

Entéropathies auto-immunes et auto-immunes like de l'adulte

Sophie Scialom-Han

► **To cite this version:**

Sophie Scialom-Han. Entéropathies auto-immunes et auto-immunes like de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01084183

HAL Id: dumas-01084183

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084183>

Submitted on 18 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2013

N°130

Entéropathies auto-immunes et auto-immunes like de l'adulte

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par **Scialom-Han, Sophie**
Née le 24 janvier 1982 à Paris 16^e

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de
Paris Descartes,
le 30 septembre 2013

Dirigée par Mme Le Docteur Malamut, Georgia

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Cellier, Christophe Président
M. Le Professeur Marteau, Philippe Membre
M. Le Professeur Cosnes, Jacques Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier le Pr Cellier pour m'avoir permis l'accès aux dossiers des patients de son service, pour son analyse critique de mon travail et ainsi que pour son intérêt concernant mon parcours.

Je souhaite remercier chaleureusement le Docteur Georgia Malamut, ma directrice de thèse, dont les conseils éclairés et l'attention soutenue qu'elle a portés à mes recherches et à la rédaction de ce travail ont été déterminants.

Je remercie également le Professeur Marteau en tant que rapporteur de ce mémoire et pour ses conseils lorsque j'étais jeune interne.

Je remercie aussi les Pr Nicole Brousse et Dr Virginie Verkarre pour la relecture anatomopathologique et l'iconographie histologique, Dr Nadine Cerf-Bensussan pour l'analyse phénotypique et le Pr Elizabeth Macintyre pour les données de biologie moléculaire.

Je remercie les Pr Franck Carbonnel et Philippe Seksik qui m'ont donné l'accès aux dossiers de leurs patients.

Je remercie le Dr Coriat, le Dr Dhooge et le Dr Perkins pour leur soutien et leur aide dans la dernière ligne droite.

Je tiens à saluer les équipes médicales et paramédicales des services dans lesquels j'ai eu la chance de passer en tant qu'interne et qui m'ont fait aimer l'hépatogastroentérologie : les services de gastroentérologie de l'hôpital Lariboisière, de l'hôpital Saint-Antoine, et de l'hôpital Georges Pompidou ainsi que les services de gastroentérologie et d'hépatologie de l'hôpital Cochin.

Je remercie aussi les services d'oncologie médicale de l'hôpital Foch, de radiothérapie de l'hôpital Georges Pompidou ainsi que de cardiologie de l'hôpital Ambroise Paré, qui m'ont accueilli et qui ont enrichi mon expérience de médecin.

A mes amis, et spécialement mes amis mineurs.

A mes parents et à ma sœur Chloé, qui m'ont toujours soutenu, même dans mon rêve un peu fou de devenir médecin après mon diplôme d'ingénieur, et qui ont été présents dans les moments joyeux comme dans les moments moins faciles de ce parcours.

J'ai aussi une pensée pour mes grands-parents.

Enfin je n'oublie pas mon mari, Frédéric, pour sa patience et son soutien indéfectible...merci pour tout.

PLAN

RESUME.....	4
INTRODUCTION.....	6
Les différentes formes d'entéropathies auto-immunes.....	6
Les autres causes d'atrophie villositaire	8
Place des marqueurs sérologiques.....	10
Les lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ et leurs rôles dans le syndrome d'IPEX.....	12
Le gène FOXP3 et la protéine scurfine	12
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	13
MATERIELS ET METHODES.....	14
Patients.....	14
Collections de données.....	14
Etude histopathologique, immunohistochimique et biologie moléculaire.....	15
Critères de réponse aux traitements.....	15
Statistiques.....	16
RESULTATS.....	17
Description de la population.....	17
Caractéristiques biologiques et immunologiques.....	17
Caractéristiques endoscopiques.....	18
Caractéristiques histologiques.....	18
Caractéristiques phénotypiques.....	19
Biologie moléculaire.....	19
Réponse aux traitements.....	20
Prise d'Olmesartan.....	21
Evolution des patients.....	22
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	27
TABLEAUX.....	28
ANNEXES.....	41
BIBLIOGRAPHIE.....	43
ABREVIATIONS.....	45

RESUME

Objectifs : L'entéropathie auto-immune est une cause rare et mal connue de diarrhée et de malabsorption chez l'adulte. Le but de l'étude est de définir les caractéristiques cliniques, immunologiques, histologiques et phénotypiques des entéropathies auto-immunes, ainsi que les traitements efficaces.

Méthodes : Les dossiers médicaux de 11 patients adressés dans 3 centres de référence en gastro-entérologie ont été analysés de façon rétrospective. Les patients inclus présentaient une diarrhée et une atrophie villositaire intestinale sans cause retrouvée, mais répondaient au traitement immunosuppresseur. Chez tous les patients une maladie coeliaque et un déficit primitif en immunoglobulines étaient éliminés. L'étude comprenait une relecture histologique et une étude phénotypique centralisées.

Résultats : L'âge moyen au début des symptômes était de 47 ans, avec deux pics d'incidence : entre 10 et 20 ans, et après 60 ans. Des antécédents familiaux et personnels de maladies auto-immunes étaient notés dans 36% des cas et 45% respectivement. Les anticorps anti AIE 75 kDa étaient trouvés chez plus de la moitié des patients, les anticorps anti-entérocyte dans 10% des cas. Deux patients avec des anticorps anti-AIE 75 kDa et quatre patients sans anticorps avaient pris ou prenaient de l'Olmesartan au moment du diagnostic. Les lésions histologiques comprenaient une atrophie villositaire, une augmentation modérée des lymphocytes intra épithéliaux et des lésions d'apoptose glandulaire chez l'ensemble des patients. L'association avec une gastrite ou une colite lymphocytaire était observée chez un tiers des patients (36%). Il existait une augmentation d'expression de marqueurs d'activation CD57+ et NKG2C sur les lymphocytes T intestinaux. L'ensemble des patients avait une réponse clinique aux corticoïdes ou aux traitements immunosuppresseurs. Les traitements immunosuppresseurs ciblant la réponse cellulaire T (anti TNF- α , ciclosporine et thiopurines) semblaient être les plus efficaces. Au cours du suivi sont survenus deux cas de lymphomes T intestinaux (EATL et lymphome T CD4+), dont un décès.

Conclusion : Les entéropathies auto-immunes séropositives pour l'anticorps anti-AIE 75 kDa ou auto-immune like séronégatives partagent des lésions histologiques similaires avec une augmentation de lymphocytes T intestinaux activés. On retrouve des cas de prise d'Olmesartan chez 33% (2 sur 6) des patients avec une forme séropositive et 80% (4 sur 5 patients) des formes séronégatives, qui pourrait être un facteur déclenchant. L'ensemble des patients a bien

répondu au traitement immunosuppresseur mais deux cas de lymphomes sont survenus au cours du suivi.

INTRODUCTION

Les différentes formes d'entéropathie auto-immune

Le terme d'entéropathie auto-immune a été initialement employé par deux pédiatres londoniens en 1982, Unsworth et Walker-Smith [1], à la suite de plusieurs cas de jeunes garçons atteints de diarrhée dans un contexte auto-immun. La même année, Powell et al. avaient décrit les cas de 17 garçons d'une même famille atteints sur trois générations[2]. Les critères diagnostiques initiaux proposés par les pédiatres étaient définis par l'association de trois critères : une atrophie villositaire sévère (totale ou sub-totale), la présence d'anticorps circulants anti-cellules épithéliales intestinales et/ou la présence de maladies auto-immunes associées et l'absence d'immunodépression sévère.

On distingue schématiquement deux types d'entéropathie auto-immune (EIA) : la première touche le nourrisson garçon et est connue sous le nom de syndrome d'IPEX, et la seconde touche l'adulte homme ou femme.

La forme pédiatrique : le syndrome IPEX et les formes apparentées

Le syndrome d'IPEX est défini par l'association d'une immunodysrégulation, d'une polyendocrinopathie et d'une entéropathie liées à l'X. Ce syndrome entre dans le spectre des entéropathies auto-immunes. La physiopathologie de cette maladie est en partie connue, liée à une mutation du gène FOXP3 codant pour une protéine des lymphocytes T régulateurs [3-5].

Le syndrome IPEX tient son nom de l'acronyme anglais : « Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked ». Le diagnostic clinique repose sur triade évocatrice, chez un nouveau-né garçon de moins de 6 mois :

- Une endocrinopathie, souvent un diabète de type 1 ou une thyroïdite,
- Une entéropathie avec une diarrhée profuse associée à une malabsorption,
- Une dermatite, le plus souvent de l'eczéma [6]

D'autres symptômes, tels qu'une anémie hémolytique, une thrombopénie ou neutropénie, ou une pathologie rénale, peuvent être associées [3,6]. Biologiquement, il n'existe pas de test sérologique spécifique. La présence de marqueurs d'auto-immunité est un argument en faveur du diagnostic de cette maladie notamment les anticorps anti-entérocyte, anti-thyroglobuline, anti-ilôts pancréatiques, et anticorps de la maladie coeliaque.

Il a été mis en évidence qu'une mutation du gène FOXP3 était en cause dans le syndrome d'IPEX [5]. Le gène FOXP3, transmis par le chromosome X, code pour une protéine appelée scurfine exprimée par les lymphocytes T régulateurs CD4⁺ CD25⁺. La transmission se fait donc de manière récessive par la mère, asymptomatique.

Le pronostic de cette maladie est dramatique ; la plupart des enfants décèdent dans leur première ou deuxième année de vie de troubles dysmétaboliques, de malabsorption sévère ou de sepsis. Les enfants atteints d'une forme atténuée vivent rarement après 30 ans. La prévalence et l'incidence de ce syndrome sont rares et probablement sous-estimées [6].

Plus récemment, des cas d'entéropathies auto-immunes chez des jeunes filles ont été rapportés dans la littérature, suggérant des formes indépendantes de FOXP3 ou l'existence de mutation de novo [7]. Il a été décrit que les formes liées à une mutation de FOXP3 seraient plus sévères que celle non liées à une mutation de FOXP3, mais que des mutations similaires du gène n'entraînaient pas obligatoirement le même phénotype. L'environnement joue un rôle important : chez 2 enfants présentant la même mutation de FOXP3 (et donc le même degré d'inactivation de la protéine), la présentation clinique n'était pas identique [7].

D'autres mutations à l'origine de syndrome IPEX like

Des mutations du récepteur à l'IL-2 ont aussi été mises en cause chez certains patients présentant un phénotype de syndrome d'IPEX et ayant un génotype sauvage de FOXP3 [8]. Le récepteur à l'IL-2 correspond au marqueur cellulaire CD25 présent sur les LT régulateurs et les lymphocytes T activés.

Le cas d'une patiente présentant une anomalie de STAT-5 et un syndrome « IPEX like » a été rapporté. La protéine STAT-5 est un facteur de transcription et est impliqué dans les voies de signalisation intra-lymphocytaires. Chez cette patiente, l'expression de FOXP3 et du CD25 était diminuée et il n'existait pas de LT régulateur fonctionnel [9].

L'ensemble des mutations de FOXP3, STAT-5 et du récepteur à l'IL-2a aboutit à un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs CD4⁺ CD25⁺FOXP3.

La forme adulte

Chez l'adulte, le diagnostic d'entéropathie auto-immune est rare et difficile. Longtemps considérée comme une maladie de l'enfant, des cas sont apparus dans la littérature avec des similarités importantes avec les cas pédiatriques.

Initialement, les cas d'entéropathies auto-immunes chez l'adulte étaient définis en tant que « maladie coeliaque inclassée » [10] du fait de la présence d'une atrophie villositaire intestinale et de la méconnaissance de cette maladie. L'absence de réponse au régime sans gluten a amené à une caractérisation plus précise de ces cas.

La présentation clinique se résume le plus souvent en la présence d'une diarrhée, d'un amaigrissement et d'une malnutrition survenant dans un contexte auto-immun. La présence d'auto-anticorps, les anticorps anti-entérocytes ou anti AIE-75kDa, aide au diagnostic. Une atrophie villositaire, une infiltration lymphocytaire du chorion et la présence de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) peu augmentés sont les principales anomalies rapportées lors de l'étude anatomopathologique des biopsies de l'intestin grêle. Le diagnostic est principalement basé sur la présence d'une atrophie villositaire et d'anticorps sériques.

La plus importante série d'entéropathie auto-immune de l'adulte (EIA) porte sur 15 patients présentés comme ayant une entéropathie auto-immune, mais deux des patients remplissaient les caractéristiques diagnostiques de déficit immunitaire commun variable [11]. Néanmoins, l'étude permet de définir les lésions élémentaires histologiques : atrophie villositaire, lymphocytes intra-épithéliaux modérément augmentés, présence de corps apoptotiques au niveau des cryptes, et infiltration lymphoplasmocytaire du chorion [3,11].

Les différentes causes d'atrophie villositaire

L'entéropathie auto-immune doit être évoquée comme cause d'atrophie villositaire après avoir exclu une maladie coeliaque et un déficit immunitaire commun variable (DICV).

Ces trois maladies atteignent l'intestin grêle, entraînant une diarrhée et un syndrome de malabsorption, dans un contexte auto-immun. Devant la difficulté du diagnostic d'entéropathie auto-immune, il nous a paru nécessaire de présenter en parallèle les analogies et les différences de ces trois entités.

Maladie coeliaque

Le diagnostic de la maladie coeliaque est basé sur la présence de marqueurs sérologiques (anticorps anti-transglutaminase, anti-endomysium), d'une atrophie villositaire avec une augmentation des LIE et de l'efficacité du régime sans gluten.

Les sprues réfractaires compliquent 1% des maladies coeliaques et sont définies par une résistance primaire ou secondaire au régime sans gluten, avec une persistance d'un syndrome de malabsorption.

Dans les sprues de type I, les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) ont un phénotype normal alors que dans les sprues de type II les LIE ont un phénotype anormal : il existe une perte du complexe TCR/CD3 à leur surface, et un réarrangement clonal du TCR gamma [12].

La présence du HLA DQ2/DQ8 est indispensable au diagnostic de maladie coeliaque mais n'est pas spécifique : il peut être retrouvé au cours d'autres maladies auto-immunes comme le diabète de type I [13].

Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le déficit immunitaire commun variable, ou DICV, est défini par une baisse d'au moins deux déviation standard du taux de deux sous-types d'immunoglobulines IgA, IgG et/ou IgM, et par la présence d'infections récidivantes, notamment pulmonaires. La physiopathogénie de cette maladie n'est pas connue pour le moment, même si des pistes génétiques ont été évoquées.

Environ 50% des DICV présentent des troubles digestifs chronique à type de diarrhée. Il a été montré que les patients porteurs d'un déficit immunitaire commun variable peuvent aussi présenter une entéropathie [14,15], même si les causes principales de diarrhée chez ces patients restent les infections digestives, notamment à *Giarda (lamblia)*, *Campylobacter jejuni*, et salmonelles. Parmi les DICV avec troubles digestifs chroniques, 76% des patients présentent une augmentation des LIE et 51% d'entre eux une atrophie villositaire [14]. Les autres anomalies histologiques les plus fréquemment rencontrées sont une hyperplasie lymphoïde et une raréfaction plasmocytaire du chorion.

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques histologiques de l'intestin grêle les plus fréquemment rencontrées lors du diagnostic d'entéropathie auto-immune, de maladie coeliaque et d'entéropathie liée au DICV.

Entéropathie auto-immune	Maladie Coeliaque	Déficit immunitaire commun variable
<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie villositaire - Apoptose glandulaire - Abscès cryptiques - Augmentation modérée des LIE - Infiltration importante du chorion par LT, plasmocytes et macrophages [11] 	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie villositaire souvent sévère - Augmentation marquée des LIE (> 30 pour 100 cellules épithéliales) - Hyperplasie des cryptes - Infiltration polymorphe du chorion - Sprue réfractaire Type I: résistance au régime sans gluten (RSG) et LIE de phénotype normal Type II: résistance RSG et perte du complexe TCR/CD3 à la surface des LIE, avec réarrangement clonal du TCR gamma 	<ul style="list-style-type: none"> - Atrophie villositaire partielle - Augmentation variable des LIE - Hyperplasie des follicules lymphoïdes - Raréfaction plasmocytaire du chorion (pas ou peu de plasmocytes) - Apoptose des cryptes [14]

Schéma 1 : Comparaison des caractéristiques histologiques

Place des marqueurs sérologiques

Les anticorps anti-entérocyte

La plupart des patients atteints d'un syndrome IPEX ont des anticorps anti-entérocyte sériques détectables [3]. Néanmoins, certains cas d'entéropathies autoimmunes ne présentent pas d'anticorps anti-entérocyte. Il a été décrit que ces anticorps peuvent apparaître secondairement au déclenchement de la maladie et que le diagnostic ne doit donc pas être nécessairement remis en question en l'absence de ce marqueur circulant [1,6].

Inversement, la présence isolée de cet auto-anticorps n'est pas suffisante pour poser le diagnostic d'EAI. Dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou l'allergie aux protéines du lait de vache, cet anticorps a été retrouvé à taux faibles [16]. De la même manière,

des anticorps anti cellules intestinales ont été trouvés chez certains patients atteints par le VIH, sans que ces derniers soient symptomatiques [17].

Le lien entre les lésions muqueuses et la présence d'auto-anticorps reste encore à définir. Il a été montré que cet auto-anticorps n'est ni totalement spécifique ni totalement sensible, qu'un taux élevé d'anticorps anti-entérocyte n'est pas corrélé à la sévérité des lésions histologiques de l'entéropathie et que le taux peut varier en fonction des traitements administrés [11]. Enfin, cet auto-anticorps ne semble pas être l'agent causal de l'inflammation intestinale, mais simplement un témoin de celle-ci [1,18].

Les anticorps anti AIE-75kDa

Un autre auto-anticorps souvent détecté chez les patients présentant un syndrome IPEX est un anticorps circulant dirigé contre un antigène de 75kDa présent dans le rein [19], le colon et le grêle [20]. Cet anticorps a été baptisé anticorps anti AIE-75kDa car il réagit contre un antigène de 75kDa de poids moléculaire présent à plusieurs endroits au niveau intestinal : sur la membrane apicale et sur la couche basale épithéliale des villosités iléales notamment. La sensibilité et la spécificité de ce marqueur ne sont pas précisément connues mais semblent néanmoins relativement spécifiques d'une atteinte digestive et rénale.

Les anticorps anti-globet cells (ou anti-cellules caliciformes)

Il existe d'autres anticorps dirigés contre des cellules intestinales, autres que des entérocytes, appelés dans la littérature les « anti-globet cells ». Ces anticorps ont été proposés comme marqueurs indirects d'entéropathie auto-immune [21,22]. Une étude plus précise de cet anticorps [23] a montré qu'il n'était pas spécifique de cette pathologie. Des patients atteints d'une maladie coeliaque, avec ou sans traitement par régime sans gluten, pouvaient présenter l'anticorps, dans respectivement 10% et 28,6% des cas.

Les autres auto-anticorps

Il est décrit que les patients atteints d'EAI présentent d'autres auto-anticorps, témoins d'un contexte auto-immun. Les anticorps de la maladie coeliaque sont retrouvés dans le sérum des patients chez 47% des EAI de l'adulte dans la série de la Mayo Clinic [11]. Les anti-muscle lisse, anti-mitochondrie, anti cellules pariétales, anti cellules pancréatiques, anti GAD, anti thyroglobuline ou les FAN sont aussi fréquemment rencontrés [3,6].

Les lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ et leur rôle dans le syndrome d'IPEX

Sakaguchi et son équipe ont été les premiers à identifier les lymphocytes T régulateurs naturels en découvrant l'expression de la molécule CD25 (ou chaîne alpha du récepteur de l'IL-2) présente sur ce type de lymphocytes [24]. Le CD25 est un bon marqueur de cette population dans le thymus car la plupart des lymphocytes CD4+ y sont CD25- ; en revanche en périphérie la plupart des LT CD4+ sont CD25+ car ils ont été en contact avec un antigène et expriment le récepteur à l'IL-2. L'IL-2 est une cytokine produite par des LT CD4+ qui permet la prolifération des LT régulateurs une fois fixée sur un récepteur de haute affinité. Le complexe ainsi formé par l'IL-2 et le récepteur à l'IL-2 sur les lymphocytes T induit un signal d'activation de signalisation intra-cellulaire.

Il a d'autre part été montré chez la souris que les LT régulateurs FOXP3 pourraient aussi avoir une action sur la population lymphocytaire B [25].

Les lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ ont donc un rôle majeur dans l'homéostasie de la réponse immunitaire.

Le gène FOXP3 et la protéine scurfine

Il a été découvert que le gène FOXP3, impliqué dans le syndrome d'IPEX, et les LT CD4+CD25+ régulateurs étaient liés.

Le gène FOXP3 est un membre de la famille des facteurs de transcription « forkhead winged-helix ». Dans le syndrome IPEX, plusieurs mutations ont été trouvées, et sont majoritairement localisées dans la région forkhead qui se lie à l'ADN [3,4].

FOXP3 code pour une protéine appelée scurfine. La scurfine est présente dans le cytosol des lymphocytes T. Lorsqu'il existe une mutation du gène FOXP3 sur le chromosome Xp11.23-Xq13.3 et que la protéine devient non fonctionnelle, on assiste à une dysrégulation de la réponse immunitaire [3].

Les différents rôles de FOXP3 tendent actuellement à être définis. Une étude à partir de souris modifiées a permis de déterminer les populations de lymphocytes exprimant FOXP3 grâce à une protéine fluorescente dite GFP (Green Fluorescent Protein) [4] et dont les résultats sont résumés en quelques points :

- Dans le thymus, FOXP3 est majoritairement exprimé par les LT CD4+CD25+ qui assurent des fonctions régulatrices, par quelques LT CD4+CD25- qui assurent des

fonctions suppressives et par très peu de LT CD8+ dont les fonctions ne sont pas entièrement connues.

- Dans le sang circulant, seuls les LT CD4+ expriment FOXP3. Les CD4+CD25+ et CD4+CD25- expriment FOXP3, les premiers l'exprimant 100 fois plus que les seconds. Les LT CD4+CD25+ dans le thymus et dans le sang sont donc les principales populations exprimant FOXP3.
- La co-stimulation par l'IL-2 ou le CD3 des LT CD4+CD25+ n'a pas d'influence sur le niveau d'expression de FOXP3 et ne permet pas aux LT CD4+CD25- d'acquérir l'expression de FOXP3.
- L'acquisition de FOXP3 par des lymphocytes T CD4+CD25- via un rétrovirus transforme ces derniers en LT régulateurs c'est-à-dire de phénotype similaire aux LT CD4+CD25+, exprimant les mêmes molécules de surface - CD25+, CTLA4 et GITR- et inhibant la transcription de nombreux gènes codant pour des cytokines. Ceci suggère que FOXP3 serait un gène clef dans le développement et la différenciation des LT régulateurs dans le thymus et le sang circulant.

Les mutations de FOXP3 semblent donc conduire à une dysrégulation immune via une modification des LT CD4+CD25+.

Dans le cas des entéropathies auto-immunes du syndrome IPEX, une mutation du gène FOXP3 induit une dysrégulation de l'homéostasie intestinale qui aboutit à la destruction de l'épithélium intestinal. En effet, il n'existe plus de rétrocontrôle des lymphocytes T CD4+ naïfs, qui lors de l'activation par un antigène, déclenchent une cascade inflammatoire.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous avons entrepris la caractérisation des entéropathies auto-immunes et des entéropathies auto-immunes likes de l'adulte en raison du faible nombre de données actuelles. En effet, peu de cas adultes ont été décrits et les prises en charge se révèlent anecdotiques, sans conduites diagnostiques et thérapeutiques bien établies. Les objectifs de cette étude sont de définir au mieux les caractéristiques cliniques, histologiques et phénotypiques, d'étudier les traitements entrepris et leur efficacité, et d'évaluer le devenir de ces patients au long cours.

MATERIELS ET METHODES

Patients

Les dossiers médicaux de 11 patients suivis dans 3 centres français de référence en gastro-entérologie ont été étudiés de façon rétrospective. L'étude était multicentrique et ouverte. Les critères d'inclusion étaient : un âge supérieur à 18 ans, la notion de diarrhée chronique, une atrophie villositaire intestinale, l'absence de maladie coeliaque (définie par l'absence de réponse au régime sans gluten et l'absence d'argument pour une sprue de type II avec un phénotype normal des lymphocytes intra épithéliaux), l'absence de déficit immunitaire commun variable et enfin l'absence de cause infectieuse (maladie de Whipple, infection au VIH).

Dans les cas douteux entre une sprue de type I et une entéropathie auto-immune, le choix de l'inclusion était fait en fonction du type HLA (si compatible ou non avec une maladie coeliaque) et des auto-anticorps présents.

Collection de données

Les caractéristiques cliniques collectées comprenaient l'âge du patient lors du début des symptômes, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, le type de symptômes (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée), le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents personnels et familiaux de maladie auto-immune.

Les taux d'hémoglobine, d'albumine, de vitamine B9, de vitamine B12 et de fer sérique ont aussi été rapportés pour chaque patient. Les résultats concernant la recherche d'anticorps anti-AIE-75kDa étaient disponibles pour chaque patient, et les anticorps anti-entérocytes pour certains d'entre eux. Le dosage des immunoglobulines ainsi qu'une recherche d'anticorps anti-transglutaminase, anti-gliadine, et/ou anti-endomysium étaient réalisés. Le HLA de type II était aussi déterminé pour chaque patient.

Le bilan endoscopique comprenait une endoscopie digestive haute (endoscopie oeso-gastro-duodénale ou entéroscopie haute) ainsi qu'une endoscopie digestive basse (coloscopie), associées à des biopsies gastriques, duodénales, grêliques et coliques. Dans 7 cas, un examen du grêle par vidéocapsule avait été réalisé.

Les traitements indiqués étaient ceux retrouvés dans le dossier médical ainsi que dans les compte-rendus d'hospitalisation et de consultation disponibles.

Lorsque les patients étaient ré-adressés à leur hôpital d'origine, les dernières nouvelles étaient obtenues en contactant ces centres et en récupérant par fax les derniers compte-rendus d'hospitalisation, de consultation et d'endoscopie.

Etude histopathologique, immunohistochimique et biologie moléculaire

La gastrite lymphocytaire était définie par un nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) supérieur à 25 pour 100 cellules épithéliales. Une colite lymphocytaire était définie par un nombre de LIE supérieur à 20 pour 100 cellules épithéliales.

L'atrophie villositaire était définie selon la classification suivante : absente, partielle, sub-totale et totale. Une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux dans l'intestin grêle était définie par plus de 30 LIE pour 100 cellules épithéliales. L'étude histologique des différentes biopsies digestives a fait l'objet d'une relecture centralisée par le Pr Brousse et le Dr Verkarre du service d'anatomopathologie de l'hôpital Necker. Les principales caractéristiques histologiques étaient notées : présence d'une atrophie villositaire, nombre de LIE, lésions glandulaires, épaissement de la membrane collagène, et importance de l'infiltrat cellulaire du chorion.

L'étude phénotypique des LIE, du chorion et des lymphocytes circulants a elle aussi été réalisée à l'hôpital Necker au laboratoire INSERM U989 par le Dr Cerf-Bensussan. Le dosage des LT CD4+ CD25+ FOXP3 était notamment réalisé dans l'épithélium, le chorion et le sang circulant et, en cas des formes séropositives pour l'anticorps anti AIE-75 kDa, une étude fonctionnelle de ces lymphocytes était faite à l'hôpital Necker, dans le laboratoire du Dr Rieux-Lacaux (Centre des déficits immunitaires).

Les auto-anticorps anti-entérocyte (et anti-goblet cells) étaient recherchés par immunofluorescence indirecte : une dilution du sérum du patient était appliquée sur des fragments congelés d'intestin grêle normal. Les anticorps anti-entérocyte étaient ensuite révélés par des anticorps couplés à la fluorescéine. La fluorescence était représentée par une fixation linéaire le long de la bordure en brosse des entérocytes en cas de présence de l'antigène.

La recherche d'un réarrangement du TCR gamma/delta par biologie moléculaire dans le duodénum, le sang, et parfois l'estomac et le colon était réalisée dans le service d'hématologie biologique de l'hôpital Necker (Pr Elizabeth Macintyre).

Critères de réponse aux traitements

Une réponse au traitement était définie sur le plan clinique par la reprise d'au moins 50% de la perte pondérale, associée à une réduction de moitié du nombre de selles. Une réponse histologique était définie par une repousse villositaire duodénale : repousse villositaire partielle (atrophie villositaire totale ou sub-totale à atrophie partielle), ou repousse villositaire totale (toute stade d'atrophie villositaire à normalisation du relief villositaire). La régression de l'épaississement de la membrane basale était considérée comme une réponse histologique.

Statistiques

Les résultats sont exprimés sous formes de moyennes ou médianes avec éventuellement les écarts types. Les comparaisons des âges ont été réalisées par le test de Mann Whitney et les comparaisons de fréquences ont été effectuées par le test exact de Fisher.

RESULTATS

Description de la population

L'âge moyen du début des symptômes était de 47 ans, avec un âge au moment du diagnostic de 57 ans (tableau 1). Il existait une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 8 femmes pour 3 hommes. La diarrhée était associée à des douleurs abdominales et des vomissements de façon inconstante, respectivement chez 6 (55%) et 5 patients (45%) (tableau 1). L'indice de masse corporelle moyen était inférieur à 20, et 6 patients parmi les 11 avaient eu besoin d'une nutrition parentérale. Une histoire personnelle de maladie auto-immune était retrouvée chez 5 patients (45%) (tableau 2), et des antécédents familiaux de maladies auto immunes chez 4 patients (36%).

Les patients ont été séparés en deux sous-groupes : ceux avec une sérologie anti AIE-75 kDa positive et ceux avec une sérologie négative. Les patients atteints d'une forme séropositive pour l'anticorps anti AIE-75 kDa semblent déclarer les symptômes plus jeunes (moyenne à 38 ans) que les patients atteints de forme séronégative (moyenne à 58 ans) (N.S) (tableau 2).

Les antécédents personnels de maladie auto-immune semblaient plus fréquents chez les patients ayant une forme séronégative pour l'anticorps anti AIE-75 kDa : 64% contre 33% pour les patients séropositifs (N.S).

Caractéristiques biologiques et immunologiques

Le taux moyen d'albumine au diagnostic était de 33,6 g/l avec une hypoalbuminémie présente chez 64% des patients. Un fer sérique bas était trouvé chez plus de la moitié des patients (55%); en revanche les carences en vitamines B9 et B12 étaient peu fréquentes, respectivement 27% et 0% (tableau 1). Il n'y avait pas de différence significative concernant ces valeurs biologiques en fonction du statut sérologique du patient.

Sur le plan immunologique, le dosage de l'anticorps anti AIE-75 kDa était positif chez 6 patients lors du diagnostic, alors qu'un seul patient présentait des anticorps anti-entérocyte. Trois patients étaient HLA-DQ2 hétérozygote et un quatrième HLA-DQ8 hétérozygote ; deux d'entre eux avaient une sérologie positive et les deux autres une sérologie négative (soit 33% et 40% respectivement). La moitié des patients séropositifs avaient des anticorps anti-transglutaminase de type IgA, alors qu'aucun des patients du groupe séronégatif ne présentaient d'anticorps de la maladie coeliaque (tableau 2).

Caractéristiques endoscopiques

Outre un aspect d'atrophie villositaire duodénale chez la totalité des patients, les ulcérations et l'érythème étaient présents dans le duodénum chez moins d'un patient sur 3 (tableau 3). L'extension des lésions était principalement proximale (71%), c'est-à-dire au niveau du duodénum et du jéjunum, d'après l'étude des vidéocapsules réalisées chez 7 patients. Il existait d'autre part une localisation iléale des lésions, définie comme une atteinte distale du grêle, chez 4 patients (57%). Certains d'entre eux présentaient à la fois des lésions hautes (duodénales et jéjunales) et basses (iléales) (43%). En revanche, moins de 20% des endoscopies hautes et basses montraient des anomalies macroscopiques au niveau gastrique ou colique. Les anomalies macroscopiques rencontrées étaient similaires dans le groupe séropositif et séronégatif pour l'anticorps anti AIE-75 kDa.

Caractéristiques histologiques

L'atrophie villositaire observée au niveau duodéal était le plus souvent totale (63%), parfois partielle (27%) et rarement sub-totale (9%) au début de la prise en charge (tableau 4a) sans qu'il n'y ait de différence notable sur l'intensité de l'atrophie entre les sous-groupes. Le pourcentage de lymphocytes intra épithéliaux (LIE) au niveau duodéal était variable (tableau 4b). Il existait chez tous les malades une infiltration lympho-plasmocytaire plus ou moins intense du chorion, avec la présence d'éosinophiles chez 2 patients. Les autres anomalies histologiques les plus fréquemment trouvées étaient une raréfaction glandulaire (63%) ainsi que des lésions d'apoptose glandulaire (27%). Les prélèvements de la patiente numéro 1 avaient mis en évidence quelques granulomes, dont un épithélioïde, sans nécrose caséuse.

Le taux de LIE semblait légèrement supérieur dans le groupe séropositif (54% en moyenne) comparé au groupe séronégatif (42%). Un épaissement de la membrane basale était présent chez 2 patients du groupe anti AIE-75 kDa positif.

Deux gastrites lymphocytaires, et trois colites lymphocytaires étaient observées, soit respectivement 18% et 27% des patients (tableau 4a). Au total, 36% des patients présentaient une gastrite lymphocytaire, une colite lymphocytaire ou les deux à la fois. Ces patients étaient ceux qui présentaient un fort pourcentage de LIE dans le grêle, en moyenne 72%, alors que la moyenne des LIE pour tous les patients confondus était de 48%.

Une gastrite et deux colites lymphocytaires étaient trouvées dans le sous-groupe séropositif pour l'anticorps anti AIE-75 kDa, ainsi qu'une gastrite et une colite lymphocytaire dans le sous-groupe séronégatif.

Caractéristiques phénotypiques

Les lymphocytes intra-épithéliaux

Le tableau 5.1a présente l'étude phénotypique réalisée sur les LIE extraits de la muqueuse intestinale des patients. La détection de la population CD4⁺ CD25⁺ FOXP3 n'a été réalisée que chez un seul patient, sans anomalie notable. De façon générale, il n'existait pas de grandes variations par rapport aux valeurs normales hormis une augmentation d'expression des marqueurs NK CD57 et NKG2C. Cette hyperexpression de marqueurs NK CD57 et NKG2C telle qu'on peut l'observer au cours de maladies coeliaques actives ou de sprues de type I (données du laboratoire INSERM U989, non publiées) existait de manière similaire dans les 2 sous-groupes séropositifs ou négatifs pour les anticorps anti AIE-75kDa. Chez le patient n°4, il existait une augmentation notable du pourcentage de LIE CD4⁺ dans l'épithélium concordante avec le diagnostic de lymphoprolifération T CD4 intestinale compliquant l'entéropathie autoimmune.

Les lymphocytes du chorion

Le profil d'expression des lymphocytes de la lamina propria (LPL) ne présentait pas de différence notable avec la répartition normale des marqueurs exprimés sur les lymphocytes d'un chorion de patient sain, hormis une augmentation du CD57⁺ et du NKG2C dans les 2 sous-groupes de patients (tableau 5.1b). Sauf chez la patiente n° 4 où l'on notait une légère baisse de la population régulatrice CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, il n'existait pas d'anomalie quantitative des LT régulateurs du chorion.

Les lymphocytes du sang circulant

L'expression des marqueurs des lymphocytes du sang veineux périphérique (PBL) sont indiqués dans le tableau 5.1c. On notait une augmentation d'expression du marqueur NKG2C sur les PBL des patients séropositifs pour l'anticorps anti-AIE 75KDa. Il n'existait pas d'anomalie quantitative des LT CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ régulateurs.

D'autre part, une étude fonctionnelle ou qualitative des LT FOXP3 pour les formes séropositives ne montrait pas d'anomalie notable.

Biologie moléculaire

Un réarrangement du TCR gamma était trouvé dans 15% des cas dans le duodénum, dans 20% dans le jéjunum, dans 25% dans l'antre et dans 27% dans le sang (tableau 5b). Il est à noter

qu'un clone dans la moelle a été trouvé chez un des patients qui ne présentait pas d'autre clone au niveau digestif ou sanguin. Sur les 4 patients présentant un clone (toute localisation confondue), seul un patient présentait une sérologie anti AIE 75 kDa négative.

Deux patientes (numéro 2 et 4) présentaient un réarrangement clonal significatif du TCR gamma au niveau duodéal. Un réarrangement V beta a été détecté (V beta 17) sur l'infiltrat lymphocytaire CD4+ du chorion débordant dans l'épithélium chez la patiente numéro 4.

Réponse aux traitements

Le budésonide et les corticoïdes par voie systémique montraient une efficacité sur le long terme à moins de 50%. Les patients étaient néanmoins souvent soulagés pendant quelques mois, ce qui se traduisait par une durée moyenne de traitement longue (respectivement 25,5 mois et 37,6 mois). Sur le plan histologique en revanche, seule une réponse histologique était observée, sur 6 endoscopies réalisées sous traitement.

Les thiopurines permettaient une réponse clinique dans 50% des cas, sans réponse histologique sur les 4 endoscopies réalisées.

L'administration d'anticorps anti-TNF alpha induisait une réponse clinique chez 6 des 9 patients traités, soit 67%, et une réponse histologique sur une seule endoscopie sur les 6 réalisées.

L'unique tentative de traitement par ciclosporine a conduit à une réponse aussi bien clinique qu'histologique.

Les immunosuppresseurs (tacrolimus et sirolimus) ont permis une rémission clinique dans 50% des cas, avec amélioration histologique sur l'unique endoscopie réalisée : l'épaississement de la membrane basale a disparu sous traitement chez la patiente numéro 5.

Le traitement par 4 perfusions successives d'anticorps anti CD20 (Rituximab) chez les patientes n° 2 et n°4 n'a permis aucune amélioration ni clinique ni histologique. Dans les deux cas on notait pourtant une diminution proportionnelle au nombre des perfusions du taux sérique des anticorps anti-AIE 75KDa.

Ainsi la plupart des patients a présenté une réponse clinique et/ou histologique aux thérapeutiques ciblant les lymphocytes T (thiopurines, anti TNF alpha, ciclosporine, inhibiteurs de mTOR), mais pas à celles ciblant les lymphocytes B (anti CD20 (Rituximab)) (tableau 6).

Prise d'Olmesartan

Durant la rédaction de ce travail, une étude parue en août 2012 dans le journal de la Mayo Clinic [26] a enrichi l'interprétation d'une partie des résultats. Il a été montré chez 22 patients que la prise d'Olmesartan pouvait être associée à une entéropathie sévère. L'apparition de l'entéropathie pouvait avoir lieu plusieurs années après le début de la prise du médicament (durée moyenne de prise de 3,1 ans). Les auteurs observaient que le retrait de la molécule permettait une réponse clinique dans tous les cas, sans avoir eu besoin de recourir à d'autres traitements que des corticoïdes (suivi moyen de 242,3 jours). Une évaluation endoscopique, disponible chez 17 des 22 patients, montrait une récupération *ad integrum* de la muqueuse duodénale.

Dans notre étude, nous avons observé que 6 patients prenaient ou avaient pris de l'Olmesartan au moment des investigations étiologiques : 2 patients avaient une sérologie anti AIE-75 kDa positive (soit 33%), et 4 avaient une sérologie négative (tableau 7). La moyenne d'âge des patients prenant de l'Olmesartan était de 70 ans, contre 19,6 ans dans le groupe sans Olmesartan ($p=0.01$). Hormis l'âge, il n'y avait pas de différence significative entre les caractéristiques des patients ayant pris de l'Olmesartan et ceux n'en n'ayant pas consommé. Le sexe ratio du groupe prenant ou ayant pris de l'Olmesartan était de 4 femmes pour 2 hommes. La moitié des patients de ce sous-groupe présentait un HLA DQ2 ou DQ8 positif (3 sur 6 patients) et des antécédents personnels de maladies auto-immunes. Les caractéristiques histologiques, phénotypiques, ainsi que la réponse aux traitements immunosuppresseurs étaient similaires que les patients aient pris ou non de l'Olmesartan.

Dans le groupe ne prenant pas d'Olmesartan, le sexe ratio était de 4 femmes pour 1 homme, le HLA DQ2 ou DQ8 était positif dans un cas sur 5 (20%), l'anticorps anti AIE-75 kDa positif chez 4 des 5 patients (80%) et les antécédents personnels de maladies auto-immunes présents chez 2 patients sur 5 (40%).

A l'inverse de l'étude de la Mayo Clinic, certains patients de notre étude ont eu besoin de thérapeutiques plus fortes que des corticoïdes pour contrôler leur maladie, malgré l'arrêt de l'Olmesartan. En effet le patient n° 8 a été du être traité par anti-TNF α , 9 mois après l'arrêt de l'Olmétec, en raison d'une entéropathie exsudative extrêmement sévère avec hypokaliémie résistante à la corticothérapie intraveineuse.

Suivi évolutif des patients

La patiente n° 2 a développé un lymphome T du grêle alors qu'elle était sous purinéthol depuis 6 ans. Après une résection grêlique et un traitement par mini CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, oncovin, prednisone), la patiente a présenté une rémission puis a rechuté. Un nouveau traitement par DHAOX (dexaméthasone, forte dose de cytarabine, oxaliplatine) a été réalisé, entraînant une nouvelle rémission. La patiente est finalement décédée d'une récurrence neurologique de son lymphome, cinq ans après le diagnostic initial de celui-ci. Le clone du lymphome - Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma ou EATL- était déjà détectable au niveau duodénal au sein de l'infiltrat inflammatoire de l'entéropathie six ans auparavant.

La patiente n°4 a développé une lymphoprolifération CD4 du chorion V beta 17 conduisant à arrêter l'azathioprine. Là aussi, un clone duodénal était détectable dès les premières investigations.

DISCUSSION

A notre connaissance, nous présentons ici la série la plus exhaustive d'entéropathies auto-immunes ou auto-immune like de l'adulte après celle d'Akram parue en 2007. Les résultats discutés ici portent sur ceux de l'étude.

Aspects cliniques

Il existe une nette prédominance féminine, à l'inverse du syndrome IPEX qui se retrouve chez le nourrisson garçon. La prédominance féminine était déjà évoquée dans l'article de G. Corazza du Lancet [10] avec la description de 4 cas concernant les femmes, mais cette tendance n'était pas montrée dans l'étude d'Akram [11], rassemblant 15 patients (dont 2 DICV) dont 8 hommes et 7 femmes.

Il semble y avoir deux pics d'incidence chez les patients étudiés : entre 10 et 20 ans, puis au delà de 60 ans (tableau 2). Il est à souligner qu'il n'existe pas d'origine géographique préférentielle. Les formes séropositives semblent se déclarer plus précocement que les formes séronégatives.

Le diagnostic de cholangite sclérosante est évoqué chez 2 malades, mais uniquement sur les données de l'imagerie et non suite à une ponction biopsie hépatique. Un cas de cholangite sclérosante était aussi mentionné dans l'article de Moore et al. en 1995 [22] chez un jeune garçon de 9 ans ainsi que dans l'article de Aoki et al. [27].

La prise d'Olmésartan, notée chez 6 patients de notre étude, a pu favoriser la survenue de ces entéropathies sur un terrain auto-immun sous-jacent. Ceci est particulièrement notable avec le patient n°8 où le recours aux anti-TNF α a été nécessaire en dépit de l'arrêt de l'Olmésartan et de la corticothérapie instaurée. Même si ce patient n'avait pas présenté de maladie auto-immune préalable, de forts taux de facteurs anti-nucléaires (FAN) étaient détectables dans son sérum.

Aspects biologiques

La sérologie anti AIE-75 kDa n'était pas positive chez tous les patients de notre étude mais tous avaient une entéropathie sévère répondant au traitement immunosuppresseur. Cela peut être expliqué par le caractère fluctuant des anticorps anti-AIE 75 kDa au cours du temps. Ceci avait déjà été constaté par Corazza dans le Lancet en 1997 [10]. Il reste inconnu si l'apparition des anticorps anti AIE-75 kDa précède ou non celle de l'entéropathie puisque deux des patients avec entéropathie secondaire à la prise d'Olmétec avaient des taux sériques significatifs

d'anticorps. S'ils semblent corrélés à la sévérité de la maladie [22], ces anticorps ne sont probablement pas pathogènes puisque leur diminution notable sous Rituximab n'entraînait aucune d'amélioration.

La présence du HLA DQ2 est connue comme étant un facteur de susceptibilité pour les maladies auto-immunes, sans être spécifique de la maladie coeliaque [13]. Ce HLA est retrouvé chez 3 patients de notre étude soit 27%, dont un des patients (patient n°8) ne présentant pas tous les critères diagnostiques pour une entéropathie auto-immune (sans auto anticorps et sans antécédent personnel de maladie auto-immune). Il ne semble pas constituer une association forte avec l'entéropathie auto-immune, et ne semble pas pouvoir devenir un critère diagnostique secondaire.

Etude histologique et diagnostics différentiels

Les différents diagnostics différentiels en cas d'atrophie villositaire sont présentés en annexe 1. La patiente numéro 1 présentait quelques granulomes dont un épithélioïde sans nécrose caséuse sur des biopsies iléales. Cette patiente n'avait pas d'argument pour une tuberculose. Le diagnostic de maladie de Crohn de l'intestin grêle, longtemps suspecté chez cette patiente, a été discuté, mais la sérologie anti AIE 75 kDa et les caractéristiques histologiques plaident davantage pour une EIA. Il est à noter que les symptômes digestifs de cette patiente sont apparus après une occlusion par des ascaris, traitée par chirurgie et médicaments anti-parasitaires.

La patiente numéro 11 revenait de Madagascar lorsque les symptômes sont apparus. Cette patiente était née là-bas et y avait séjourné plusieurs fois auparavant. Sur les biopsies duodénales et jéjunales, l'anatomopathologiste a mentionné la présence de structures arrondies évoquant un pathogène, sans pouvoir plus les caractériser. L'hypothèse infectieuse peut se discuter, devant l'absence d'anticorps anti-entérocytes. Les arguments contre ce diagnostic sont la présence de maladies auto-immunes concomitantes, l'absence d'amélioration après plusieurs cures d'antibiothérapie et d'antiparasitaires associées à une vitaminothérapie, et enfin la réponse au traitement immunosuppresseur. De plus cette patiente était traitée par Olmésartan.

Un article récent a mis en cause la prise d'Olmésartan comme responsable d'une diarrhée profuse avec malabsorption et perte de poids, et d'une atrophie villositaire [26]. L'Olmésartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, commercialisé depuis 2002 ; il est prescrit en cas d'hypertension artérielle. Dans notre étude, 6 patients prenaient ou avaient pris ce traitement. Nous n'avons pas la durée exacte de prise du médicament, ces données n'étaient

pas accessibles lors du recueil rétrospectif. Les patients ayant présenté un début de la maladie tardif (plus de 60 ans) prenaient tous cette molécule (tableau 7). Ceci peut donc expliquer le deuxième pic d'âge d'incidence observé. Les patients avec un âge situé entre 18 et 30 ans présenteraient une véritable forme d'entéropathie auto-immune et les patients au-delà de 60 ans pourraient avoir une entéropathie auto-immune like révélée par l'Olmesartan.

Les modes d'action de l'Olmesartan ne sont pas connus. La première hypothèse est qu'il jouerait un rôle causal ; la seconde qu'il favoriserait le déclenchement d'une maladie auto-immune sous-jacente, ici l'EIA.

Etude phénotypique

Il existait une augmentation des lymphocytes T CD57+ et NKG2C+ au sein des LIE, dans le chorion et dans le sang périphérique, reflétant un état d'activation des lymphocytes. L'augmentation du CD57 a été décrite au sein des LIE dans le cas des sprues de type I (résultats non publiés, laboratoire Inserm U 989).

Sur le plan phénotypique, il n'a pas été trouvé de déficit quantitatif des lymphocytes FOXP3 hormis pour une patiente n°4, peut être secondaire à la lymphoprolifération T CD4+ du chorion. Lorsque la sérologie anti AIE-75 kDa était positive, l'étude fonctionnelle de ces lymphocytes circulants ne montrait pas d'anomalie. On peut supposer que sans défaut quantitatif ou qualitatifs des T régulateurs, d'autres mécanismes interviennent pour inhiber leur action comme dans la maladie coeliaque où il a été montré que les lymphocytes activés étaient parfois résistants à l'action des LT FOXP3 [28].

Devenir au long cours et intérêt de la surveillance des réarrangements du TCRgamma dans le duodénum

Une des patientes de notre étude a présenté un lymphome T dont l'issue a été fatale. La lignée maligne à l'origine du clone lymphocytaire T CD8+ était présente depuis plus de 6 ans avant la perforation jéjunale secondaire au lymphome [29]. Outre l'inflammation, les thérapeutiques immunosuppressives sont elles aussi connues pour être un facteur de risque de dégénérescence lymphomateuse [30], en déprimant les mécanismes d'immunosurveillance.

Il a été proposé de surveiller le répertoire des lymphocytes les patients atteints d'entéropathie auto-immune [29] afin de détecter les patients à risques et de modifier les thérapeutiques immunosuppressives si nécessaire.

La détection du clone CD4+ Vbeta 17, témoin d'une lymphoprolifération CD4, chez la patiente numéro 4 a conduit à l'arrêt de l'azathioprine.

Traitements

Dans une revue de la littérature d'une centaine de cas - enfants ou adultes - datant de 2002 [6], divers traitements ont été rapportés. Leurs résultats ont montré une grande hétérogénéité concernant leur efficacité et sont détaillés ci-dessous. Le régime sans gluten seul avait un effet uniquement temporaire chez environ un tiers des patients, la cimétidine n'avait aucune action et les corticoïdes avaient une action très modeste, corroborée par d'autres études [22]. L'ajout d'azathioprine ou de cyclophosphamide faisait preuve d'efficacité dans certains cas. La ciclosporine induisait une rémission chez la plupart des patients traités, ainsi que le tacrolimus chez des patients résistants aux précédentes thérapeutiques [6,31].

Quelques cas de greffes de moelle ont été rapportés dans la littérature chez des patients IPEX, permettant la régression totale des symptômes, malgré des décès précoces suite à des complications de la transplantation [32].

L'infliximab a lui aussi été essayé. Dans l'étude d'Akram de 2004, deux patients étaient traités moins de 5 mois avec efficacité, mais il n'y avait pas de suivi prolongé.

Dans notre étude, l'unique tentative de traitement par ciclosporine a permis une réponse aussi bien clinique qu'histologique, mais ce résultat est à considérer avec précaution du fait d'un faible effectif traité par cette molécule. Les traitements ciblant la réponse cellulaire T semblent les plus efficaces où il existe un profil d'activation lymphocytaire T dans l'intestin.

CONCLUSION

L'entéropathie auto-immune de l'adulte est une cause rare de diarrhée et de malabsorption associée à une atrophie villositaire intestinale.

Dans cette étude ouverte et rétrospective de 11 cas, nous avons finalement trouvé une grande homogénéité clinique, histologique, immunologique et thérapeutique au sein des malades. L'âge moyen de début des symptômes est de 47 ans et il existe une prédominance féminine. On note deux pics d'incidence: entre 18 et 30 ans, et au-delà de 60 ans, chez des patients prenant pour la plupart de l'Olmesartan. Le terrain autoimmun est important comme en témoignent la fréquence élevée d'antécédents autoimmuns personnels ou familiaux.

Les formes séropositives pour l'antigène anti-AIE 75kDa présentent plus volontiers les anticorps de la maladie coeliaque (60%) ainsi qu'un HLA DQ2 (40%), comparées aux formes séronégatives. Les anticorps anti entérocytes ne sont présents que chez un seul patient et ne semblent ni sensibles ni spécifiques.

L'Olmesartan semble jouer un rôle déclenchant et révélateur de la maladie ; une étude ciblant spécifiquement les cas d'entéropathies lors de la prise d'Olmesartan serait intéressante pour mettre en évidence ses modes d'action.

Les traitements qui semblent le plus efficaces sont les immunosuppresseurs ciblés contre les lymphocytes T, notamment la ciclosporine, les anti-TNF alpha et les thiopurines.

Le monitoring de la survenue de clones T intestinaux semble nécessaire, en particulier sous traitement immunosuppresseur pour adapter les thérapeutiques en vue de prévenir la survenue de lymphome.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques

Caractéristiques cliniques	Valeur moyenne (n=11)
Age début symptômes	46,9 ans
Age diagnostic entéropathie	57,1 ans
Délai entre début des symptômes et diagnostic	10,2 ans (1 mois- 50 ans)
Diarrhée	11/11 cas (100%)
Douleurs abdominales	6/11 (55%)
Vomissements	5/11 (45%)
IMC	19,3
Antécédents familiaux de maladies autoimmunes (MAI)	4/11 (36%)
Antécédents personnels de MAI	5/11 (45%)

Caractéristiques biologiques	Valeur moyenne
Albumine au diagnostic (g/l) (N : 35-50 g/l)	33,6
Fer ($\mu\text{mol/l}$) (10-25 $\mu\text{mol/l}$) n=10	8,4
Folates (ng/ml) (2,5-12 ng/ml)	7.6
Vitamine B12 (pg/ml) (180-915 pg/ml)	517.1

Caractéristiques biologiques	Pourcentages des carences et dénutrition
Hypoalbuminémie	63% (7/11)
Fer sérique bas	60% (6/10)
Carence en folates	27% (3/11)
Carence en vitamine B12	0% (0/11)

Tableau 2 : Caractéristiques immunologiques

Patient	Sexe	IMC au diag	MAI associées	Age au diagnostic (en années)	Délai entre début symptômes et diagnostic	HLA DQ2	HLA DQ8	Ac anti AIE 75 kDa	Ac anti-entérocyte	Ac anti transglutamina se		Ac anti gliadine		Ac anti endomy sium	Auto anticorps
										IgA	IgG	IgA	IgG		
Anti AIE 75kDa +															
1	F	15,8	Pancréatite auto immune SAPL Polyarthrite	21	36 mois	+	-	+	nd	-	nd	-	nd	nd	FAN+ Anti-thyroglobuline+++
2	F	21,1	Non	53	21 ans	-	-	+	+	-	nd	-	nd	nd	Ac anti-tissus et anti-thyroïde négatifs
3	F	18,4	Non	25	6 ans	-	-	+	-	+	nd	-	nd	-	
4	F	20,7	Non	61	50 ans	-	-	+	nd	+	nd	+	nd	-	Ac anti- muscle lisse
5	F	16,8	Goujerot Sjogren	74	11 mois	+	-	+	nd	+	-	-	-	-	
6	F	16,7	Non	74	2 ans	nd	nd	+	nd	-	nd	-	nd	nd	
Moyenne	6 F		2/6 (33%)	51 ans	13,8 ans	2/6 (33%)	0	6/6 (100%)	1/2 (50%)	3/6 (50%)	0/1	1/6 (17%)	0/5	0/3	
Anti AIE 75kDa -															
7	F	20,5	Uvéïte antérieure Cholangite sclérosante	70	1 an	-	+	-	-	-	-	nd	nd	-	FAN+ anti-tissu nég ANCA et ASCA nég
8	M	19,5	Non	79	10 mois	+	-	-	-	-	nd	nd	-	-	FAN+ Anti-tissu neg ASCA nég
9	M	19,9	Psoriasis	44	26 ans	-	-	-	nd	-	nd	-	-	-	FAN- anti-tissu nég
10	M	23	Non	60	11 mois	-	-	-	-	-	-	nd	nd	-	
11	F	19,5	Cholangite sclérosante	65	1 mois	-	-	-	nd	-	-	-	-	-	
Moyenne	2F/3 H	19,3	3/5 (64%)	64 ans	5,8 ans	1/5 (20%)	1/5 (20%)	0/5	0/3	0/5	0/3	0/2	0/3	0/5	

+ = sous forme hétérozygote pour le HLA

SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides

Tableau 3 : Caractéristiques endoscopiques macroscopiques au début de la prise en charge

Aspect macroscopique aux endoscopies :

	Estomac % (Nb/nb total)	Duodénum % (Nb/nb total)	Colon % (Nb/nb total)
Aspect atrophique	18% (2/11)	100% (11/11)	0% (0/11)
Ulcérations (<1 cm)	18% (2/11)	18% (2/11)	9% (1/11)
Erythème	18% (2/11)	27% (3/11)	9% (1/11)

Aspect macroscopique du grêle :

VIDEOCAPSULE GRELIQUE	% (Nb/nb total)
Aspect d'atrophie villositaire	85% (6/7)
Erosions	14% (1/7)
Ulcérations	14% (1/7)
Rétrécissement	0% (0/7)
Extension proximale des lésions (duodénum et jéjunum)	71% (5/7)
Extension distale des lésions (iléon)	57% (4/7)
Extension proximale et distale des lésions	43% (3/7)
ENDOSCOPIE HAUTE (FOGD + entéroscopie haute)	
Lésions duodénales	
Aspect d'atrophie villositaire	91% (10/11)
Erosions	18% (2/11)
Ulcérations	27% (3/11)
Jéjunite ulcérée	0% (0/11)
Erythème	36% (4/11)

Tableau 4a : Caractéristiques histologiques au début de la prise en charge

	DUODENUM	JEJUNUM	DUODENUM ou JEJUNUM	ESTOMAC	COLON
	AV	AV	LIE (% CE)	Gastrite lymphocytaire	Colite lymphocytaire
Anti AIE 75 kDa +					
1	AVT	AVST	40%	-	-
2	AVT	AVT	90%	+	+
3	AVST	AVST	57%	-	+
4	AVP	ND	65%	-	-
5	AVT	AVT	30%	-	-
6	AVP	AVP	40%	-	-
Moyenne	3T/ 1ST/ 2P	2T/ 2ST/ 1P	53,7%	1/6	2/6
Anti AIE 75 kDa -					
7	AVP	AVST	40%	-	-
8	AVT	AVT	<30%	-	-
9	AVT	ND	40% à 90%	-	+
10	AVT	ND	50% à 100%	+	-
11	AVT	AVT	<30%	-	-
Moyenne	4T/ 1P	2T/ 1ST	42%	1/5	1/5

AV : atrophie villositaire

AVT : atrophie villositaire totale

AVST : atrophie villositaire sub-totale

AVP : atrophie villositaire partielle

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux

CE : cellule épithéliale

Tableau 4b : Caractéristiques histologiques du grêle proximal

Patient n°	LIE (% CE)	Atrophie villositaire duodénale	Infiltrat CD4+ épithélium	Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion	Lésion glandulaire	Raréfaction glandulaire	Épaississement de la membrane basale >10µm
Anti AIE 75 kDa+							
1	40%	totale	-	++	+ <i>a b</i>	-	-
2	90%	totale	-	+++	-	-	+
3	57%	sub-totale	-	+++	+	+	-
4	65%	partielle	+++	+	-	-	-
5	30%	totale		++ x	- <i>b</i>	+	+++
6	40%	partielle	-	+	+ <i>a</i>	+	-
Moyenne	53,7%	3T/1ST/2P	1/6 (17%)		3/6 (50%)	3/6 (50%)	2/6 (33%)
Anti AIE 75 kDa-							
7	40%	partielle	-	+++	-	+	-
8	10%	totale	-	+++	+ <i>a</i>	+	-
9	40% à 90%	totale	-	+++	- <i>c</i>	-	-
10	50% à 100%	totale	-	+++	+ <i>b c</i>	+	-
11	<30%	totale	-	++ x	-	+	-
Moyenne	42%	4T/1P	0/5		2/5 (40%)	4/5 (80%)	0/5 (0%)
Moyenne globale	47,9%	7T/1ST/3P	1/11 (9%)		5/11 (45%)	7/11 (64%)	2/11 (18%)

LIE : lymphocytes intra-épithéliaux

CE : cellules épithéliales

4 stades pour épaississement de la membrane basale : -, +, ++, +++

Patient n°1 : présence de granulomes

Patient n° 11 : présence de structures arrondies évoquant un agent pathogène au niveau de D2 et du jéjunum.

x présence d'éosinophiles

a lésion d'apoptose

b aspect de régénération glandulaire

c dédifférenciation glandulaire (étirée, tortueuse, désorganisation architecturale)

Tableau 5a1 : Etude phénotypique des lymphocytes intra-épithéliaux du duodénum

Patient n°	CD103+ CD3+	CD103+ CD3-	CD103- CD3+	CD8+	CD4+	TCR αβ	TCR γδ	CD19+	CD94+	CD56+	CD57+	NKP46	NKG2A	NKG2C	NKG2D	CD4+ CD25+ FOXP3+
Ac anti AIE 75 kDa+																
1	71,0%	5,0%	18,5%	70,0%	23,5%	85,0%	1,9%	4,2%	64,0%	22,0%	2,4%	5,6%	4,8%	90,0%	50,6%	-
2	79,3%	0,7%	20,3%	80,3%	3,5%	95,0%	3,3%	-	27,3%	2,6%	9,6%	-	-	-	-	1,3%
3	88,0%	4,0%	8,0%	90,0%	4,0%	94,0%	0,4%	-	8,0%	6,4%	7,0%	0,5%	-	-	83,0%	-
4	93,0%	3,3%	3,8%	40,0%	60,0%	87,5%	8,2%	0,0%	13,0%	1,7%	1,4%	6,5%	3,5%	5,0%	27,0%	-
5	71,0%	1,5%	22,0%	67,0%	30,0%	86,0%	4,5%	0,0%	20,0%	-	2,5%	3,0%	5,0%	5,3%	53,0%	-
6	60,0%	20,6%	19,0%	63,0%	23,0%	74,0%	3,2%	-	-	44,0%	-	26,4%	-	10,0%	-	-
Moyenne sous groupe +	77,0%	5,8%	15,3%	68,4%	24,0%	86,9%	3,6%	1,4%	26,5%	15,3%	4,6%	8,4%	4,4%	27,6%	53,4%	
Ecart type	12,2%	7,4%	7,5%	17,0%	20,8%	7,6%	2,6%	2,4%	22,2%	18,0%	3,5%	10,3%	0,8%	41,7%	23,0%	
Ac anti AIE 75 kDa -																
7	69,0%	23,0%	7,0%	64,0%	11,0%	59,0%	11,5%	0,5%	26,6%	37,0%	15,5%	37,6%	17,0%	3,0%	78,0%	-
8	83,0%	5,0%	11,0%	66,0%	35,0%	92,0%	1,7%	2,0%	46,0%	5,0%	18,0%	6,0%	5,0%	8,0%	58,0%	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	47,0%	30,0%	15,0%	54,0%	19,0%	64,0%	5,5%	2,5%	20,0%	10,0%	24,0%	35,0%	7,0%	80,0%	78,0%	-
11	53,0%	14,0%	23,0%	46,0%	29,0%	72,0%	3,9%	10,0%	16,0%	11,0%	9,0%	12,0%	9,5%	6,5%	46,0%	-
Moyenne sous groupe -	63,0%	18,0%	14,0%	57,5%	23,5%	71,8%	5,7%	3,8%	27,2%	15,8%	16,6%	22,7%	9,6%	24,4%	65,0%	
Ecart type	16,2%	10,9%	6,8%	9,3%	10,6%	14,5%	4,2%	4,3%	13,3%	14,4%	6,2%	16,0%	5,3%	37,1%	15,8%	
Moyenne totale	71,4%	10,7%	14,8%	64,0%	23,8%	80,9%	4,4%	2,7%	26,8%	15,5%	9,9%	14,7%	7,4%	26,0%	59,2%	1,3%
Valeurs normales	80-95%	2-20%	5-15%	60-85%	5-15%	70-88%	12-20%	<1%	16-38%	9-19%	0%	5-15%	11-38%	1-5%		

Les valeurs pour les patients n°2 et 4 sont issues de la moyenne des valeurs de 2 études phénotypiques à 2 dates différentes

Tableau 5a2 : Etude phénotypique des lymphocytes de la lamina propria ou LPL (lamina propria lymphocyte)

Patient n°	CD103+ CD3+	CD103+ CD3-	CD103- CD3+	CD8+	CD4+	TCR alpha beta	TCR gamma delta	CD19+	CD94+	CD56+	CD57+	NKP46	NKG2A	NKG2C	NKG2D	CD4+ CD25+ FOXP3+
Ac anti AIE 75 kDa +																
1	22,5%	2,6%	49,0%	39,5%	38,0%	73,4%	1,8%	18,0%	24,0%	14,0%	5,0%	3,5%	5,0%	3,4%	32,0%	7,5%
2	53,6%	0,4%	44,5%	55,4%	37,5%	-	1,9%	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4%
3	38,0%	0,6%	57,0%	47,0%	49,0%	94,0%	2,0%	4,6%	7,0%	6,0%	8,0%	1,0%	-	-	50,0%	8,0%
4	38,0%	0,3%	75,0%	33,0%	62,0%	82,5%	7,3%	1,1%	27,0%	9,5%	4,7%	16,0%	4,5%	16,0%	27,0%	1,4%
5	34,0%	0,8%	52,0%	35,0%	53,0%	80,0%	3,6%	7,8%	3,0%	-	1,0%	3,0%	4,0%	3,3%	26,0%	5,4%
6	25,0%	4,0%	53,0%	50,0%	45,0%	74,0%	2,0%	-	-	42,0%	-	7,0%	-	6,0%	-	6,0%
Moyenne sous groupe +	35,2%	1,4%	55,1%	43,3%	47,4%	80,8%	3,1%	7,9%	15,3%	17,9%	4,7%	6,1%	4,5%	7,2%	33,8%	5,5%
Ecart type	11,1%	1,5%	10,6%	8,9%	9,4%	8,3%	2,1%	7,3%	12,0%	16,4%	2,9%	5,9%	0,5%	6,0%	11,1%	2,4%
Ac anti AIE 75 kDa -																
7	28,0%	2,0%	61,5%	39,0%	51,0%	84,0%	1,0%	8,0%	12,0%	4,9%	9,8%	4,1%	3,7%	-	36,6%	6,4%
8	23,0%	1,6%	65,5%	38,0%	56,0%	85,0%	1,0%	8,0%	17,0%	0,8%	11,0%	1,3%	1,5%	1,4%	30,0%	11,0%
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	42,0%	-	39,0%	47,0%	38,0%	73,0%	1,6%	8,0%	3,0%	5,0%	30,0%	3,0%	2,0%	17,0%	42,0%	4,4%
11	26,0%	2,2%	52,0%	37,0%	39,0%	68,0%	2,7%	23,0%	10,0%	2,3%	8,5%	4,0%	5,3%	5,3%	35,0%	10,0%
Moyenne sous groupe -	29,8%	1,9%	54,5%	40,3%	46,0%	77,5%	1,6%	11,8%	10,5%	3,3%	14,8%	3,1%	3,1%	7,9%	35,9%	8,0%
Ecart type	8,4%	0,3%	11,8%	4,6%	8,9%	8,3%	0,8%	7,5%	5,8%	2,1%	10,2%	1,3%	1,7%	8,1%	4,9%	3,1%
Moyenne totale	33,0%	1,6%	54,9%	42,1%	46,9%	79,3%	2,5%	9,8%	12,9%	10,6%	9,8%	4,8%	3,7%	6,6%	34,8%	6,5%
Valeurs normales	20-35%	2-4%	40-70%	30-50%	40-60%	65-85%	3-6%	2-15%			<1%			<0,5%		

Les valeurs pour les patients n°2 et 4 sont issues de la moyenne des valeurs de 2 études phénotypiques à 2 dates différentes

Tableau 5a3 : Etude phénotypique des lymphocytes du sang circulant ou PBL (Peripheral Blood Lymphocyte)

Patient n°	CD103+ CD3+	CD103+ CD3-	CD3+	CD8+	CD4+	TCR alpha beta	TCR gamma delta	CD19+	CD94+	CD56+	CD57+	NKP46	NKG2A	NKG2C	NKG2D	CD4+ CD25+ FOXP3+
Ac anti AIE 75 kDa +																
1	2,0%	0,0%	73,0%	34,0%	39,0%	68,0%	2,2%	7,0%	23,0%	56,5%	31,0%	8,3%	8,8%	73,0%	39,0%	4,3%
2	1,3%	0,4%	87,5%	37,5%	49,5%	-	1,6%	-	29,5%	20,1%	26,0%	-	-	-	-	-
3	2,0%	0,0%	91,0%	30,0%	61,0%	87,0%	3,0%	4,4%	6,0%	11,0%	19,0%	4,4%	-	-	30,0%	4,3%
4	2,0%	0,2%	84,0%	21,5%	61,0%	78,0%	4,3%	1,0%	11,5%	4,5%	13,0%	1,7%	4,0%	3,0%	19,5%	2,5%
5	2,0%	0,5%	63,0%	10,0%	49,0%	-	3,0%	11,0%	-	-	-	-	-	-	-	3,0%
6	0,7%	0,5%	68,0%	7,8%	63,0%	69,0%	1,2%	-	-	52,0%	-	-	-	-	-	5,0%
Moyenne sous groupe +	1,7%	0,3%	77,8%	23,5%	53,8%	75,5%	2,5%	5,9%	17,5%	28,8%	22,3%	4,8%	6,4%	38,0%	29,5%	3,8%
Ecart type	0,5%	0,2%	11,4%	12,5%	9,5%	8,9%	1,1%	4,2%	10,7%	23,9%	7,9%	3,3%	3,4%	49,5%	9,8%	1,0%
Ac anti AIE 75 kDa -																
7	0,7%	0,1%	73,0%	25,0%	50,0%	71,0%	1,2%	17,4%	15,3%	13,0%	16,0%	15,8%	8,1%	-	24,5%	3,4%
8	0,9%	0,1%	74,0%	13,0%	62,0%	-	-	30,0%	-	-	-	-	-	1,3%	-	4,4%
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	3,0%	-	66,0%	19,0%	47,0%	-	-	6,0%	-	-	-	-	-	6,0%	-	6,0%
11	0,5%	0,1%	85,0%	37,0%	39,0%	81,0%	4,2%	8,3%	-	8,0%	16,0%	4,0%	4,5%	0,0%	33,0%	1,1%
Moyenne sous groupe -	1,3%	0,1%	74,5%	23,5%	49,5%	76,0%	2,7%	15,4%		10,5%	16,0%	9,9%	6,3%	2,4%	28,8%	3,7%
Ecart type	1,2%	0,0%	7,9%	10,2%	9,5%	7,1%	2,1%	10,9%		3,5%	0,0%	8,3%	2,5%	3,2%	6,0%	2,1%
Moyenne totale	1,5%	0,2%	76,5%	23,5%	52,1%	75,7%	2,6%	10,6%	17,1%	23,6%	20,2%	6,8%	6,4%	20,8%	29,2%	3,8%
Valeur normale	<2%	<1%		30-50%	40-60%	65-85%	3-6%	5-20%	10-15%	10-25%	10-25%	2-5%	10-15%	0%	30-55%	

Les valeurs pour les patients n°2 et 4 sont issues de la moyenne des valeurs de 2 études phénotypiques à 2 dates différentes

Tableau 5b : Détection d'un réarrangement clonal du TCR gamma

Patient n°	Duodénum	Jéjunum	Antre	Sang
Ac anti AIE 75 kDa +				
1	-	+	-	-
2	-	+	<i>nd</i>	<i>nd</i>
2 bis	+	<i>nd</i>	+	<i>nd</i>
3	-	-	-	-
4	+	-	+	+
4 bis	+	+	+	-
5	-	-	-	-
6	-	-	-	-
Ac anti AIE 75 kDa -				
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>
10	-	<i>nd</i>	-	-
11	-	-	-	+
11 bis	-	-	-	+

Les lignes bis ne correspondent pas forcément aux prélèvements des évaluations endoscopiques sur les tableaux précédents

Patient 10 : Présence d'un clone dans la moelle

Patient 11 : Clone dans le sang identique sur les 2 prélèvements

Tableau 6 : Réponse aux traitements

Patient n°	Traitements (durée en mois)	Réponse clinique	Réponse histologique duodénale	Délai entre l'introduction du traitement et de l'endoscopie (en mois)
1	PRED (2 m) INF (9m) ADA (12m) AZA (0,5 m) CIC (24 m)	- - - - +	- - - <i>nd</i> + (T)	(2 m) (9 m) (11m) (6 m)
2	RSG (12 m) PRED (24 m +12 m) PUR (114 m) INF (2m) BUD (11m) RIT (1 m)	- + * + - + -	<i>nd</i> <i>nd</i> - - + (P) -	 (9 m) (3 m) (7 m) (1 m)
3	RSG (72m) BUD (15 m) AZA (1 m) PUR (0,5 m) INF (6m)	- - - - +	- <i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i> -	(43m et 69 m) (6 m)
4	RSG (32 m) RIT (1 m) BUD (6m) AZA (14 m)	- - - -	<i>nd</i> - <i>nd</i> + (T)	 (1 m) (10 m)
5	BUD (9 m) RSG (13m) NP (1 m) PRED (1 m) INF+AZA (1 m) AZA (3 m) T (8 m) S (2 m)	- - - - - - + +	- <i>nd</i> - <i>nd</i> <i>nd</i> - <i>nd</i> + **	(1m) (1 m) (3m) (3 m)
6	BUD (12 m) NP (1 m) O (1 m) PRED (4 m) AZA (0,5 m) PUR + PRED + BUD (5 m) INF+ PUR + BUD +PRED (30 m)	- - - - - - +	+ <i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i>	(1 m)
7	BUD (0,5 m) PRED (5m) AZA (22 m)	- + * +	<i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i>	

8	RSG (1m) BUD (0,5m) PRED (1m) INF (19m)	- - - +	<i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i> +	(8m)
9	RSG+PRED (240 m) BUD (43m) INF+BUD (11m) ADA+BUD (61 m)	- - - +	<i>nd</i> - <i>nd</i> <i>nd</i>	(18 m)
10	RSG (9m) PRED (1m) INF (6m)	- - +	<i>nd</i> <i>nd</i> <i>nd</i>	
11	AB (1 m) AP (0,5m) RSG (1 m) NP (9 m) IPP (0,5 m) T (0,5 m) INF+PRED+ PUR (12 m)	- - - - - - +	- <i>nd</i> <i>nd</i> - <i>nd</i> <i>nd</i> + (P)	(0,5 m) (1 m) (5 m)

* = corticodépendance

**= disparition de l'épaississement de la membrane basale

Patient n°4 sous hydrocortisone à vie pour un syndrome de Sheehan

RSG= régime sans gluten, PRED= prednisone, INF= infliximab, ADA= adalimumab, AZA= azathioprine, PUR= purinéthol, CIC= ciclosporine, RSG= régime sans gluten, BUD= budésonide, RIT= rituximab, T= tacrolimus, S= sirolimus, O= octréotide, NP= nutrition parentérale, AB= anti biotique, AP= anti parasitaire, IPP= inhibiteur de la pompe à protons

La réponse histologique est basée sur le degré de repousse villositaire, la diminution de l'infiltrat lymphoplasmocytaire et la repousse de la membrane basale.

Traitements	Nombre de patients traités	Durée moyenne de traitement (en mois)	Nombre de patients avec réponse clinique (% en fonction du nombre de patients traités)	Réponse histologique (sur nombre d'endoscopies hautes faites lors du traitement)
Nutrition parentérale	2	5	0	0/2
RSG	8	47,5	0	0/1
Budésonide	8	25,5	3 (37,5%)	1/4
Corticoïdes systémiques	9	37,6	4 (44%)	0/2
Thiopurines : Azathioprine/purinéthol	8	25,4	4 (50%)	0/4
Anti TNF : infliximab /adalimumab	9	18,8	6 (67%)	1/6
ciclosporine	1	24	1 (100%)	1/1
Tacrolimus/ Sirolimus	2	5,3	1 (50%)	1/1
octréotide	1	1	0	-
Anti CD20 : Rituximab	2	1	0	0/2

Durée du traitement, réponse clinique et histologique : prennent en compte l'utilisation de la molécule en monothérapie et en cas d'association

Pour la patiente n° 5: Le Sirolimus a permis la disparition de l'épaississement de la membrane basale.

Tableau 7 : Prise d'Olmesartan et caractéristiques immunologiques

Patient	Prise d'Olmesartan	Sexe	MAI associées	Age début symptômes (en années)	HLA DQ2	HLA DQ8	Ac anti AIE 75 kDa	Ac anti-entérocytes	Ac anti transglutaminase		Ac anti gliadine		Ac anti endomysium	Auto anticorps
									IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	
1	Non	F	Pancréatite auto immune SAPL Polyarthrite	17	+	-	+	Nd	-	nd	-	nd	nd	FAN+ Anti-thyroglobuline+++
2	Non	F	Non	32	-	-	+	+	-	nd	-	nd	nd	Ac anti-tissus et anti-thyroïde -
3	Non	F	Non	19	-	-	+	-	+	nd	-	nd	-	
4	Non	F	Non	11	-	-	+	Nd	+	nd	+	nd	-	
9	Non	M	Psoriasis	19	-	-	-	Nd	-	nd	-	-	-	FAN- anti-tissu -
Moyenne		4F/1H	2/5 (40%)	19,6 ans	1/5	0/5	4/5	1/5	2/5		1/5			
5	Oui	F	Goujerot Sjogren	74	+	-	+	Nd	+	-	-	-	-	
6	Oui	F	Non	72	nd	nd	+	Nd	-	nd	-	nd	nd	
7	Oui	F	Uvéïte antérieure Cholangite sclérosante	69	-	+	-	-	-	-	nd	nd	-	FAN+ anti-tissu - ANCA et ASCA -
8	Oui	M	Non	79	+	-	-	-	-	nd	nd	-	-	FAN+ Anti-tissu - ASCA -
10	Oui	M	Non	60	-	-	-	-	-	-	nd	nd	-	
11	Oui	F	Cholangite sclérosante	65	-	-	-	Nd	-	-	-	-	-	
Moyenne		4F/2H	3/6 (50%)	70 ans	2/6	1/6	2/6		1/6					

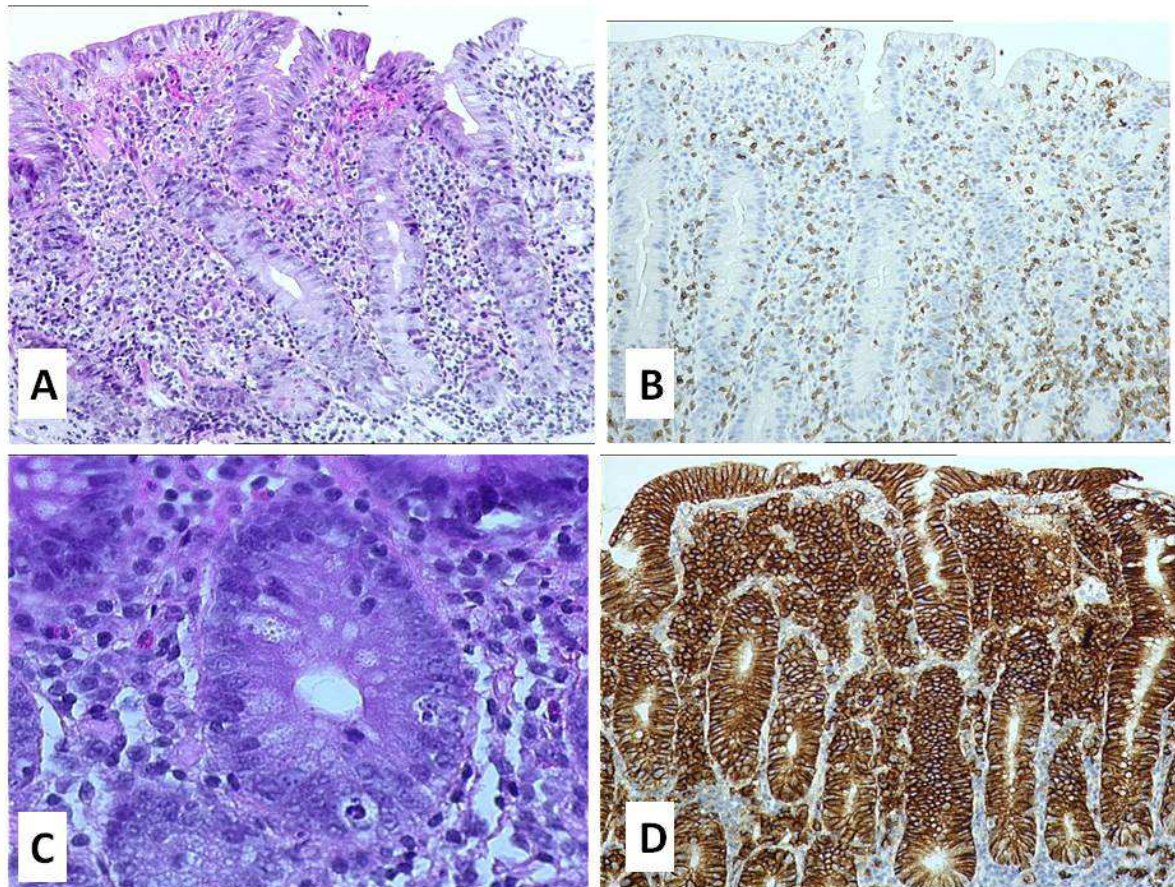
+ = sous forme hétérozygote

SAPL : syndrome des anticorps anti-phospholipides

Annexe 1 : Causes d'atrophie villositaire chez l'adulte

- Maladie coeliaque
- Maladie des chaînes alpha
- Causes inflammatoires ou infectieuses
 - Maladie de Whipple
 - Maladie de Crohn
 - Giardia
 - Cryptosporidie, microsporidie, schistosomiase, strongyloïdose, pullulation microbienne, coccidiose
- Causes dysimmunitaires
 - Entéropathie auto immune
 - Réaction du greffon contre l'hôte et rejet de greffe intestinale
 - DICV

Annexe 2 : Figure : Aspects histologiques d'une EIA (patiente n°1)



A : Hématoxyline-Eosine au faible grossissement: atrophie villositaire sub-totale à totale avec hyperplasie des cryptes et hypercellularité du chorion.

B : anti-CD3 : pas d'augmentation des LIE.

C : aspect d'une glande au fort grossissement : présence de 2 cellules en apoptose.

D : anti-CD138 : nombreux plasmocytes présents dans le chorion, surtout superficiel.

Par ailleurs, le CD138 marque les cellules épithéliales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Walker-Smith JA, Unsworth DJ, Hutchins P, Phillips AD, Holborow EJ. Autoantibodies against gut epithelium in child with small-intestinal enteropathy. *Lancet* 1982;1:566-567
2. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *The Journal of pediatrics* 1982;100:731-737
3. Rummel FM, Brousse N, Goulet O. Autoimmune enteropathy: molecular concepts. *Current opinion in gastroenterology* 2004;20:587-591
4. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science (New York, NY)* 2003;299:1057-1061
5. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature genetics* 2001;27:20-21
6. Russo P, Alvarez F. Autoimmune enteropathy: A review. *Clinical and Applied Immunology Reviews* 2002;2:203-216
7. Moes N, Rieux-Laucat F, Begue B, Verdier J, Neven B, Patey N, et al. Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010;139:770-778
8. Caudy AA, Reddy ST, Chatila T, Atkinson JP, Verbsky JW. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:482-487
9. Cohen AC, Nadeau KC, Tu W, Hwa V, Dionis K, Bezrodnik L, et al. Cutting edge: Decreased accumulation and regulatory function of CD4+ CD25(high) T cells in human STAT5b deficiency. *J Immunol* 2006;177:2770-2774
10. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997;350:106-109
11. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282-1290; quiz 1245
12. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90
13. Nepom GT, Erlich H. MHC class-II molecules and autoimmunity. *Annual review of immunology* 1991;9:493-525
14. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *The American journal of gastroenterology* 2010;105:2262-2275
15. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 1999;92:34-48
16. Mitton SG, Mirakion R, Larcher VF, Dillon MJ, Walker-Smith JA. Enteropathy and renal involvement in an infant with evidence of widespread autoimmune disturbance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1989;8:397-400
17. Martin-Villa JM, Cambor S, Costa R, Arnaiz-Villena A. Gut epithelial cell autoantibodies in AIDS pathogenesis. *Lancet* 1993;342:380

18. Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1985;4:375-380
19. Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, Okano M, Yara A, Ikema S, et al. A 75-kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked autoimmune enteropathy associated with nephropathy. *Clinical and experimental immunology* 1998;111:527-531
20. Kobayashi I, Imamura K, Kubota M, Ishikawa S, Yamada M, Tonoki H, et al. Identification of an autoimmune enteropathy-related 75-kilodalton antigen. *Gastroenterology* 1999;117:823-830
21. Hori K, Fukuda Y, Tomita T, Kosaka T, Tamura K, Nishigami T, et al. Intestinal goblet cell autoantibody associated enteropathy. *Journal of clinical pathology* 2003;56:629-630
22. Moore L, Xu X, Davidson G, Moore D, Carli M, Ferrante A. Autoimmune enteropathy with anti-goblet cell antibodies. *Human pathology* 1995;26:1162-1168
23. Biagi F, Bianchi PI, Trotta L, Corazza GR. Anti-goblet cell antibodies for the diagnosis of autoimmune enteropathy? *The American journal of gastroenterology* 2009;104:3112
24. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annual review of immunology* 2004;22:531-562
25. Leonardo SM, Josephson JA, Hartog NL, Gauld SB. Altered B cell development and anergy in the absence of Foxp3. *J Immunol* 2010;185:2147-2156
26. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clinic proceedings* 2012;87:732-738
27. Aoki CA, Roifman CM, Lian ZX, Bowlus CL, Norman GL, Shoenfeld Y, et al. IL-2 receptor alpha deficiency and features of primary biliary cirrhosis. *Journal of autoimmunity* 2006;27:50-53
28. Hmida NB, Ben Ahmed M, Moussa A, Rejeb MB, Said Y, Kourda N, et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? *The American journal of gastroenterology* 2012;107:604-611
29. Malamut G, Verkarre V, Callens C, Colussi O, Rahmi G, MacIntyre E, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma complicating an autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2012;142:726-729 e723; quiz e713-724
30. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625
31. Bousvaros A, Leichtner AM, Book L, Shigeoka A, Bilodeau J, Semeao E, et al. Treatment of pediatric autoimmune enteropathy with tacrolimus (FK506). *Gastroenterology* 1996;111:237-243
32. Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine* 2001;344:1758-1762

ABREVIATIONS

AV : atrophie villositaire
AVT : atrophie villositaire totale
AVST : atrophie villositaire sub-totale
AVP : atrophie villositaire partielle
CE : cellule épithéliale
DICV : déficit immunitaire commun variable
LIE : lymphocytes intra-épithéliaux
LPL : lamina propria lymphocyte
PBL : peripheral blood lymphocyte
NS : non significatif

Les entéropathies auto-immunes et auto-immunes like de l'adulte

Mots-clés : entéropathie, adulte, anticorps anti-AIE 75 kDa, atrophie villositaire

Résumé :

Objectifs : L'entéropathie auto-immune est une cause rare et mal connue de diarrhée et de malabsorption chez l'adulte. Le but de l'étude était de définir les caractéristiques cliniques, immunologiques, histologiques et phénotypiques des entéropathies auto-immunes, ainsi que les traitements efficaces.

Méthodes : Les dossiers médicaux de 11 patients adressés dans 3 centres de référence en gastro-entérologie ont été analysés de façon rétrospective. Les patients inclus présentaient une diarrhée et une atrophie villositaire intestinale sans cause retrouvée, mais répondaient au traitement immunosuppresseur. Chez tous les patients une maladie coeliaque et un déficit primitif en immunoglobulines étaient éliminés. L'étude comprenait une relecture histologique et une étude phénotypique centralisées.

Résultats : L'âge moyen au début des symptômes était de 47 ans, avec deux pics d'incidence : entre 10 et 20 ans, et après 60 ans. Des antécédents familiaux et personnels de maladies auto-immunes étaient notés dans 36% des cas et 45% respectivement. Les anticorps anti AIE 75 kDa étaient trouvés chez plus de la moitié des patients, les anticorps anti-entérocyte dans 20% des cas. Deux patients avec des anticorps anti-AIE 75 kDa et quatre patients sans anticorps avaient pris ou prenaient de l'Olmesartan au moment du diagnostic. Les lésions histologiques comprenaient une atrophie villositaire, une augmentation modérée des lymphocytes intra épithéliaux et des lésions d'apoptose glandulaire chez l'ensemble des patients. L'association avec une gastrite ou une colite lymphocytaire était observée chez un tiers des patients (36%). Hormis une patiente, il n'existait pas d'anomalie quantitative des lymphocytes T régulateurs mais on notait une augmentation d'expression de marqueurs d'activation CD57+ et NKG2C sur les lymphocytes T intestinaux en cytométrie de flux. L'ensemble des patients avait une réponse clinique aux corticoïdes ou aux traitements immunosuppresseurs. Les traitements immunosuppresseurs ciblant la réponse cellulaire T (anti TNF- α , ciclosporine et thiopurines) semblaient plus efficaces que les inhibiteurs de la réponse cellulaire B. Au cours du suivi sont survenus deux cas de lymphomes T intestinaux (EATL et lymphome T CD4+), dont un décès.

Conclusion : Les entéropathies auto-immunes séropositives pour l'anticorps anti-AIE 75 kDa ou auto-immune like séronégatives partagent des lésions histologiques similaires avec une augmentation de lymphocytes T intestinaux activés. On retrouve des cas de prise d'Olmesartan chez 33% (2 sur 6) des patients avec formes séropositives et 80% (4 sur 5 patients) des formes séronégatives, qui pourrait être un facteur déclenchant. L'ensemble des patients a bien répondu au traitement immunosuppresseur mais deux cas de lymphomes sont survenus au cours du suivi.

Adult auto-immune and auto-immune like enteropathy

Key-words : enteropathy, adult, anti AIE 75 kDa antibodies, villous atrophy

Abstract :

Objectives : Adult auto-immune enteropathy is a rare cause of diarrhea and malnutrition. The study aims to define clinical, immunological, histological and phenotypic features of adult auto-immune enteropathy, as well as efficient therapies.

Methods : Medical files of 11 patients (from 3 French gastroenterological centers) were studied retrospectively. All the patients had diarrhea and intestinal villous atrophy from unknown origin, but were improved by immunosuppressive treatment. Celiac disease and common variable immunodeficiency were excluded in all cases. Centralized analysis of biopsy specimens included histological review, and phenotypic analyses.

Results : Mean age at onset of symptoms was 47 years, with 2 peaks : between 10 and 20, and after 60 years. Familial and personal history of auto-immune diseases was noted in 36% and 45% of the cases respectively. Anti AIE 75 kDa antibodies were found among more than half of the patients, and anti-enterocyte antibodies in 20% of the cases. Two patients with anti AIE 75 kDa antibodies and four patients with negative serology had been treated by Olmesartan at time of diagnosis. Intestinal villous atrophy, moderate increased levels of intra-epithelial lymphocytes and glandular apoptosis lesions were observed in all the patients. Lymphocytic gastritis or colitis was noted in 36% of patients. Except one patient, no abnormalities were observed in T reg counts but flow cytometry showed increased expression of CD57 and NKG2C on intestinal T lymphocytes. All the patients had a clinical response to steroids or immunosuppressor. Therapy targeting T cell response (anti TNF- α , ciclosporin, and thiopurines) appear more efficient than anti-B cell therapy. Two cases of T intestinal lymphoma (EATL and CD4+ T lymphoma) occurred during the follow-up, including one death.

Conclusion : Auto-immune enteropathies with positive anti AIE 75 kDa serology, and auto-immune like enteropathies with negative serology show similar histological lesions with increased activated intestinal T lymphocytes. Use of Olmesartan was noted in 33% and 80% of seropositive and seronegative patients respectively, and appears as a triggering factor. Immunosuppressors were efficient, but 2 cases of lymphoma occurred during follow-up.