

# **La maladie cœliaque : une entité clinique majeure nous dévoile ses secrets**

## **Actualités scientifiques concernant l'entéropathie au gluten**

### I. BASES MOLECULAIRES DE L'ACTION TOXIQUE DES PROTEINES CEREALIERES.

La maladie cœliaque représente une pathologie auto-immune résultant de l'interaction d'un terrain génétiquement favorable (motifs HLA-DQ8 et surtout HLA-DQ2, notamment [1]) et de la consommation de céréales contenant du gluten (blé, seigle & orge [2]). De manière surprenante, l'avoine – pourtant riche en gluten – n'induit pas les lésions de la muqueuse intestinale typiques de la maladie, à savoir l'atrophie des villosités et l'hyperplasie des cryptes [3, 4].

Une découverte fondamentale, publiée dans la célèbre revue *Science* le 27 septembre 2002, nous permet enfin de comprendre la toxicité de certains glutens présents dans les céréales, malgré l'immense diversité biologique de cette famille de protéines [5]. La base moléculaire de la toxicité est constituée par un peptide de 33 acides aminés, obtenu par digestion de la **gliadine**, cette sous protéine du gluten contenue dans le **blé** (ou **froment**, *Triticum* en latin).

Appelé *33-mer gliadine*, ce peptide contient énormément de proline (13 résidus) et beaucoup de glutamine (10 résidus) [5]. Cette particularité explique sa farouche résistance à toute forme de digestion par nos enzymes protéolytiques, qu'ils soient gastriques, pancréatiques ou inclus dans la bordure en brosse de la membrane du grêle (truffée de protéases parachevant la digestion protéique).

Ce peptide constitue un substrat pour la transglutaminase tissulaire [1], enzyme localisé dans la lamina propria générant indirectement des auto-anticorps caractéristiques de la maladie. L'action de cet enzyme sur le peptide en question est suivie de son endocytose par une cellule présentatrice d'antigènes, où il est scindé en trois épitopes distincts présentés à la surface cellulaire [2].

Chacun de ces épitopes, parfois répétés plusieurs fois (jusqu'à trois copies [5]) dans le peptide, a été identifié comme ligand des molécules HLA-DQ2 ou DQ8 [2]. La présentation des épitopes par les motifs HLA à la surface des CPA est reconnue par les récepteurs spécifiques de lymphocytes CD4+, lesquels s'y fixent. Leur activation génère une réponse immunitaire, produisant des cytokines qui déclenchent l'atrophie des villosités et l'hyperplasie des cryptes [2].

Des peptides homologues ont été découverts dans la **sécaline**, sous protéine du gluten contenue dans le **seigle** (*Secale* en latin), ainsi que dans l'**hordéine**, sous protéine du gluten contenue dans l'**orge** (*Hordeum* en latin).

Mais - voici enfin la clé du mystère - on ne décèle pas de peptide équivalent dans l'**avénine**, la sous protéine du gluten contenue dans l'**avoine** (*Avena* en latin), pas plus qu'on n'en trouve dans d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

Les mécanismes auto-immuns impliqués par la maladie sont logiquement mis en évidence par la présence d'anticorps **IgA anti-gliadine**, mais aussi par l'élévation des anticorps **IgA anti-endomysium** [6]. Ces derniers prennent en effet pour cible l'enzyme déjà évoqué, à savoir la transglutaminase tissulaire [2].

Il faut bien veiller à ne pas exclure les céréales toxiques tant que la preuve de la maladie cœliaque n'a pas été fournie par la **biopsie duodéno-jéjunale**, réalisée par voie endoscopique. Seule la biopsie peut confirmer le diagnostic suspecté sur base sérologique, cette dernière n'étant ni sensible, ni spécifique à 100 %.

## II. BASES MOLECULAIRES DE L'AUGMENTATION DE PERMEABILITE INTESTINALE.

Une lettre adressée au *Lancet* révélait en Avril 2000 la découverte d'une protéine humaine, responsable de l'ouverture des jonctions serrées soudant les entérocytes de l'intestin grêle [7]. Appelée **zonuline**, cette protéine fut rapidement considérée comme jouant un rôle clé dans certains processus pathologiques, notamment inflammatoires et auto-immuns, caractérisés par une hyperperméabilité intestinale [8].

A l'origine, l'ouverture de la voie paracellulaire (par opposition à la voie transcellulaire traversant la bordure en brosse des entérocytes) contrôlée par la zonuline représentait un mécanisme de défense [9]. La prolifération bactérienne dans le grêle entraîne effectivement une production accrue de zonuline, à l'origine de l'ouverture des jonctions serrées. Ce mécanisme ferait partie de la riposte immunitaire innée, en permettant de refouler les microorganismes par un phénomène de flux sortant [9]. Ce mécanisme bénéfique contrôlé par la zonuline a été préservé par l'évolution, malgré l'arrivée des protéines céréalières.

Car on constate aussi une expression accrue de la zonuline en cas de maladie coeliaque active [7]. De plus, un article paru dans *Gut* en février 2003 confirme l'effet stimulant de la gliadine sur la libération de zonuline par les entérocytes, expliquant la forte hausse de perméabilité intestinale caractéristique de l'affection [10]. Celle-ci peut donc être dépistée par un **test de perméabilité intestinale**, basé sur l'ingestion combinée de lactitol et de mannitol.

L'introduction récente et massive du gluten dans l'alimentation humaine, depuis l'avènement de l'agriculture au néolithique, aurait détourné un mécanisme de défense en une nuisance, notamment à l'origine d'allergies alimentaires.

Car l'ouverture des jonctions serrées sous l'action de certaines protéines du gluten autorise l'entrée dans l'organisme d'allergènes alimentaires, issus de protéines non encore digérées. Le système immunitaire réagit par la production d'anticorps, notamment de type IgG, expliquant les niveaux globalement élevés en IgG détectés chez les patients coeliaques soumis à des **RASTS sanguins IgG**.

### III. EPIDEMIOLOGIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE COËLIAQUE.

La fréquence de la maladie coeliaque a d'abord été largement sous-évaluée. Elle n'était évoquée que chez les nourrissons présentant des signes évidents de malabsorption : diarrhée chronique, perte de poids, gonflement abdominal. Or, il existe de multiples formes atypiques, en sus des formes silencieuses majoritaires.

Deux études datant de cette année démontrent à quel point cette maladie devra dorénavant être considérée comme un des désordres génétiques rencontrés les plus fréquemment chez les humains [1]. La première étude, publiée en février et réalisée aux Etats-Unis, détermine une prévalence de 1:133 pour les patients non à risque, c'est-à-dire asymptomatiques et non apparentés à des malades identifiés [11]. Le même auteur suggère d'ailleurs un dépistage systématique des populations européennes et américaines [12].

La deuxième étude, parue ce 19 juin dans *New England Journal of Medicine*, a permis d'estimer que la prévalence de la maladie coeliaque chez les écoliers finlandais atteint au moins 1:99 [13]. De tels chiffres justifient amplement le terme d'« iceberg » maintes fois utilisé dans la littérature, depuis 1996 [14] jusqu'à présent [15], pour caractériser cette affection gravement sous-estimée.

Les multiples manifestations cliniques atypiques de la maladie coeliaque commencent à être mieux cernées [1]. Elles ne se limitent pas à quelques signes digestifs (colon irritable) ou cutanés (dermatite herpétiforme), mais touchent tout l'organisme. On y retrouve des pathologies auto-immunes polymorphes, parmi lesquelles nous mettons en avant le diabète de type I et la thyroïdite.

On y découvre surtout une série de manifestations carencielles directement liées aux troubles de l'assimilation par la muqueuse du grêle. Cela va de l'anémie à l'ostéoporose – deux manifestations omniprésentes chez les patients coeliaques – en passant par les troubles neurologiques (ataxie) ou comportementaux (dépression). On y associe de nombreux cas de fatigue chronique, mais il faut aussi citer les fausses couches et les lymphomes digestifs. Mentionnons, pour terminer, une élévation fréquente des transaminases hépatiques.

## IV. CONCLUSION.

L'entéropathie au gluten constitue une entité clinique beaucoup plus importante qu'on ne pouvait l'imaginer il y a peu. D'abord, sa fréquence avoisinant un pourcent de la population du monde occidental en fait une pathologie quotidienne pour le médecin généraliste. Ensuite, son expression clinique extrêmement diversifiée la rend difficile à repérer en pratique courante. Enfin, il existe un traitement efficace – l'exclusion des céréales incriminées – empêchant les pathologies carencielles et les phénomènes auto-immuns engendrés par la maladie cœliaque, tout en écartant le spectre de ses conséquences parfois plus dramatiques.

Heureusement, plusieurs acquis scientifiques récents nous permettent de mieux comprendre ses bases moléculaires. La maladie cœliaque ainsi revisitée nous viendra sans doute plus facilement à l'esprit, malgré ses apparences trompeuses.

Dr Georges MOUTON

1. Fasano, A., *Celiac disease--how to handle a clinical chameleon*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2568-70.
2. McManus, R. and D. Kelleher, *Celiac disease--the villain unmasked?* N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2573-4.
3. Thompson, T., *Oats and the gluten-free diet*. J Am Diet Assoc, 2003. **103**(3): p. 376-9.
4. Storsrud, S., et al., *Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats*. Eur J Clin Nutr, 2003. **57**(1): p. 163-9.
5. Shan, L., et al., *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue*. Science, 2002. **297**(5590): p. 2275-9.
6. Schuppan, D., et al., *Identification of the autoantigen of celiac disease*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **859**: p. 121-6.
7. Fasano, A., et al., *Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease*. Lancet, 2000. **355**(9214): p. 1518-9.
8. Wang, W., et al., *Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions*. J Cell Sci, 2000. **113 Pt 24**: p. 4435-40.
9. El Asmar, R., et al., *Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure*. Gastroenterology, 2002. **123**(5): p. 1607-15.
10. Clemente, M.G., et al., *Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function*. Gut, 2003. **52**(2): p. 218-23.
11. Fasano, A., et al., *Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study*. Arch Intern Med, 2003. **163**(3): p. 286-92.
12. Fasano, A., *European and North American populations should be screened for coeliac disease*. Gut, 2003. **52**(2): p. 168-9.
13. Maki, M., et al., *Prevalence of Celiac disease among children in Finland*. N Engl J Med, 2003. **348**(25): p. 2517-24.
14. Catassi, C., et al., *The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects*. Acta Paediatr Suppl, 1996. **412**: p. 29-35.
15. Cronin, C.C. and F. Shanahan, *Exploring the iceberg--the spectrum of celiac disease*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(3): p. 518-20.