

Intolérance au gluten
Ictère
Hépatite C

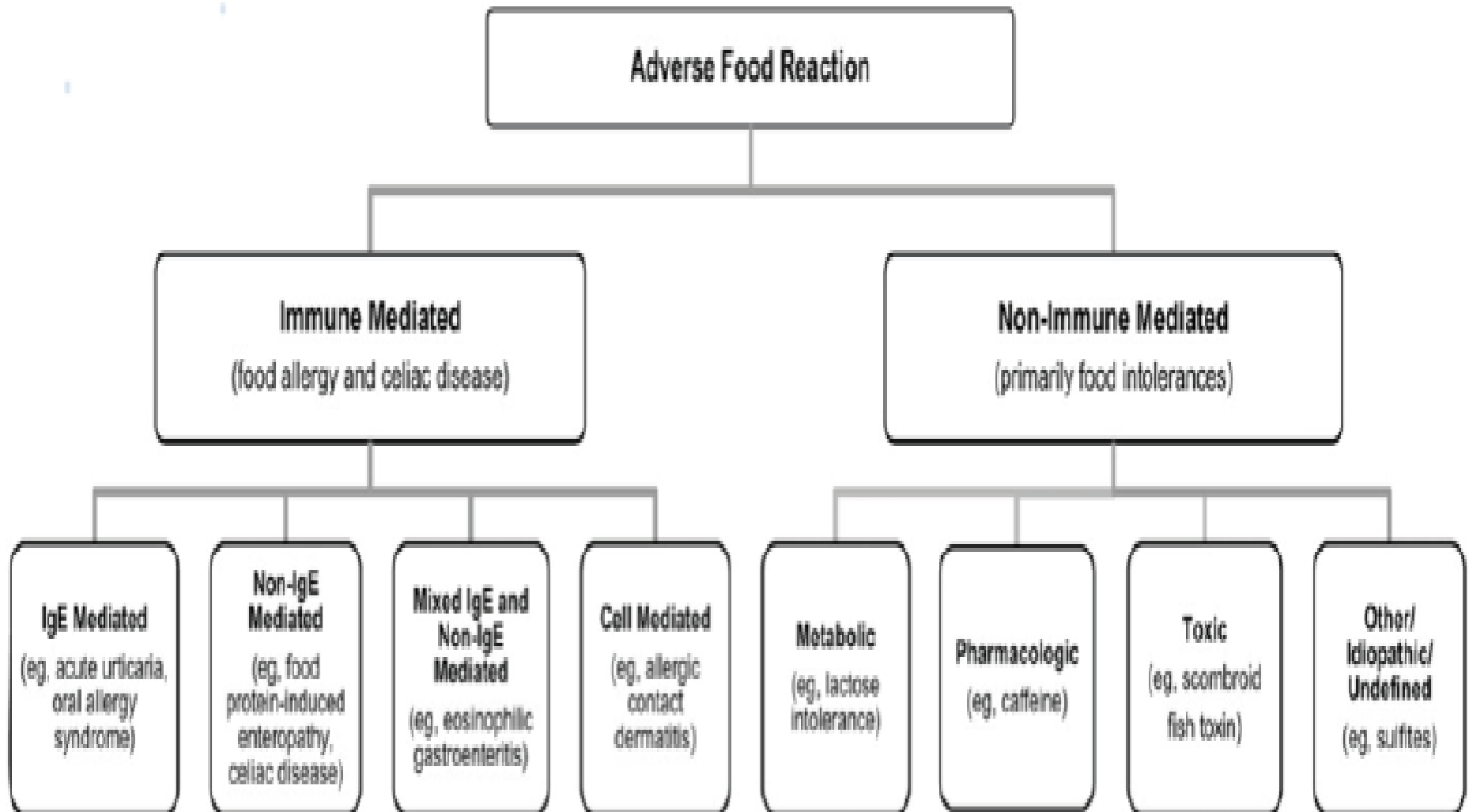
Jean Delwaide
CHU Sart Tilman

Intolérance au gluten

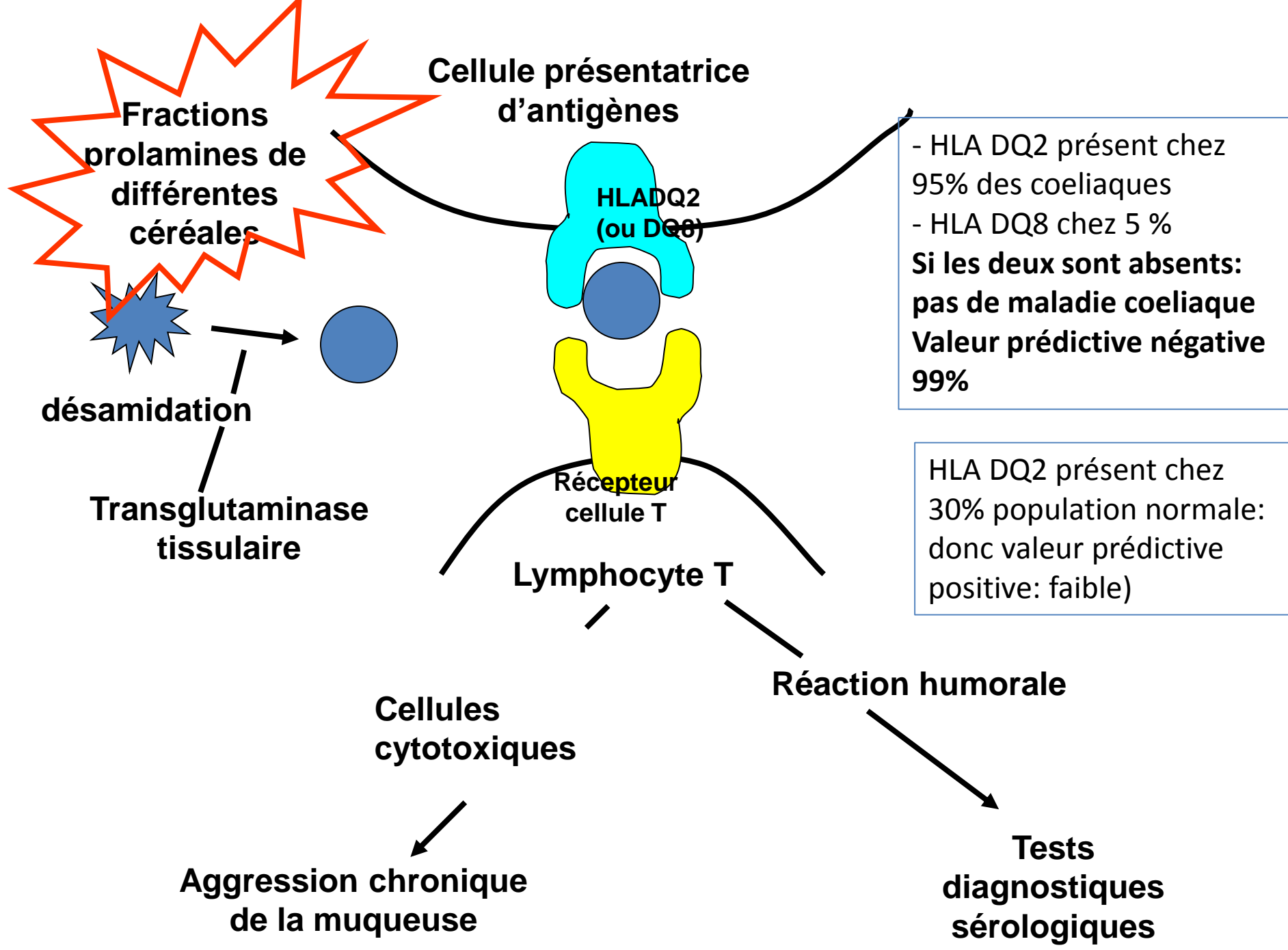
Guidelines américains

Am J Gastroenterol 2013; 108: 656-676

Classification des réactions alimentaires

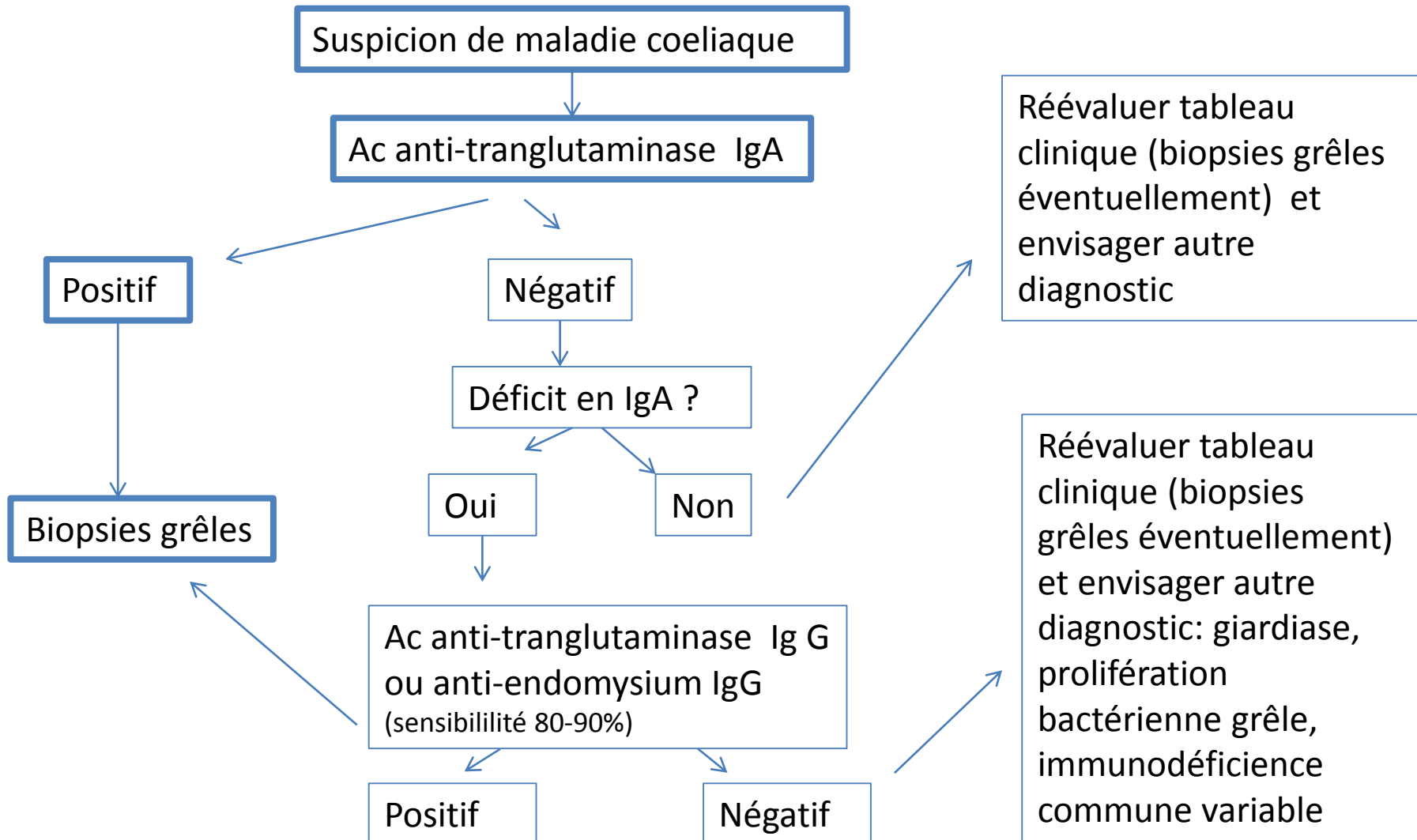


La maladie coeliaque est due à une
réaction immunitaire inappropriée,
*médiée par les **lymphocytes T**,
*dirigée contre le **gluten** ingéré,
*chez des individus
génétiqnement prédisposés



Comment tester?

- Test unique préféré:
= Ac anti-Transglutaminase IgA
- Sensibilité 95%
- Spécificité: 95%
- Si déficit en IgA, présent chez 2-3% de coeliaque (1/400 à 1/800 dans population générale):
tester IgA et faire Ac anti-transglutaminase IgG ou anti-endomysium IgG



Autres causes d'atrophie duodénale

- Prolifération bactérienne grêle
- Hypogammaglobulinémie
- Giardiase
- Médicaments (olmésartan, ticlopidine, AZAT, MTX, MMF)
- Whipple
- Sprue collagène
- Maladie de Crohn
- Entérite à éosinophile
- Lymphome intestinal
- BK intestinal
- Graft versus host disease
- HIV
- Malnutrition

- Ac anti gliadine: sensibilité et spécificité inférieures à transglutaminases et ne devraient plus être utilisés en première ligne

(Nouvelle génération d'Ac antigliadine déamidé: sensibilité et spécificité équivalentes à Ac antitransglutaminases)

- Pas de valeur des IgG anti-gluten

- Pour le diagnostic, faire les **tests sérologiques en l'absence d'un régime restrictif en gluten**:
 - Sérologie faiblement positive peut devenir négative après quelques semaines de régime

Suspicion de maladie coeliaque

Ac anti-tranglutaminase IgA

Positif

Négatif

Réévaluer tableau clinique (biopsies grêles éventuellement) et envisager autre diagnostic

Déficit en IgA ?

Oui

Non

Réévaluer tableau clinique (biopsies grêles éventuellement) et envisager autre diagnostic: giardiase, prolifération bactérienne grêle, immunodéficience commune variable

Biopsies grêles

Ac anti-tranglutaminase Ig G
(sensibilité 80-90%)

Discordance biopsies et sérologies:
HLA DQ2-DQ8

Positif

Négatif

Qui tester?

- Malabsorption
- Diarrhée chronique
- Déficit en fer chronique
- Ostéoporose précoce
- Perte de poids
- Altération tests hépatiques inexpliquée
- Dermatite herpétiforme
- Neuropathie périphérique (déficit en cuivre)
- Aphtes buccaux
- Dysthyroïdie
- Diabète type I si troubles digestifs
- Colon irritable
- Ballonnement post-prandial
- Famille du 1^{er} degré d'un patient avec maladie coeliaque
- Trisomie 21 (10% de maladie coeliaque)

Traitement

- Pas de traitement médicamenteux
- **Régime sans gluten:** sans blé, orge, seigle
= le seul traitement qui prévienne dommage de muqueuse causée par gluten => avis diététique
- (avoine pure permise, en petite quantité)
- Rechercher et traiter déficit en fer, acide folique, vitamine D, vit B12
- Autres déficits possibles: cuivre, zinc, carnitine

Si régime non suivi:

- Risque de **lymphome intestinal** à lymphocytes T
- Risque accru de **cancer** (adénoK du grêle, cancer oesophagien)
- Perte de **densité osseuse**
- Femme avec maladie coeliaque: risque accru d'**infertilité**, d'avortement spontané, d'accouchement prématuré, de bébé en déficit pondéral

Suivi sous régime sans gluten

- S'assurer de la négativation des Ac anti-transglutaminases
(80% négativent Ac après 1 an;
seuls 1% des pts restent avec Ac + après 5 ans de régime)
- Refaire biopsies duodénales
 - en cas de non réponse clinique
 - de rechute symptomatique malgré régime
 - pour s'assurer de la guérison muqueuse (temps médian: 3 ans de régime pour l'obtenir)

Biologie de suivi annuel

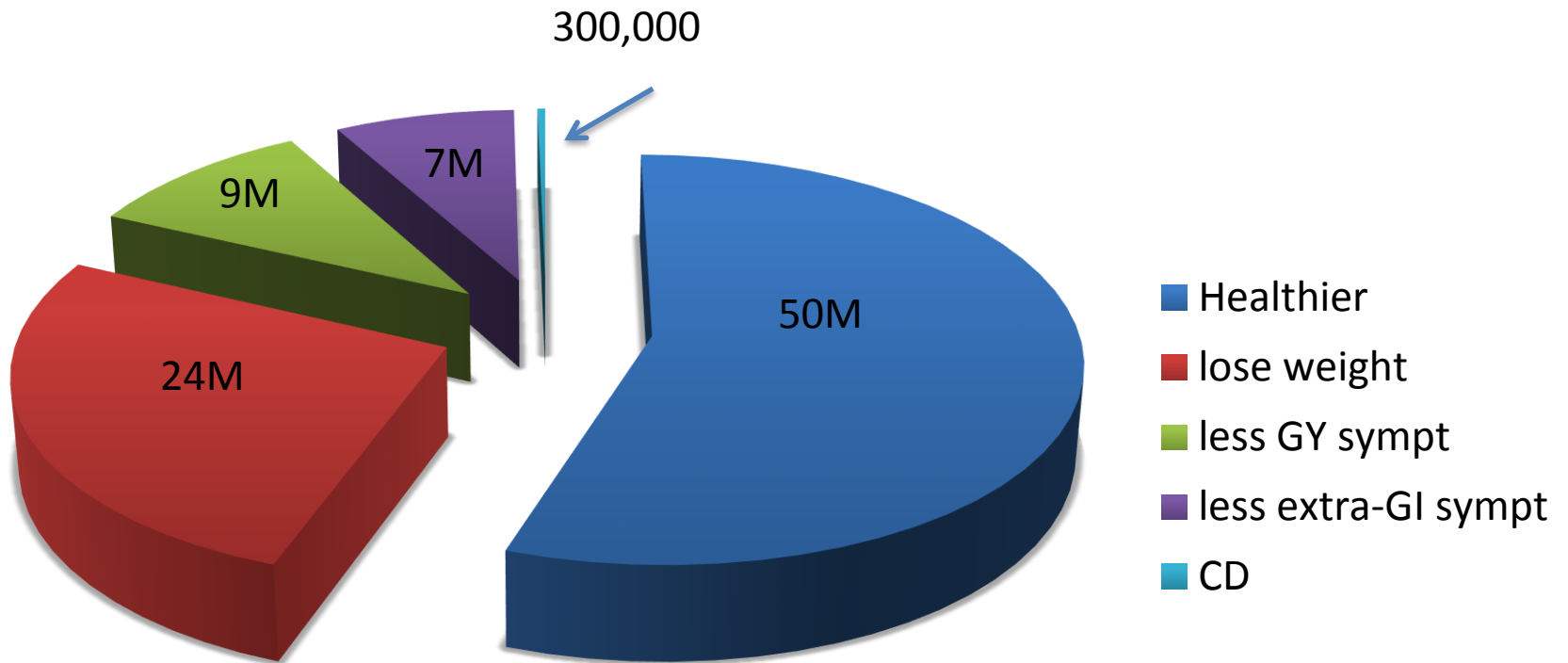
- Ac anti-transglutaminases IgA
- Sang complet
- TGP
- En fonction des déficits présents en baseline:
vitamines A, D, E, B12, cuivre, zinc, ac folique,
ferritine

Echec au régime sans gluten

- Non réponse au régime:
le plus souvent régime mal conduit
parfois diagnostic erroné
- Maladie coeliaque réfractaire: 1 à 2 % des pts:
symptômes et atrophie muqueuse malgré
régimen bien conduit pdt 1 an
-> Corticoïdes; si nécessaire Imuran

Sensibilité au gluten sans maladie coeliaque

Reason for Gluten-free diet in US general population



Diagnostic de sensibilité au gluten sans maladie coeliaque

- **Symptômes** en relation avec prise de gluten, cédant au régime sans gluten, réapparaissant après arrêt du régime
- Tests sérologiques négatifs
- Biopsies duodénales négatives
- HLA-DQ2-DQ8 négatifs

Sensibilité au gluten sans maladie coeliaque

- N'entraîne pas malabsorption
- N'entraîne pas de déficit nutritionnel
- N'entraîne pas de lymphome intestinal ou de risque augmenté d'autres maladies auto-immune
- N'a pas de base génétique

Sensibilité au gluten sans maladie coeliaque

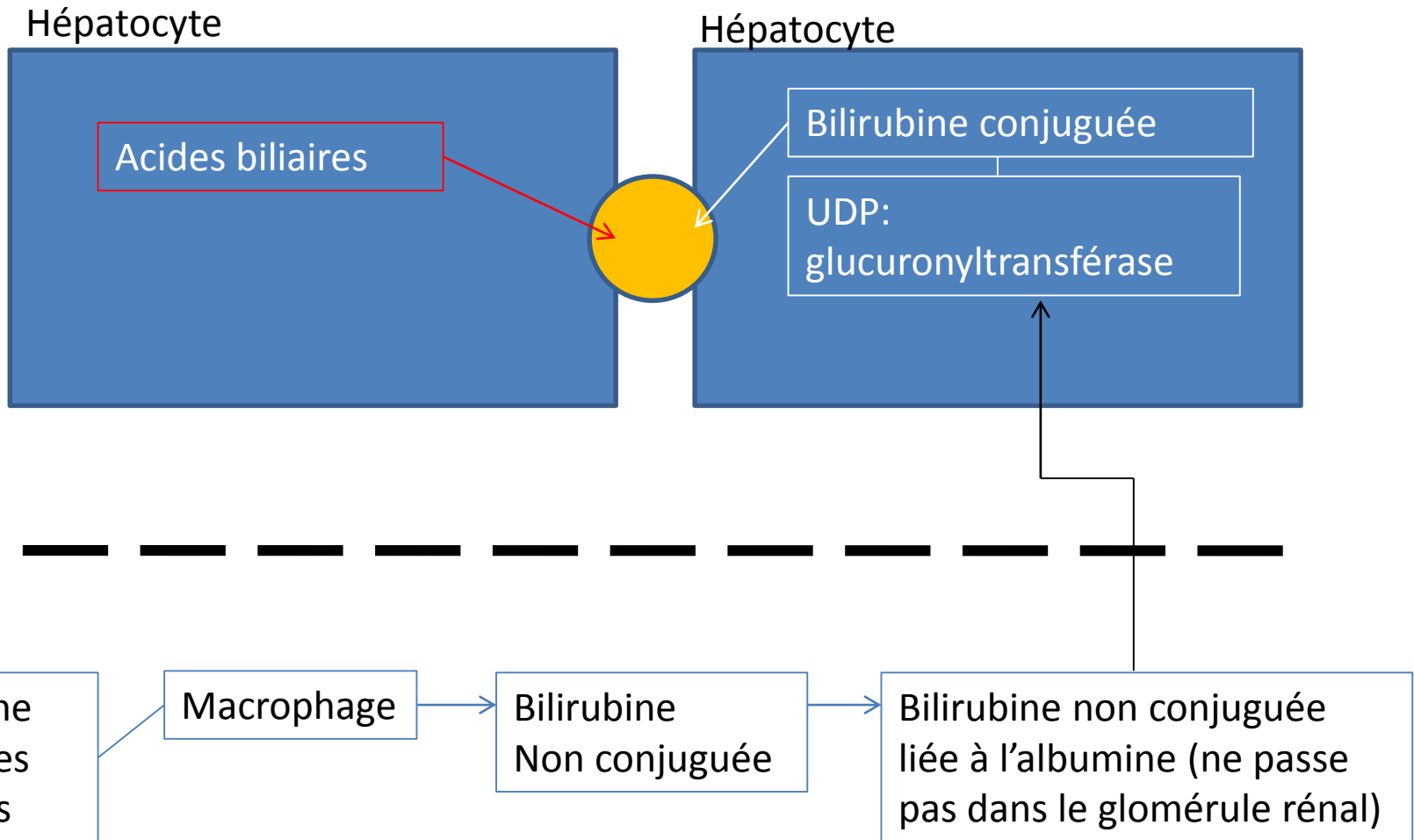
- N'entraîne pas malabsorption
- N'entraîne pas de déficit nutritionnel
- N'entraîne pas de lymphome intestinal ou de risque augmenté d'autres maladies auto-immune
- N'a pas de base génétique

=> Probablement un sous-groupe de colopathie fonctionnelle à manifestation diarrhéique

Conduite à tenir face à un ictère

- Ictère = **augmentation de la bilirubine**
- Visible si $>2X$ la norme (à l'endroit le plus clair des téguments, la sclérotique)

Fabrication de la bilirubine

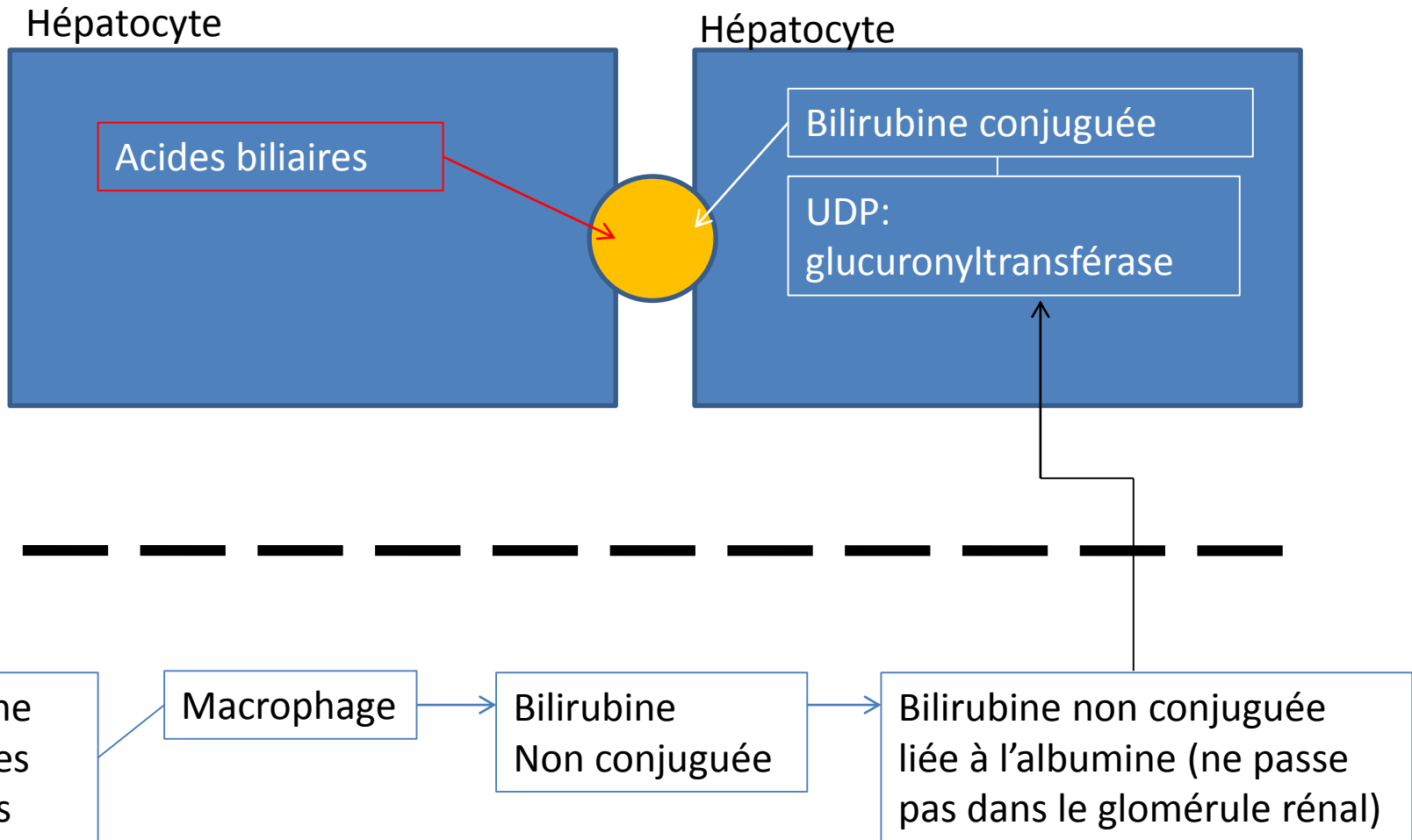


Ictère = augmentation de la bilirubine

- à bilirubine non conjuguée
- à bilirubine conjuguée

Cholestase = augmentation des acides biliaires

- Cholestase ictérique
- Cholestase anictérique



Ictère à bilirubine **non conjuguée**

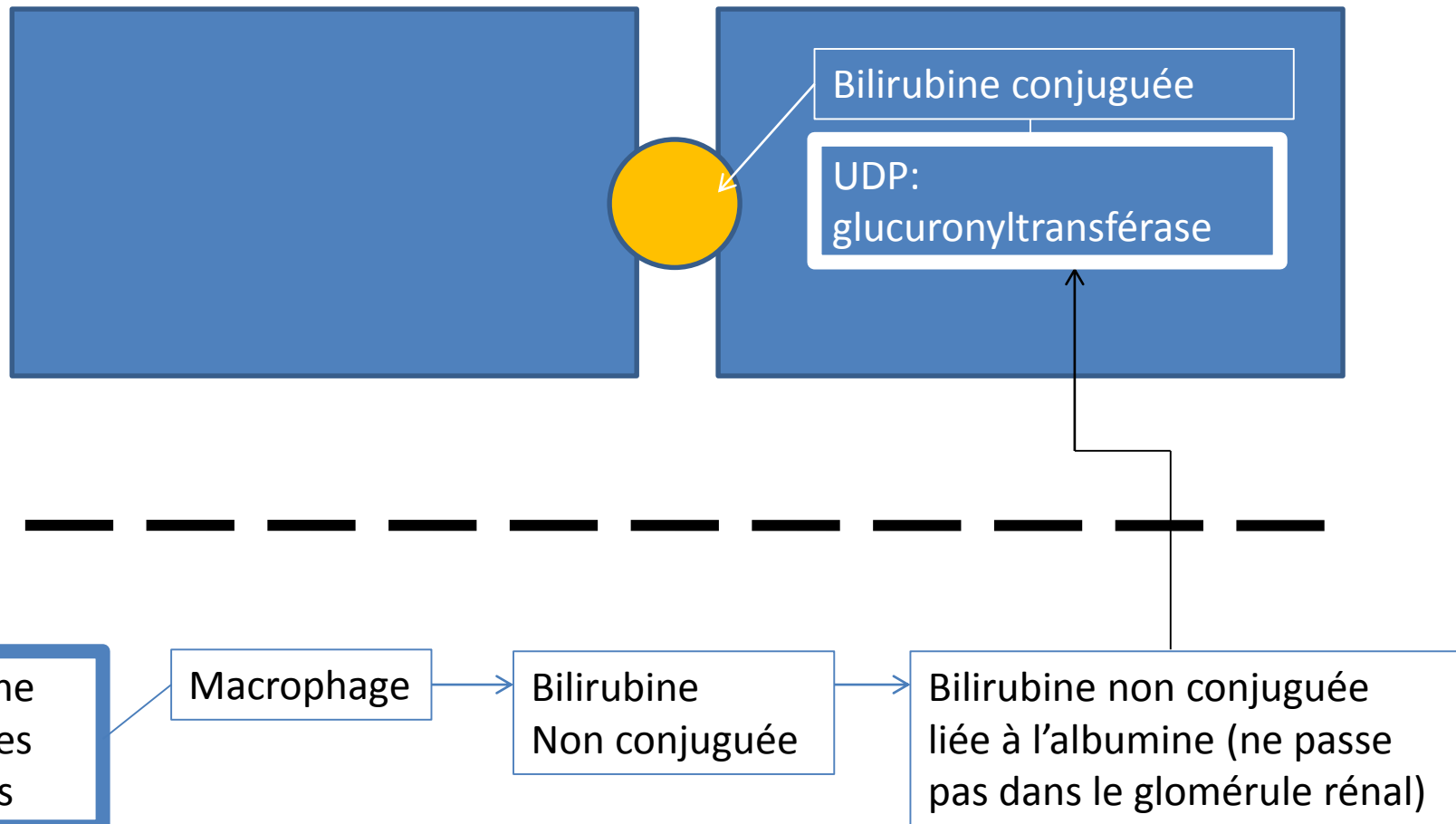
Deux causes:

- Destruction des hématies:

HEMOLYSE (réticulocytes augmentés)

DYSERYTHROPOÏESE (destruction intramédullaire des hématies: réticulocytes non augmentés)

- **Déficit en glucuronyltransférase:** déficit incomplet: GILBERT (très fréquent 5%)
déficit complet: CRIGLER NAJAR (très rare et grave; atteinte néonatale)



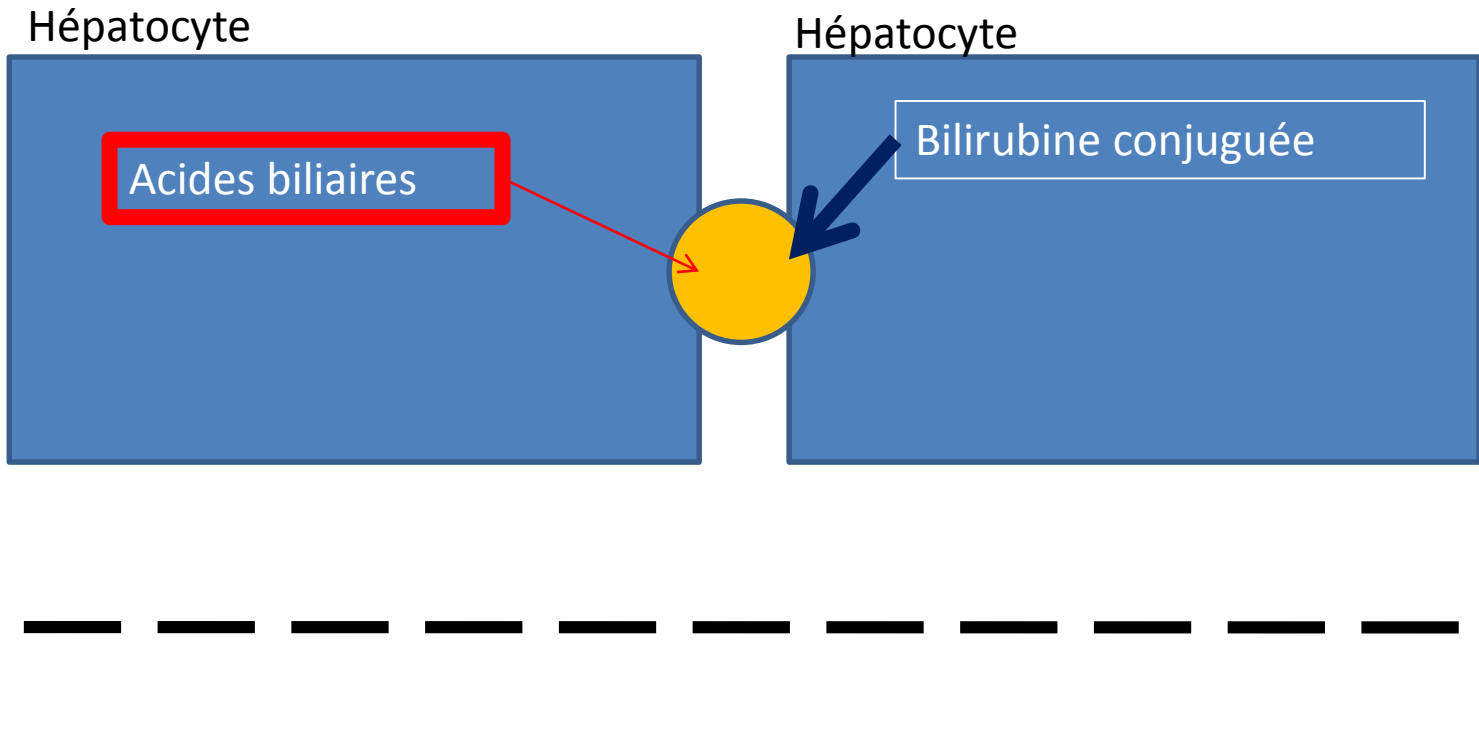
Gilbert

- Augmentation bilirubine non conjuguée; pas d'hémolyse => Gilbert
- Non pathologique
- Ictère inconstant et variable
- Augmenté par le jeûne et par les infections intercurrentes
- Tests hépatiques normaux

Ictère à bilirubine **conjuguée**

Ictère cholestatique
(gGT, PAL): diminution
de la sécrétion des
acides biliaires

Atteinte du transport de la
bilirubine conjugée: deux
atteintes génétiques rarissimes
et bénignes (Dubin-Johnson et
syndrome de Rotor)



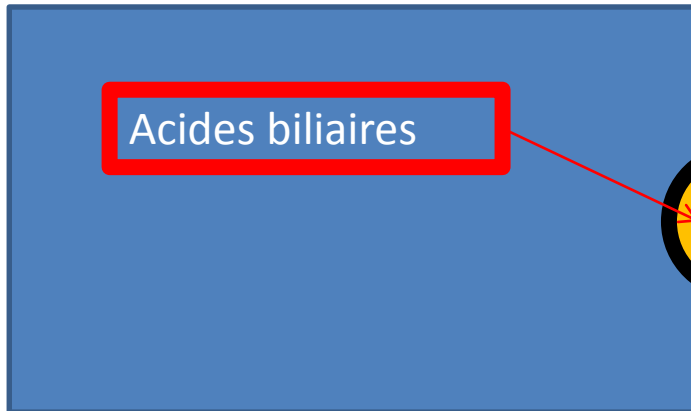
Ictère à bilirubine conjuguée

Ictère cholestatique:
diminution de la
sécrétion des acides
biliaires

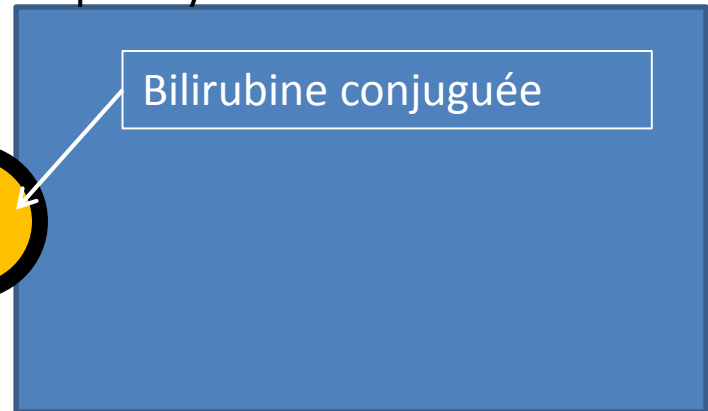
Obstacle biliaire: cholestase obstructive

Atteinte du transport des acides biliaires
vers canalicules

Hépatocyte



Hépatocyte



Espace
de Disse



Sang

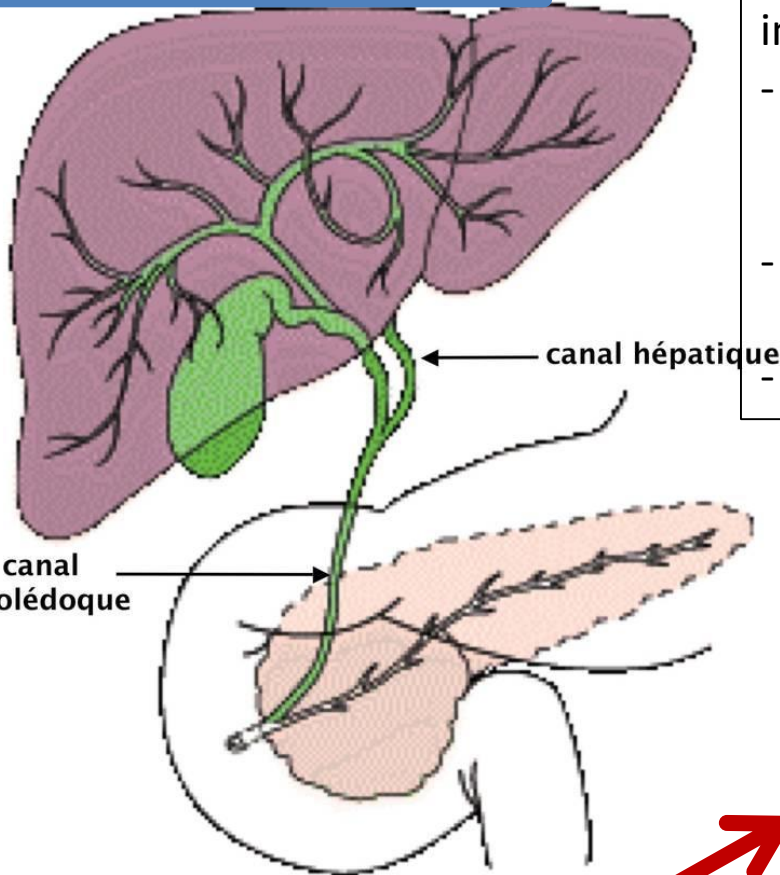
Cholestases obstructives

BIOLOGIE COMPLEMENTAIRE
BIOPSIE HEPATIQUE



Obstacles sur les petits canaux intrahépatiques

- **Cirrhose biliaire primitive** (cholangite destructrice non suppurée des petits canaux biliaires interlobulaires)
- Cholangites immunoallergiques (essentiellement médicamenteuses: augmentin, macrolides, allopurinol, sulfamidés)
- Deux affections génétiques, mucoviscidose, déficit MDR3: précipités obstructifs biliaires)
- Cholangite sclérosante des petits canaux



Obstacle sur les gros canaux

- **Lithiase vésiculaire**
- **Cancer du pancréas**
- **Cholangiocarcinome**
- Compression biliaire

- Causes plus rare: **cholangite sclérosante**
- Causes encore plus rares

IMAGERIE

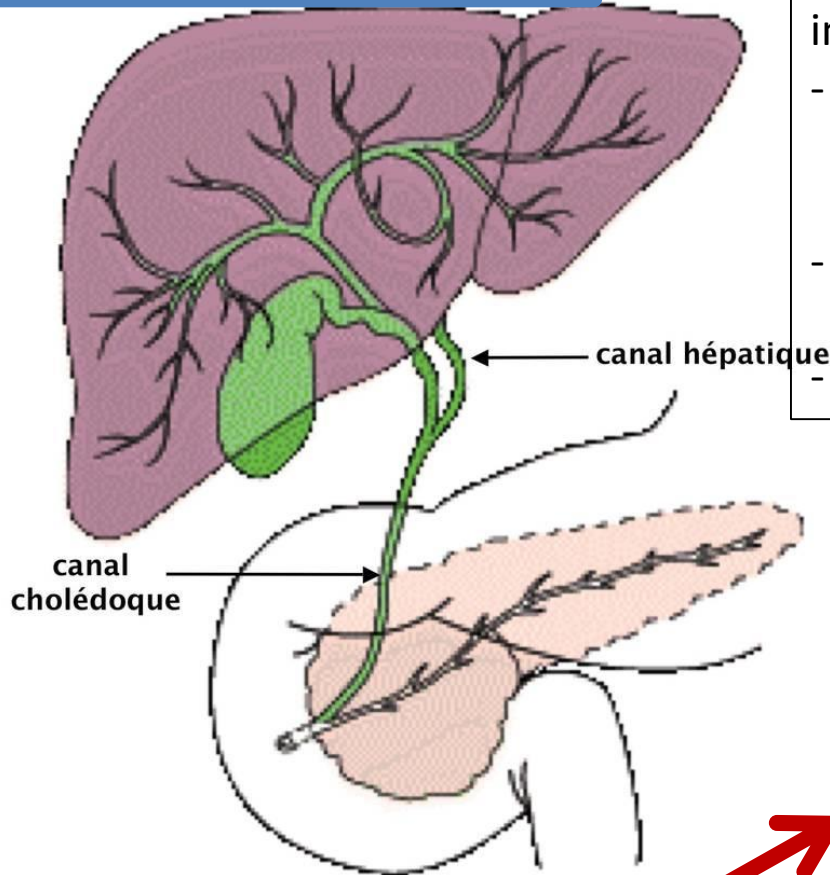
Cholestases obstructives

BIOLOGIE COMPLEMENTAIRE
BIOPSIE HEPATIQUE



Obstacles sur les petits canaux intrahépatiques

- **Cirrhose biliaire primitive** (cholangite destructrice non suppurée des petits canaux biliaires interlobulaires) **Ac antimitochondries M2**
- Cholangites immunoallergiques (essentiellement médicamenteuses: augmentin, macrolides, allopurinol, sulfamidés) **Contexte clinique. Biopsie**
- Deux affections génétiques, mucoviscidose, déficit MDR3: précipités obstructifs biliaires) **Tests**
- Cholangite sclérosante **Biopsie hépatique**



Obstacle sur les gros canaux

- **Lithiase vésiculaire**
- **Cancer du pancréas**
- **Cholangiocarcinome**
- Compression biliaire

- Causes plus rare: **cholangite sclérosante**
- Causes encore plus rares

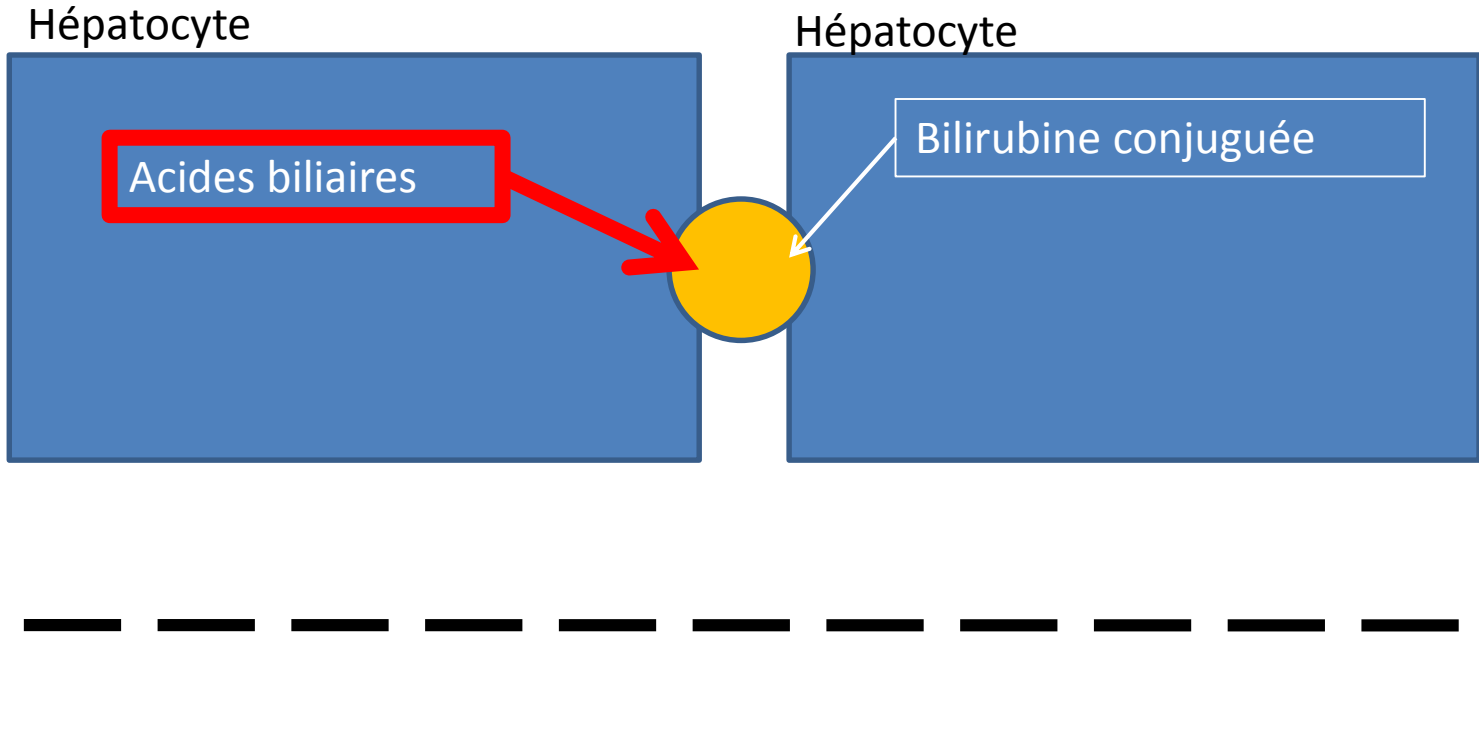
IMAGERIE

Ictère à bilirubine conjuguée

Ictère cholestatique:
diminution de la
sécrétion des acides
biliaires

Obstacle biliaire: cholestase obstructive

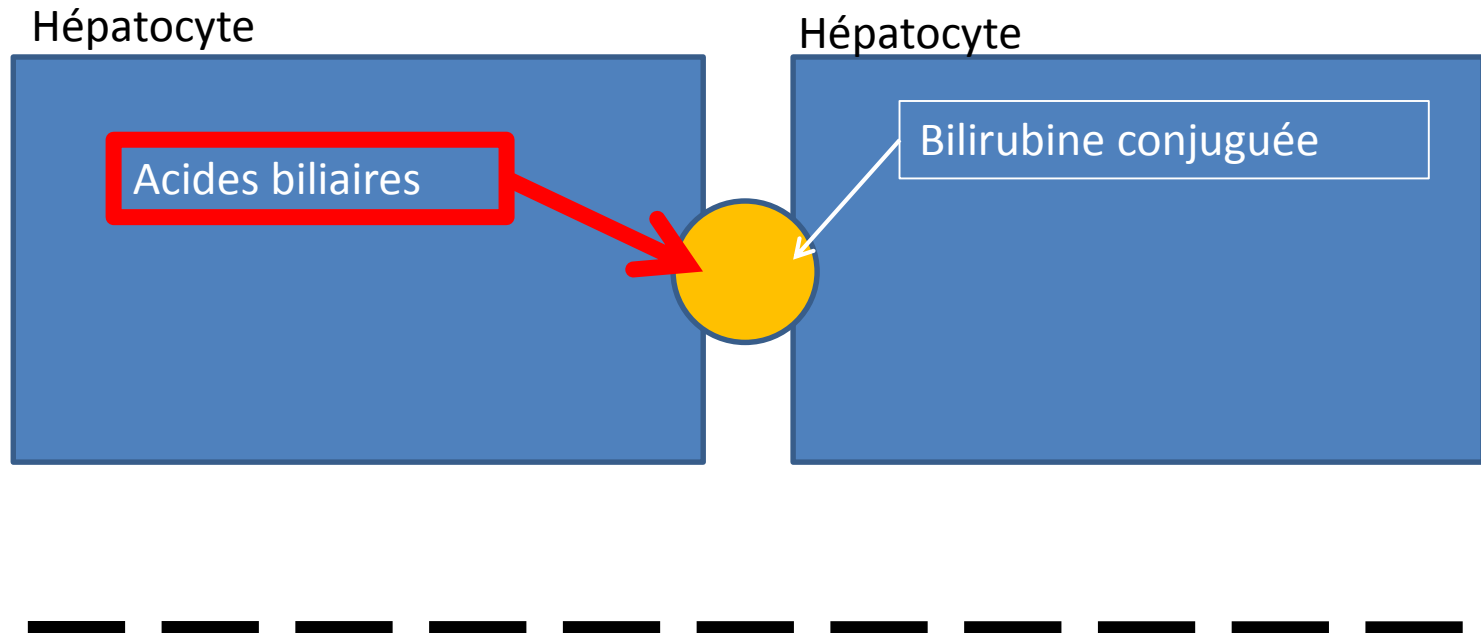
Atteinte du transport des acides biliaires
vers canalicules



Ictère à bilirubine conjuguée

Causes génétiques: rares: cholestases intrahépatiques familiales progressives conduisant à la cirrhose (pathologie infantile); cholestase récurrente bénigne; cholestase gravidique

Atteinte du transport des acides biliaires vers canalicules



Espace
de Disse

Causes acquises: inhibition du transport des acides biliaires par des cytokines proinflammatoires (IL1, 2, IL6): **hépatites aiguës virales, autoimmunes, alcooliques, médicamenteuses**; infections bactériennes sévères.

Ictère

Bilirubine non
conjuguée

Bilirubine conjuguée isolée

Bilirubine conjuguée et
cholestase (gGT et PAL)

Réticulocytes
augmentés

Réticulocytes
normaux

Dubin-Johnson
Rotor

Echo abdo

Hémolyse

Obstruction
des grosses
voies
biliaires

Doute sur
obstruction

Pas
d'obstruction

Gilbert
(Dysérythropoïèse)

Recherche
étiologique
(Scanner,
IRM,
échoendo)

Contexte clinique:
Cirrhose décompensée?
Insuffisance hépatique
aiguë (alcool, virus, auto-
immun, Wilson, médicaments)?
Infections bactériennes?
Inflammation?

Angiocholite ?

Antibiotiques
CPRE en urgence

Ac mitochondries M2

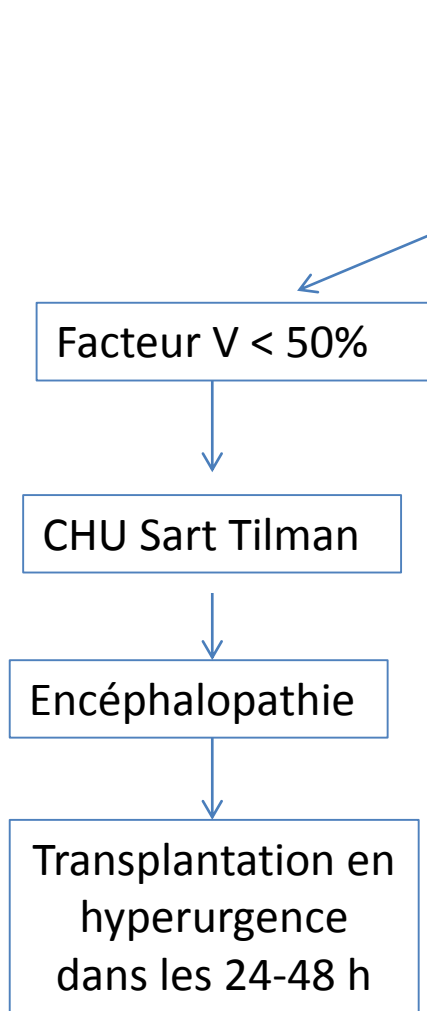
Biopsie hépatique

Cirrhose décompensée

Deux étiologies de ictère

- **Poussée de la maladie causale** (exacerbation hépatite virale, autoimmune, alcool, Wilson)
- **Phénomène intercurrent ou complication** (infection bactérienne, insuffisance rénale, hépatocarcinome, médicament hépatotoxique, hémorragie digestive)

Insuffisance hépatique aiguë



Atteinte toxique: paracétamol; amanite phalloïde
Hépatite médicamenteuse immunoallergique
Hépatites virales: A, B, C, D, E, herpès
Association autres causes + paracétamol

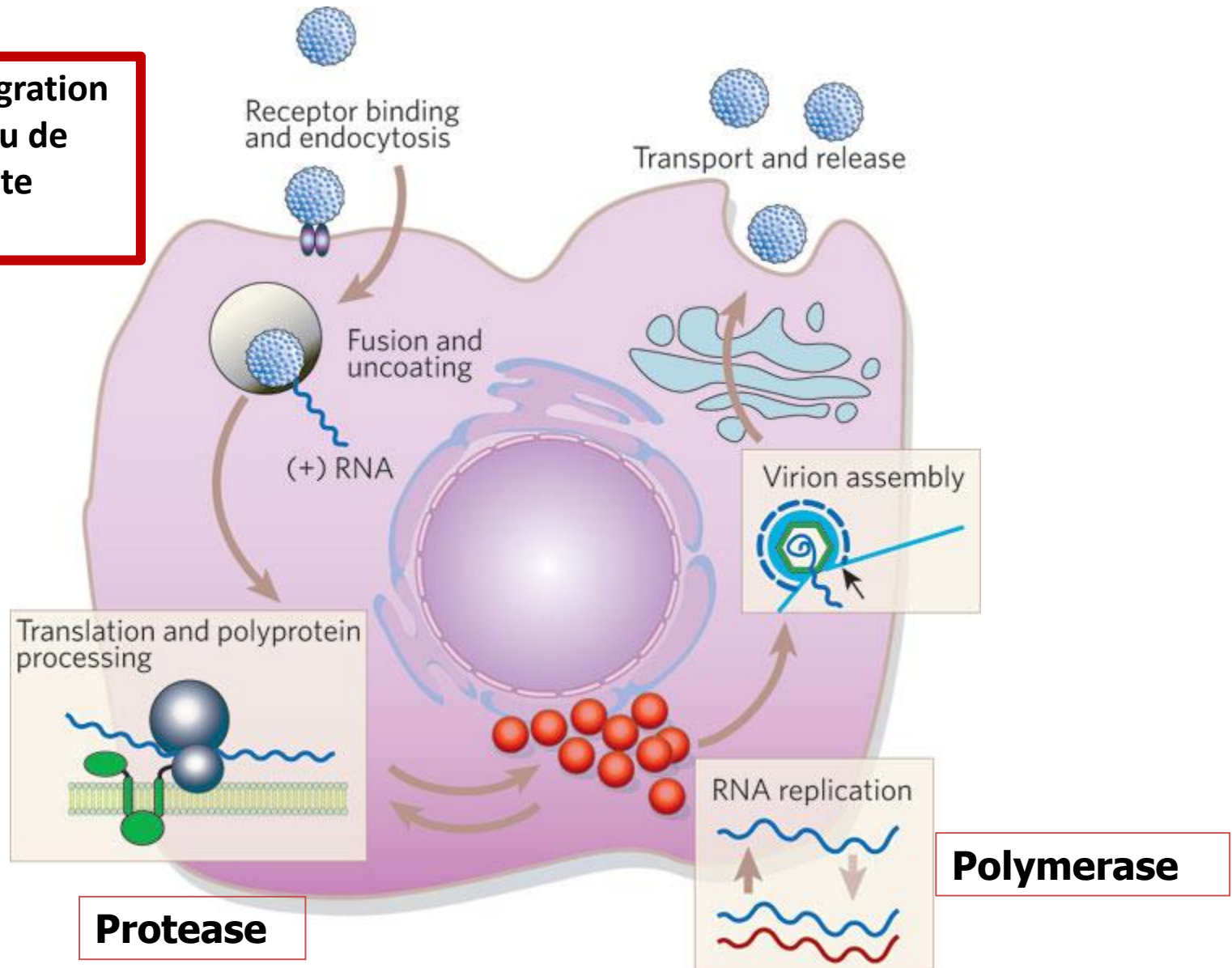
N Acétylcystéine: antidote paracétamol

Virus C

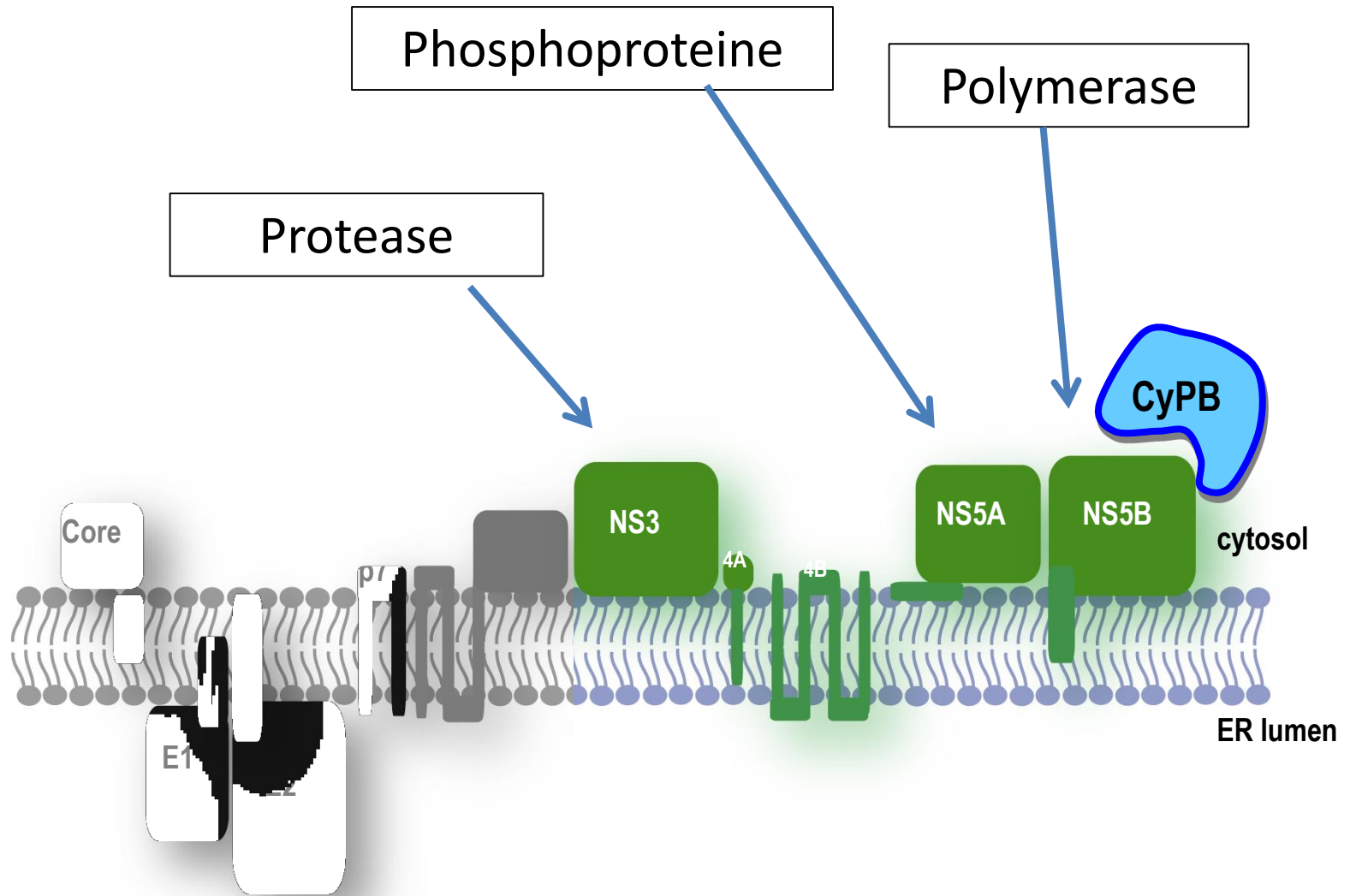
Cycle viral dans l'hépatocyte

Adapted from Lindenbach B, Rice C. Nature 2005

**Absence d'intégration
dans le noyau de
l'hépatocyte**

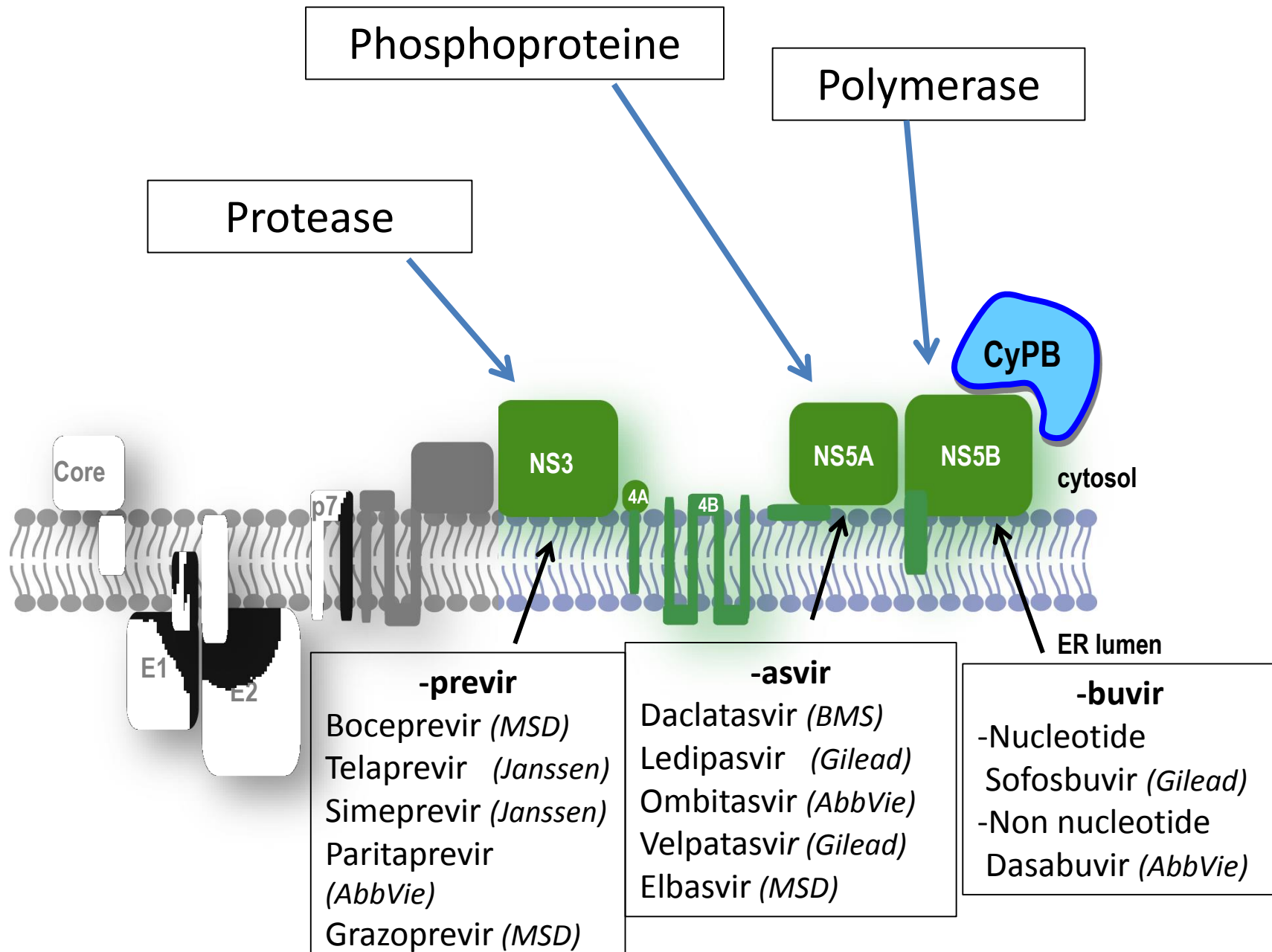


Protéines impliquées dans le cycle viral



En 2005: premières cultures
réussies du virus de l'hépatite C

Protéines impliquées dans le cycle viral & inhibiteurs



Combinaisons avec > 95% guérison

- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Simeprevir (Olysio®)
 - 1^{er} janvier 2015
- Sofosbuvir (Sovaldi®) + Daclatasvir (Daklinza®)
 - 1^{er} juillet 2015
- Combinaisons d'AbbVie (Viekirax® +/- Exviera®)
 - 1^{er} octobre 2015
- Sofosbuvir / Ledipasvir (Harvoni®)
 - 1^{er} décembre 2015
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)
 - 1^{er} janvier 2017
- Elbasvir/Grazoprévir (Zepatier®)
 - 1^{er} janvier 2017

Simple

- Traitements courts: 12 semaines (parfois 24 semaines)
- Patients naïfs
- Patients en échec d'un précédent traitement
- Patients cirrhotiques ou non
- Coinfectés HIV
- Insuffisants rénaux
- Transplantés hépatiques

Effets secondaires

- Fatigue, nausée, prurit, insomnie, diarrhée

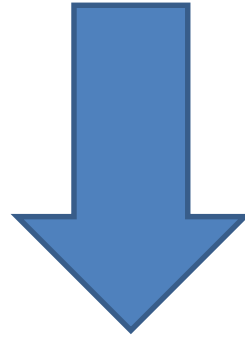
**Le virus de l'hépatite C
est vaincu !!!**

Disparition de deux dogmes

- Il n'y a pas de traitement capable d'éradiquer définitivement un virus
- (Tout traitement efficace entraîne des effets secondaires)

A quoi sert la guérison virologique?

Pas de cirrhose



Pas de complications

A quoi sert la guérison virologique?

Si cirrhose:

Risques	Avant éradication virale	Après éradication virale
Décompensation	1,88%/an	0%
Apparition varices oeso	32% sur 12 ans	0%
HCC	2,1%/an	0,66%/an
Mortalité liée au foie	1,44%/an	0,19%/an

Quels sont les défis résiduels?

1) Défi financier

- En 2015 et 2016: remboursement pour fibrose F3-F4

New HCV reimbursement criteria 01-2017

- Chronic hepatitis C with \geq F2 fibrosis stage
- Chronic hepatitis C regardless of fibrosis stage if:
 - HIV-HCV coinfection
 - HBV-HCV coinfection
 - Listed for or post-solid organ transplantation
 - Listed for or post hematopoietic stem cell/bone marrow transplantation
 - Severe extrahepatic manifestation: diffuse large cell lymphoma B, immunomediated vasculitis, renal disease related to mixed cryoglobulinemia
 - Patient on dialysis
 - Hemophilia or other coagulation disorder
 - Hemoglobinopathy
 - Pregnancy (however contra-indicated in all smpc, and IFN free combinations never tested in pregnant women): BASL recommendation is to never treat a pregnant woman

2) Défi de dépistage

Facteurs de risque de transmission

Risques majeurs

- Transfusion avant 1990
- Toxicomanie intraveineuse

Risques mineurs

- Transmission de la mère à l'enfant
- Transmission sexuelle
- Transmission iatrogène

Transmission d'origine non identifiée

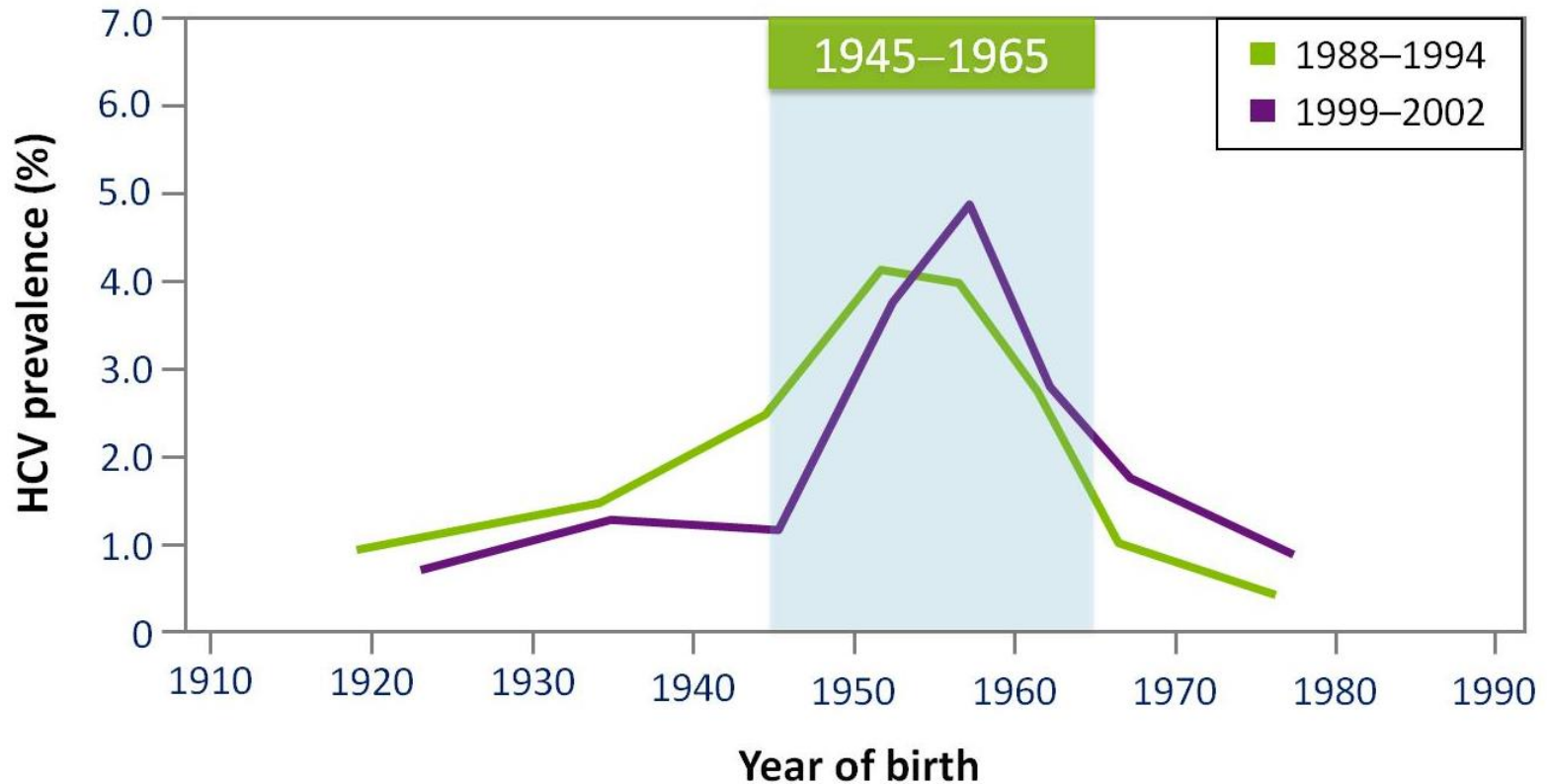
Nouvelles recommandations du Center of Disease Control (USA) dans le dépistage du HCV

Tester, une fois, toute personne
née entre 1945 et 1965 !!!

USA: Prevalence de Ac HCV en fonction de l'année de naissance

Baby Boomers:

In the US, adults born between 1945 and 1965 are **5 times** more likely to have HCV



Que faire en attendant
l'accessibilité au traitement?

Ne pas boire d'alcool!

Risque de cancer du foie si faible consommation d'alcool (1 verre/j) chez HCV+

74 patients avec cirrhose virale C

	Risque d'hépatocarcinome à 5 ans
Abstinentes et guéris du virus C	0%
Consommateurs et guéris du virus C	9,1%
Abstinentes et non guéris du virus C	17,8%
Consommateurs et non guéris du virus C	31,4%

Alcohol intake increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: a prospective study. [J Hepatol.](#) 2016 Sept.

[Vandenbulcke H](#)¹, [Moreno C](#)², [Colle I](#)³, [Knebel JF](#)⁴, [Francque S](#)⁵, [Sersté T](#)⁶, [George C](#)⁷, [Galocsy C](#)⁸, [Laleman W](#)⁹, [Delwaide J](#)¹⁰, [Orlent H](#)¹¹, [Lasser L](#)¹², [Trépo E](#)², [Vlierberghe HV](#)³, [Michielsen P](#)⁵, [Gossum MV](#)⁶, [Vos M](#)¹, [Marot A](#)¹³, [Doerig C](#)¹³, [Henrion J](#)¹, [Deltenre P](#)¹⁴.

En conclusion

- La bataille scientifique est gagnée
- Défi financier
- Défi d'amener les patients au traitement

Merci pour votre attention