitude

- Critères sérologiques :

Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque				
	Anti-endomisium (Ig A)	Anti-trans-glutaminase (Ig A)	Anti-gliadine (Ig A)	Anti-gliadine (Ig G)
Sensibilité	> 90 %	> 90 %	> 90 %	75 %
Spécificité	> 95 %	99 %	85 %	90 %

- Critères histologiques :

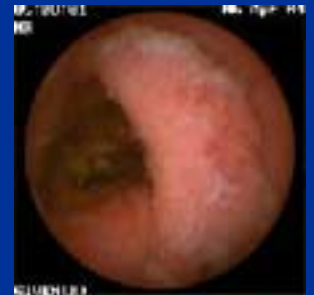


- Critères cliniques :

efficacité du régime sans gluten

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (3) : aspects caractéristiques (1)

1. Les biopsies duodénales per-endoscopiques remplacent les biopsies per-orales jéjunales, y compris chez l'enfant (*Olds G. Gastrointest. Endosc. 2002; 56: 407-15*)
2. Les prélèvements dans le deuxième duodénum sont étagés à distance de la papille (diamètre de 4 à 6 mm pour la prise) : si possible 2 au niveau de l'angle de Treitz et 2 au niveau du jéjunum proximal à distance du bulbe car les follicules lymphoïdes refoulent et déforment les villosités
3. La VEP permet d'obtenir des prélèvements jéjunaux supplémentaires mais ne modifie pas la prise en charge des patients (*Cellier C. Gastrointest. Endosc. 1999; 50: 13-7*)
4. La VEP a surtout un intérêt dans la recherche des complications :
 - jéjunite ulcéreuse
 - lymphome T



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (4) : aspects caractéristiques (2)

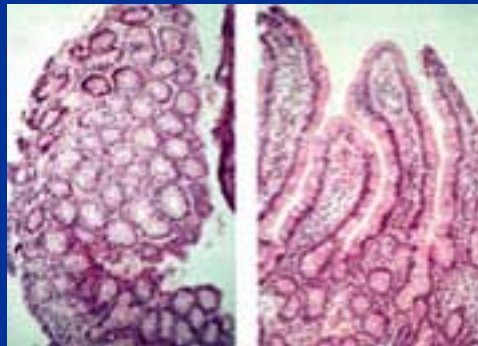
- Sans immersion :
 - sensibilité : 40 %
 - spécificité : 87 %
- Avec immersion (100 ml d'eau après exsufflation de l'air) :
 - sensibilité : 99 %
 - spécificité : 99 %



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (5) : aspects techniques, problèmes (1)

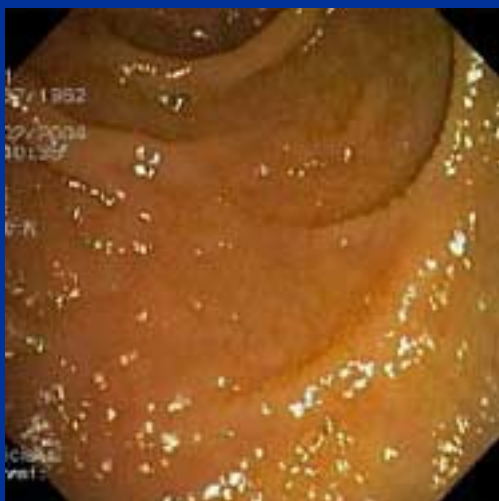
- La fixation des biopsies doit être immédiate (12 à 24 h) dans le liquide de Bouin
- La congélation est nécessaire pour les examens immunohistochimiques (sprue réfractaire)
- La biologie moléculaire nécessite la fixation dans la paraffine après congélation (sprue réfractaire)

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (6) : aspects techniques, problèmes (2)



- Une biopsie est bien orientée si elle est entourée de deux cryptes
- Les colorants : hématoxyline safran (morphologie), Giemsa (agent pathogène), PAS (agent pathogène et quantificateur de la mucosécrétion)
- La coloration avec le bleu de méthylène (5 à 10 ml de solution à 1 %) améliore la visualisation des lésions endoscopiques mais ne change pas significativement le rendement diagnostique, même avec une optique de grossissement

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (7) : aspects endoscopiques chez l'adulte (1)



1. Perte des plis
jéjunaux ++++

- spécificité : 97 %
- sensibilité : 73 %



2. Encoche des plis +++

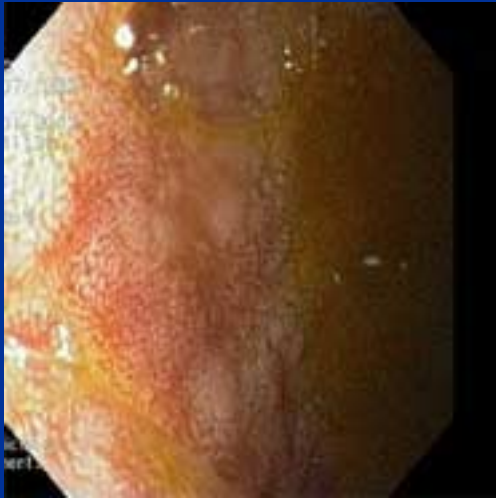
- spécificité : 87 %
- sensibilité : 88 %



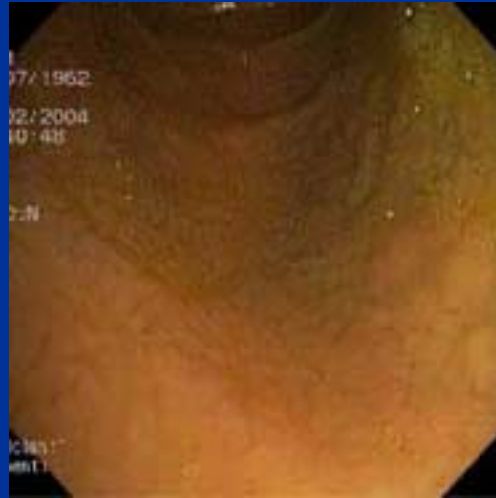
3. Insufflation maximum

- aspect en mosaïque
+++
mieux que si
chromo-endoscopie +

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (8) : aspects endoscopiques chez l'adulte (2)



4. Micro-nodularité
du bulbe +
- sensibilité : 15 %



5. Visualisation de la
micro-vascularisation
- sensibilité : 5 %



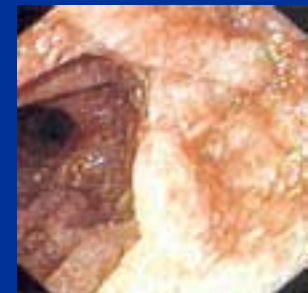
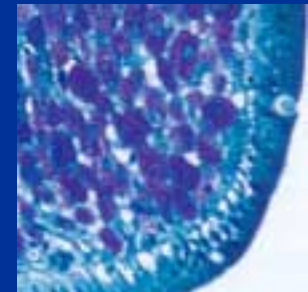
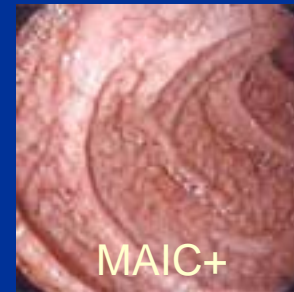
6. Erosions dans D2⁽³⁾⁽⁴⁾

Bonne corrélation inter-observateurs pour ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ : 0,76 ; 0,83 ; 0,41

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (9) : aspects endoscopiques chez l'adulte (3)

Toutes les diminutions de hauteur des plis duodénaux ne sont pas symptomatiques de la maladie de Crohn :

- gastroentérite à éosinophiles
- giardiase
- sprue tropicale
- VIH :
 - VIH entéropathie
 - *cryptosporidius*
 - *isospora*
 - microsporidie
- cytomégalovirus
- causes infectieuses :
 - MAIC
 - maladie de Whipple
 - giardiase +++



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (11) : aspects endoscopiques chez l'adulte (4)

La diminution de hauteur des plis est le meilleur signe endoscopique qui oriente vers la maladie cœliaque lorsque l'endoscopie haute est réalisée pour des raisons autres qu'une diarrhée ou un syndrome de malabsorption

L'endoscopie dans la maladie coéliquaue (12) : aspects endoscopiques chez l'enfant

Signe endoscopique	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive + (%)	Valeur prédictive - (%)
Aspect en mosaïque	98,7	96,7	97,5	98,3
Encoches des plis	68,7	98,3	98,2	70,2
Visualisation de la vascularisation	15,0	98,3	92,3	46,5
Perte des plis	6,2	100	100	44,4
Une ou plusieurs modifications	100	100	100	100

- La chromo-endoscopie n'améliore pas le diagnostic
- La réduction de hauteur des plis n'est jamais observée chez l'enfant de moins de 5 ans
- Sauf pour l'aspect en mosaïque, la fréquence des anomalies endoscopiques augmente avec l'âge

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (13) : résultats des biopsies

- Atrophie villositaire
- Augmentation du nombre de lymphocytes :
 - n = 20 % de cellules épithéliales
 - maladie de Crohn : 40 à 150 % de cellules épithéliales
 - critère majeur +++ car non retrouvé dans les autres étiologies d'atrophie villositaire
- Hyperplasie des cryptes
- Hypercellularité du chorion : lymphocytes, polynucléaires, éosinophiles
- Membrane basale épaissie → collagène → sprue collagène
- Immunohistochimie :
 - LT : CD3+ CD8+ avec récepteur TCR $\alpha\beta$ normal
 - maladie cœliaque : LT CD3+ CD8+ mais avec récepteur TCR $\gamma\delta$
 - sprue réfractaire LT : CD3+ CD8- monoclonalité TCR $\gamma\delta$



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (14) : quel rôle pour la capsule vidéo-endoscopique ?

- Aspects en vidéo-capsule
- Quelles indications ?
 - Dépistage :
 - patients à risque :
 - maladie auto-immune
 - diabète insulino-dépendant
 - familles de maladies cœliaques
 - sérologie + lors d'un dépistage systématique
 - Chez l'enfant :
 - pour convaincre de la nécessité de l'endoscopie



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (15) : quand ? Pour confirmer l'efficacité du traitement (1)

- Théoriquement, l'amélioration histologique sous régime sans gluten est nécessaire pour confirmer le diagnostic à 4 à 6 mois⁽¹⁾⁽²⁾
- Limite des tests sérologiques
- Chez l'adulte, les anomalies histopathologiques doivent disparaître⁽³⁾
- Mais...

(1) Walker-Smith J.A. *Arch. Dis. Child* 1990; 65: 909-11.

(2) AGA. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.

(3) Fasano A. *Gastroenterology* 2001; 120: 631-51.

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (16) : quand ? Pour confirmer l'efficacité du traitement (2)

Mais... la normalisation n'est pas la règle !

39 patients, 8,5 de suivi 45 ans

Endoscopie	
Normale	23 %
Diminution de la hauteur des plis	46 %
Encoches des plis	33 %
Aspect nodulaire	33 %

Histologie	
Normale	21 %
Atrophie partielle	69 %
Atrophie totale	10 %

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (17) : quand ? Pour confirmer l'efficacité du traitement (3)

Y a-t-il un rôle
pour la vidéo-capsule
dans cette indication ?



L'endoscopie dans la maladie cœliaque (18) : quand ? Pour rechercher les lésions associées (1)

- Au niveau de l'estomac :
 - recherche de gastrite lymphocytaire
 - classiquement : 30 à 40 % des patients avec LIE > 25 % des cellules épithéliales
mais étude de *Diamant C. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94: 1313-19.*

	Maladie cœliaque	Contrôles avec gastrite
Nombre hommes/femmes	30/8	34/14
Age (moyenne)	43 (24-77)	43 (18-76)
Aspect endoscopique :		
- érosions	3	5
- ulcères	1	1
Infection par <i>Helicobacter pylori</i> (nombre de cas)	32	37
LIE (n/100) :		
- corps	5,9 ± 0,9	4,3 ± 0,7
- antrum	8,7 ± 1,5	4,1 ± 0,4

p < 0.002

Explique le faible nombre de cancers gastriques qui compliquent la maladie cœliaque

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (19) : quand ? Pour rechercher les lésions associées (2)

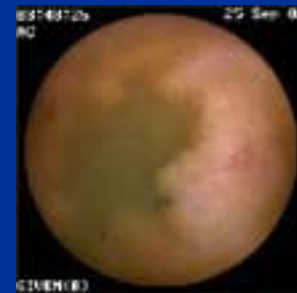
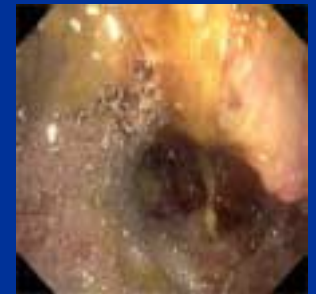
- Au niveau du côlon (1) :
 - lymphocytose colique au cours de la maladie cœliaque et de la sprue réfractaire :
 - pas d'anomalie de la surface épithéliale
 - pas d'hypercellularité dans la *lamina propria*
 - régression des lésions si régime sans gluten
 - CD8+ rare si la sprue réfractaire vient compliquer la maladie cœliaque
 - CD3+ et TCR $\gamma\delta$ > 30 %
 - la colite lymphocytaire peut s'accompagner d'une atrophie partielle ou sub-totale

L'endoscopie dans la maladie cœliaque (20) : quand ? Pour rechercher les lésions associées (3)

- Au niveau du côlon (2) :
 - maladie cœliaque → sprue réfractaire
→ colite collagène
 - la colite collagène peut être associée
à une atrophie duodénale
→ diagnostic différentiel :
 - HLA
 - biologie moléculaire
 - immunohistochimie

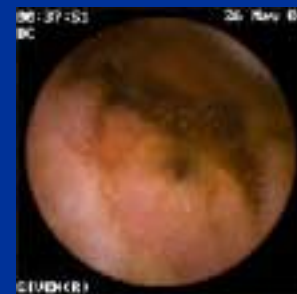
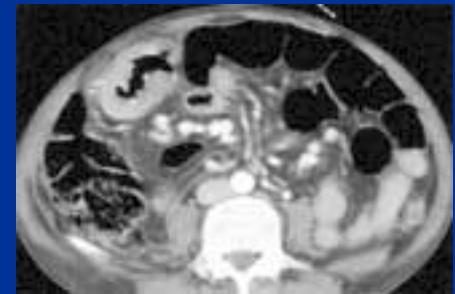
L'endoscopie dans la maladie cœliaque (21): quand ? Dans la surveillance (1)

- Que rechercher chez le patient traité ?
 - Adénocarcinome
 - Lymphome
 - Jéjunite ulcéreuse
- En l'absence de signes cliniques, quand ?
 - 1 an ?
 - 2 ans ?
- Devant quels signes cliniques ?
 - Résistance au régime sans gluten
 - Anémie microcytaire
 - Récidive des symptômes



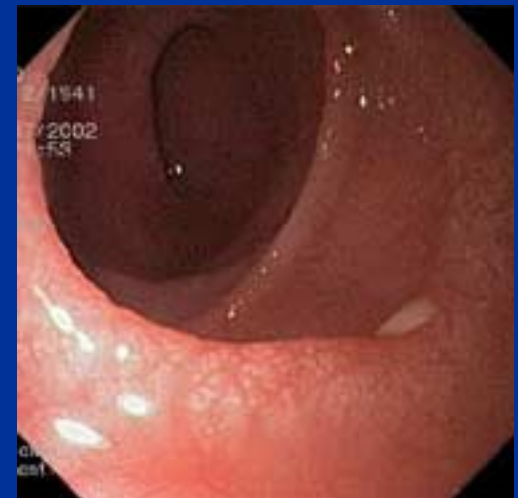
L'endoscopie dans la maladie cœliaque (22) : quand ? Dans la surveillance (2)

- Par quels examens ?
 - Entéro-scanner
 - VEP
 - VCE +++
- Surveillance générale à la recherche des autres cancers :
 - ORL
 - sein, testicule
 - œsophage



L'endoscopie dans la maladie coéliquaue (23) : quand, devant une sprue réfractaire

- Rechercher systématiquement une jéjunite ulcéreuse qui peut constituer un état pré-lymphomateux
- Evolution vers le lymphome T
- Rôle de la VCE





CONCLUSION

1. L'endoscopie est indispensable au diagnostic de maladie cœliaque.
2. L'endoscopie est indispensable dans la surveillance :
 - a. pour vérifier l'efficacité du traitement
 - b. pour rechercher les complications : jéjunite ulcéreuse
 - c. pour rechercher le lymphome T.
3. Comment réaliser cette surveillance ?
 - VCE ?
 - VEP ?
 - Entéroscopie totale.

