



LES ATROPHIES VILLOSITAIRES DUODENALES DE L'ADULTE NON COELIAQUES

Georgia MALAMUT
Hôpital Cochin-Université Paris Cité
georgia.malamut@aphp.fr



Liens d'intérêt en relation avec la présentation

Aucun lien d'intérêt

Objectifs pédagogiques

- Connaître les causes d'atrophie villositaire non liées à une intolérance au gluten
- Connaître les modalités de réalisation des biopsies digestives
- Connaître le bilan complémentaire à réaliser
- Connaître l'évolution et les risques évolutifs en fonction de la cause
- Connaître les traitements en fonction de la cause

ATROPHIE VILLOSITAIRE DUODENALE NON COELIAQUE

CAUSES INFECTIEUSES

VIH, Whipple, lambliaze,
sprue tropicale

ATROPHIE VILLOSITAIRE DUODENALE NON COELIAQUE

CAUSES ENVIRONNEMENTALES

MEDICAMENTS CAUSES IATROGENES

CAUSES INFLAMMATOIRES- AUTOIMMUNES

Crohn,
Entéropathie autoimmune,
DICV

LYMPHOPROLIFERATIONS INTESTINALES

Sprue réfractaire de type II
EATL, MEITL
Lymphoproliférations TCD4+,
CD8+,NK

CAUSES MALIGNES

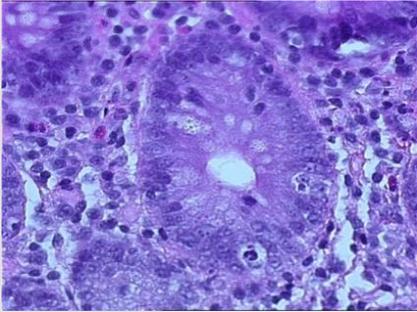
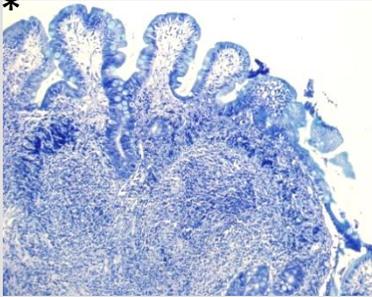
CAUSES INFECTIEUSES

CAUSE	ATTEINTE INTESTINALE	CONTEXTE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	EVOLUTION
VIH ≈ 173 000 en France	AV : 54%	43% HSH 54%: hétéro.	Sérologie VIH	Trithérapie	Cicatrisation lente
LAMBLIASE • 2%- 5% pays dvpés • >>> 42% pays en dvpt	AV: 61%	Immuno- (déficit en Ig)	<i>G. lamblia</i> sur EPS, biopsies	Flagyl Fasigyne	Récidives si immuno-
PULLULATION MICROBIENNE	AV: 24%	Montage chirurgical, motilité réduite	Breath Test	Fluoroquinolones Amox-Ac clavulanique	Récidive fréquente
WHIPPLE 3/1000000	Quasi- constante	HLA-DRB1*13, DQB1*06	PCR Whipple (biopsies, selles)	Doxycycline- Hydroxychloroq.	Favorable
SPRUES TROPICALES Zones tropicales : prévalence jusqu'à 40%	AV iléon terminal	Caraïbes, autochtone+++	Diarrhée chronique + malnutrition	Cyclines>> 6 mois si zone d'endémie	Risque de chronicité

CAUSES IATROGENES

CAUSE	ATTEINTE INTESTINALE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	EVOLUTION
CHECK POINT INHIBITORS	AV et colite	Anti-PD-1 + anti-CTLA-4. Anti-PDL-1	Suspension CPI Budésonide open capsule, corticoïdes...	Favorable mais récidive à la reprise des CPI
SARTANS Inhibiteur R angiotensine II	AV et sprue collagène	Hypertension artérielle HLA-DQ2 ≈ 70%	Arrêt sartans; budésonide, corticoïdes, Anti-TNF- α	Favorable
Mycophénolate Mofétil	Duodénite et colite	Transplantés rénaux: Norovirus	Diminution voire arrêt du MM	Favorable à la décroissance
RADIOTHERAPIES	Duodénite et colite	Diarrhée post-cure	Corticoïdes, budésonide	Grêle radique au long cours (Sd suboccl. etc)
GREFFON CONTRE L'HOTE (GRAFT VERSUS HOST-GVH) 35%-50% des allogreffes	Duodénite et colite lésions GVHD	Allogreffe de CSH	Corticoïdes Immunosuppresseurs	Passage à la chronicité de 50% des GVH aigues

CAUSES AUTOIMMUNES/INFLAMMATOIRES

CAUSE	ATTEINTE INTESTINALE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	EVOLUTION
ENTEROPATHIES AUTOIMMUNES 	AV, gastrite et colite lymphocytaire 	Résistance au régime sans gluten Autoimmunité Ac anti-enterocyte +/- Ac anti-AIE75kD +/- IgA anti-Ttg +/- Déficit immunitaire commun variable (IgA, IgG et/ou IgM)	Budésonide open capsule Corticoïdes Immunosuppresseurs Biothérapies Thérapies ciblées +++	Chronicité fréquente
MALADIE DE CROHN	AV souvent partielle	Ulcérations (coloscopie, VCE)	Budésonide, corticoïdes, anti-TNF- α etc.	Favorable
GASTROENTERITE A EOSINOPHILES	Duodénite et colite	Infiltration muqueuse, sous muqueuse et séreuse à PNE	Corticoïdes, Immunosuppresseurs, etc	Chronicité fréquente

*Scialom S, Malamut G et al, Plos One 2015

**Malamut et al, Am J Gastroenterol 2010

ENTEROPATHIES AUTOIMMUNES: APPORT DE LA GENETIQUE

AIDE AU DIAGNOSTIC +++

Panel ENTEROPATHIE
TNGS ≈ 300 gènes

20/48 (42%)

Déficit en Ig (DICV)
n= 32

CTLA4 (n=3)

TNFRS13B (n=4)

ICOS

LRBA (n=3)

NFKB1

TNFAIP3 (n=1)

C1s

STAT1

STAT3 (n=2)

Sans déficit en Ig
n= 16

CTLA4 (n=2)

STAT3 (n=1)

Inserm UMR1163

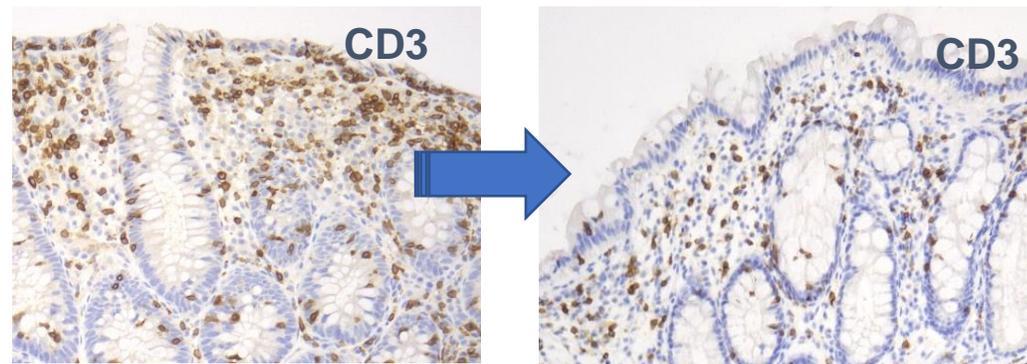
imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

ENTEROPATHIES AUTOIMMUNES: APPORT DE LA GENETIQUE AIDE AU TRAITEMENT +++

- 26 ans, diarrhée depuis 6 mois de vie
- Déficit en IgG1& IgG3
- Atrophie villositaire et colite lymphocytaire
- Azathioprine, anti-TNF- α , Ustekinumab, Tocilizumab : effets transitoires, rechutes

Mutation STAT3 GoF >>>> Ruxolitinib (JAK1/JAK2)

- **Rémission clinique et histologique depuis 4 ans : + 5 Kgs, arrêt de la diarrhée, arrêt du Budésonide**

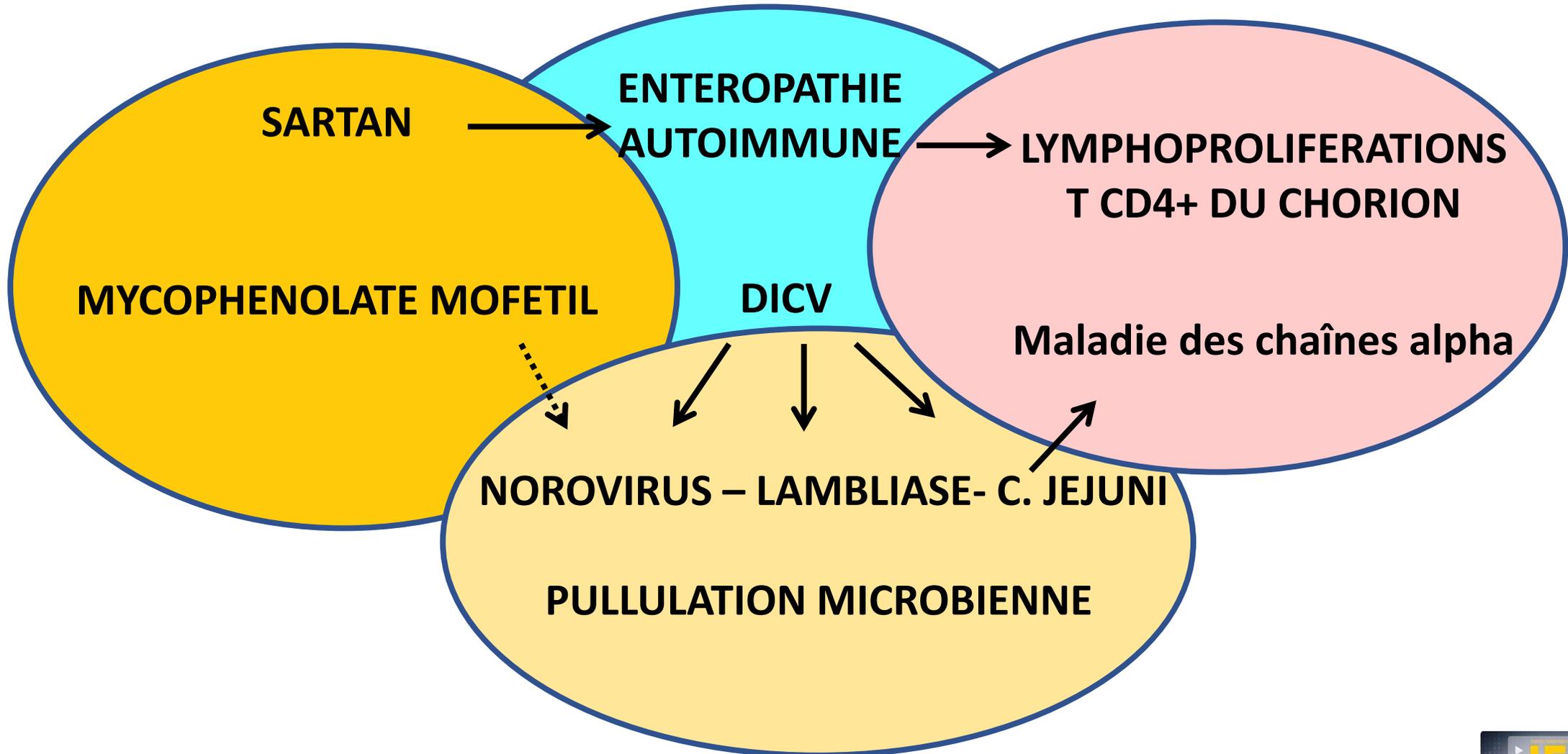


M. Parlato, ... N. Cerf-Bensussan, G. Malamut Gastroenterology 2018

LYMPHOPROLIFERATIONS INTESTINALES

CAUSE	ATTEINTE INTESTINALE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT	EVOLUTION
SPRUE COELIAQUE REFRACTAIRE CLONALE (=type II) Intérêt cytométrie de flux phénotypage lymphocytaire	AV et petits lymphocytes intraépithéliaux	Trou phénotypique : LIE CD3+CD8-NKP46+, CD103+ Clone T (TCR γ) Ac anti-transglutaminase+ HLA-DQ2/8	Budésonide open capsule Chimiothérapie- autogreffe	EATL \approx 50% à 5 ans Survie \approx 50%-70% à 5 ans
Enteropathy Associated T Cell Lymphoma (EATL)	AV et grandes, moyennes cellules	CD30+, NKP46+, CD103+ Clone T (TCR γ) Ac anti-transglutaminase+ HLA-DQ2/8	Chimiothérapie- Ac anti-CD30 Auto/allogreffe	Survie \approx 20%-25% à 5 ans
MEITL (=EATL II) Asie +++ (EBV)	AV moyennes cellules	CD3+,CD8+, CD56+, CD103+/- Clone T +/- Ac anti-transglutaminase -	Chimiothérapie- Auto/allogreffe	Survie \approx 20%-25% à 5 ans
LYMPHOPROLIFERATIONS INDOLENTES T, NK Intérêt cytométrie de flux phénotypage lymphocytaire	AV et petits lymphocytes	Lymphoprolifération TCD4+ du chorion CD3+CD8- CD103- Clone T (TCR γ) Ac anti-transglutaminase -	Budésonide open capsule Chimiothérapie- auto/allogreffe	Survie \geq 7- 10 ans

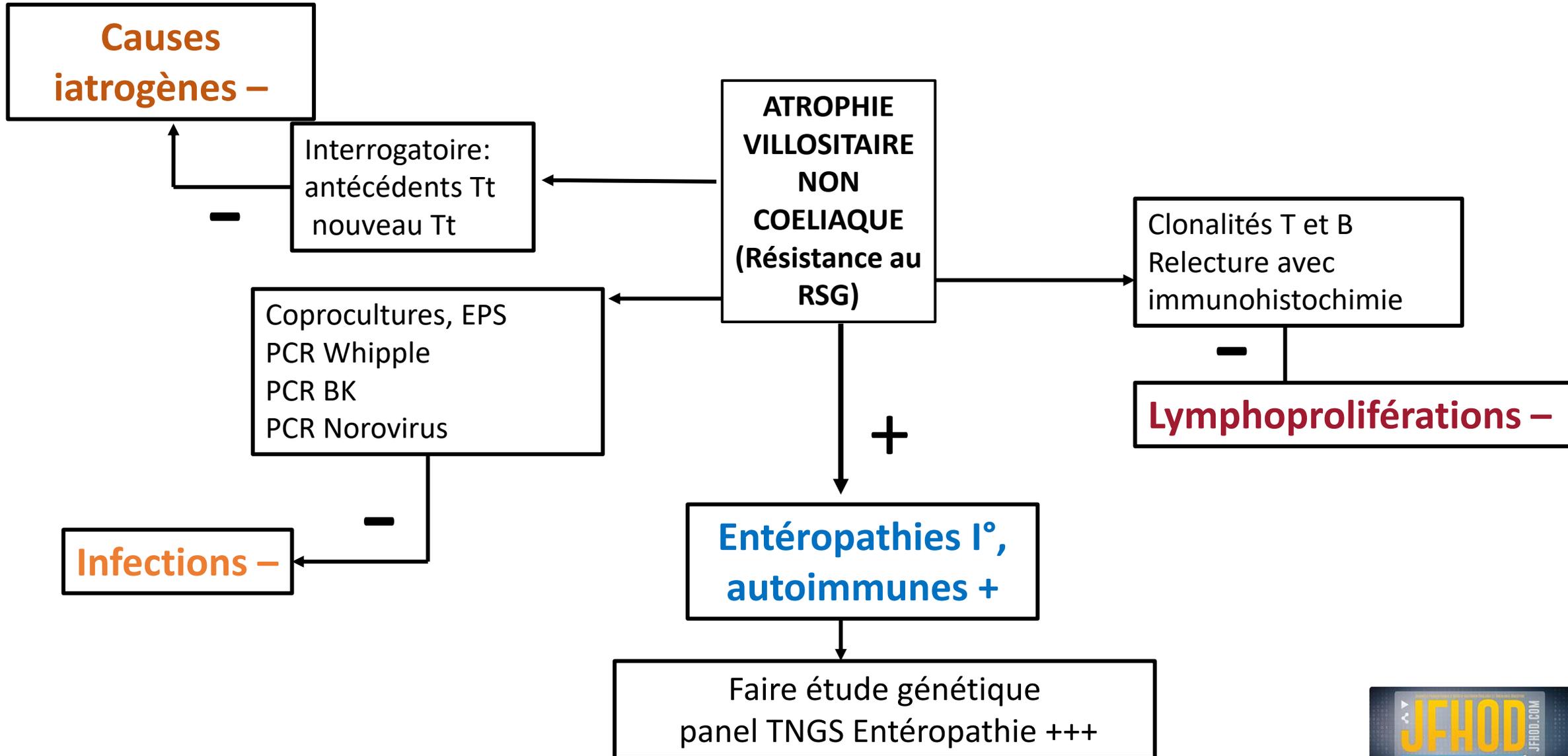
CAUSES INTRIQUEES...



BILAN EN PRATIQUE...

- **Interrogatoire:** traitements, voyages, mode de vie, analyses initiales
- **Bilan :** sérologie VIH, coprocultures et EPS, **EPP, dosage pondéral des Ig: IgA, IgG, IgM; Ac anti-entérocyte**, AC anti-AIE75 kDa: si suspicion EAI: panel génétique Entéropathie
- **FOGD : Biopsies duodénales: histologie (formol, n≈6) + milieu spécifique (n≈4) pour PCR** Whipple (+ selles), PCR BK, PCR Norovirus si immuno- (si doute sur milieu: congélation).
- Iléocoloscopie: biopsies étagées
- **Lecture par expert anatomopathologiste** [marquage CD3, CD4, CD8 puis spécialisé (CD30, CD56, CD103...)]
- **Clonalité T et B:** faisable sur biopsies en paraffine
- Si suspicion lymphome: cytométrie de flux : biopsies duodénales fraîches (n≈7)
- **Entéroscanner/entéroIRM;** discuter VCE et Pet-scan

QUAND SUSPECTER UNE ENTEROPATHIE AUTOIMMUNE EN PRATIQUE...



Points forts

- Les causes d'atrophies villositaires non coeliaques peuvent être **infectieuses, médicamenteuses, inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques**.
- En cas d'atrophie villositaire non coeliaque, il est nécessaire de **renouveler les biopsies duodénales** à la recherche notamment d'une cause infectieuse ou néoplasique.
- Le traitement des entéropathies médicamenteuses peut nécessiter, outre **l'arrêt du médicament responsable**, un traitement par corticoïdes, immunosuppresseur ou par biothérapie.
- **L'entéropathie autoimmune peut être associée à un déficit en immunoglobulines et à des anomalies histologiques variées** dont l'apoptose glandulaire et l'hyperplasie folliculaire lymphoïde associées à l'atrophie villositaire.
- **Une étude génétique constitutionnelle** peut aider à la prise en charge en cas d'entéropathie autoimmune.

MERCI !

Gastroentérologie
Stanislas Chaussade Cochin,
Paris



Département de Génétique
Fabienne Charbit-Henrion
Necker, Paris



Anatomopathologie
Benoît Terris, Cochin, Paris



Laboratoire d'immunité intestinale UMR1163
Nadine Cerf-Bensussan
Imagine, Paris



Onco-Hématologie biologique
Vahid Asnafi, Ludovic Lhermitte
Necker, Paris



Hématologie-Déficits Immunitaires
Olivier Hermine
Necker, Paris

