

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 095/12

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE
DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE A L'HOPITAL
MOHAMED V DE MEKNES
(A propos de 93 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/06/2012

PAR

Mlle. KERFAL AMAL

Née le 10 Février 1986 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie coeliaque - Adulte - Atrophie villositaire - Malabsorption
Régime sans gluten

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
M. HIDA MOUSTAPHA.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. BENAIAH DAFR-ALLAH.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
Mme. EL YOUSFI MOUNIA.....	
Professeur assistant de Gastro-entérologie	

PLAN

INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODES	8
RESULTATS	10
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES	13
1. Age	13
2. Sexe	14
3. La provenance des patients	14
II. DONNEES CLINIQUES.....	15
1. Délai de consultation des patients	15
2. Antécédents.....	15
3. Signes cliniques à l'admission	17
a. Signes digestifs	17
b. Signes extra-digestifs	18
c. Formes associées	21
III. DONNEES PARACLINIQUES.....	25
1. Bilan biologique	25
2. Examens spécifiques.....	25
• Fibroscopie oeso-gastro-duodénale(FOGD)	25
• Etude histologique	26
• Bilan immunologique.....	27
IV. Traitement	28
1. Le régime sans gluten	28
2. l'Association des Marocains Intolérants au Gluten (AMIG)	28
3. Correction des carences	32
4. Surveillance du traitement.....	32
V. Evolution-Pronostic.....	33

DISCUSSION	35
I. Historique –Définitions	36
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	38
1. Prévalence.....	38
2. Age	40
3. Sexe	40
4. Répartition géographique.....	42
III. Manifestations cliniques	42
1. Délai diagnostic	43
2. Signes digestifs.....	44
a. La diarrhée	44
b. Les douleurs abdominales.....	45
c. Autres signes digestifs.....	46
3. Signes extra-digestifs	48
a. Signes généraux	48
• Amaigrissement	48
• Asthénie.....	49
b. Syndrome anémique	49
c. Signes cutané-muqueux	50
d. Signes osteo-articulaires	51
e. Signes génitaux	52
f. Signes neuropsychiques	53
g. Retard staturo-pondéral	55
h. Œdèmes des membres inférieurs	55
i. L'obésité	55
j. Les manifestations pulmonaires	56

k. Autisme.....	56
IV. Etude paraclinique	58
A. Bilan biologique de malabsorption	58
1. La Numération Formule Sanguine.....	58
B. La sérologie	59
1. Les anticorps anti-réticuline	59
2. Les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA.....	59
3. Les anticorps anti-endomysium	61
4. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire.....	63
5. Les nouveaux marqueurs de la maladie cœliaque	65
C. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale.....	66
1. La fibroscopie classique	66
2. L'endoscopie zoom	68
D. Etude Anatomopathologique	69
1. Aspect d'une muqueuse intestinale normale	70
2. Diagnostic histologique de la maladie cœliaque	70
3. Diagnostic différentiel	73
E. Ostéodensitométrie	76
F. Prédisposition génétique	76
G. Autres explorations	77
1. Les explorations fonctionnelles	77
2. Radiologie	77
V. Diagnostique positif	79
VI. Les formes cliniques.....	80
A. La forme classique.....	80
B. Formes atypiques ou pauci-symptomatiques	80

C. Formes silencieuses	81
D. Formes latentes	82
E. Les formes associées.....	82
1. Déficit en IgA et maladie cœliaque	82
2. Maladies auto-immunes associées.....	83
3. Atteintes cutanéomuqueuses associées à la maladie cœliaque .	85
4. Atteinte hépatique associée à la maladie cœliaque	87
5. Les atteintes digestives associées à la maladie cœliaque	88
6. La sarcoïdose associée à la maladie cœliaque.....	91
F. Les formes compliquées	91
1. Complications malignes.....	91
2. L'hyposplénisme.....	94
3. La cavitation ganglionnaire	94
4. Les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales	95
5. La sprue réfractaire.....	95
6. Complications ostéoporotiques.....	96
7. Le syndrome de Plummer-Vinson	96
VII. Traitement de la maladie cœliaque de l'adulte.....	98
A. Le régime sans gluten	98
B. Autres mesures thérapeutiques	100
C. Perspectives : un futur sans régime ?.....	101
VIII. Surveillance du traitement.....	106
IX. Evolution	107
A. Evolution favorable	107
B. La résistance au régime sans gluten	108
C. Evolution à long terme	109

D. Mortalité.....	109
X. Le Dépistage	110
CONCLUSION	112
RESUMES	115
BIBLIOGRAPHIE	122

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé (HLA DQ2/DQ8) et pouvant se traduire sur le plan histologique par une anomalie pouvant aller d'une discrète lymphocytose intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale(1).

Classiquement, la maladie cœliaque se traduit par la triade diarrhée douleurs abdominales – malabsorption mais ceci ne représente que moins de 20% des cas. L'émergence de formes silencieuses, frustes, pauci symptomatiques ou extra digestive de la maladie, rend, dans certains cas, le diagnostic difficile et méconnu expliquant que le délai diagnostic puisse s'étendre à plusieurs années et exposant le patient aux complications carencielles et néoplasiques(1).

Il est important que le diagnostic de maladie cœliaque soit évoqué devant une carence en fer, en folates, en calcium ou devant une ostéoporose, une infertilité, ou même une augmentation inexplicquée des transaminases. Aussi la maladie doit être dépistée chez les sujets à risques : les sujets atteints de diabète de type 1, de thyroïdite auto-immune, d'hépatopathie auto-immune, chez les sujets présentant un déficit en IgA, ainsi que chez les apparentés au premier degré de patients atteints de maladie cœliaque.

Si le diagnostic positif repose toujours sur la mise en évidence d'une atrophie villositaire à l'étude histologique d'une biopsie duodénale, nous disposons aujourd'hui de tests sérologiques permettant de cibler au mieux les indications de la biopsie. L'exclusion stricte et définitive du gluten est la base du traitement de la maladie cœliaque et se justifie quelque soit l'expression clinique de la maladie, c'est un régime contraignant et astreignant, mais permet d'améliorer le pronostic de cette pathologie. Chez les adultes, ce régime suivi pendant au moins 5 ans, réduit

significativement le risque de complications, notamment, le risque de survenue de néoplasies.

Ces dernières années, on note une nette augmentation de cette maladie du fait de la connaissance de ses formes extra digestives qui sont très variées(2).

Notre travail vise à tracer le profil épidémiologique, clinique, sérologique et histologique de la maladie cœliaque chez 93 patients répertoriés au sein du service de gastro-entérologie du centre hospitalier provinciale Mohamed v de Meknès sur une période de 5 ans, étalée de Décembre 2006 au Mars 2012, avec revue de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 93 patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte suivis au sein du service de gastro-entérologie du CHP Mohamed V de Meknès et étalée sur une période de 5ans allant de Décembre 2006 au Mars 2012.

Ces patients ont été vus par des médecins de centres de santé de ville, gastro-entérologues privés ,du CHU Hassan 2 de Fès et les hôpitaux régionaux puis adressés à l'association AMIG de Meknès pour une consultation hebdomadaire médico-diététique et suivi à court et à long terme des malades cœliaques.

Le diagnostic de maladie cœliaque a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, histologiques et sérologiques.

Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives des patients.

Ces données étaient recueillies rétrospectivement grâce à une fiche d'exploitation préétablie.

L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel d'analyse Epi info.

RESULTATS

I. Données Démographique :

Notre étude concerne 93 patients provenant de l'hôpital Mohamed V de Meknès, du CHU de Fès et du secteur privé colligés sur une période de 5 ans, Tous les malades sont suivis et pris en charge au sein de l'association AMIG de Meknès.

1. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 30,5 ans [15 - 64 ans]. La répartition par tranches d'âge était comme suit : 68,8% de nos patients étaient âgés de moins de 40 ans, 25,8% entre 40-60 ans et seulement 5,3% étaient âgés de plus de 60 ans.

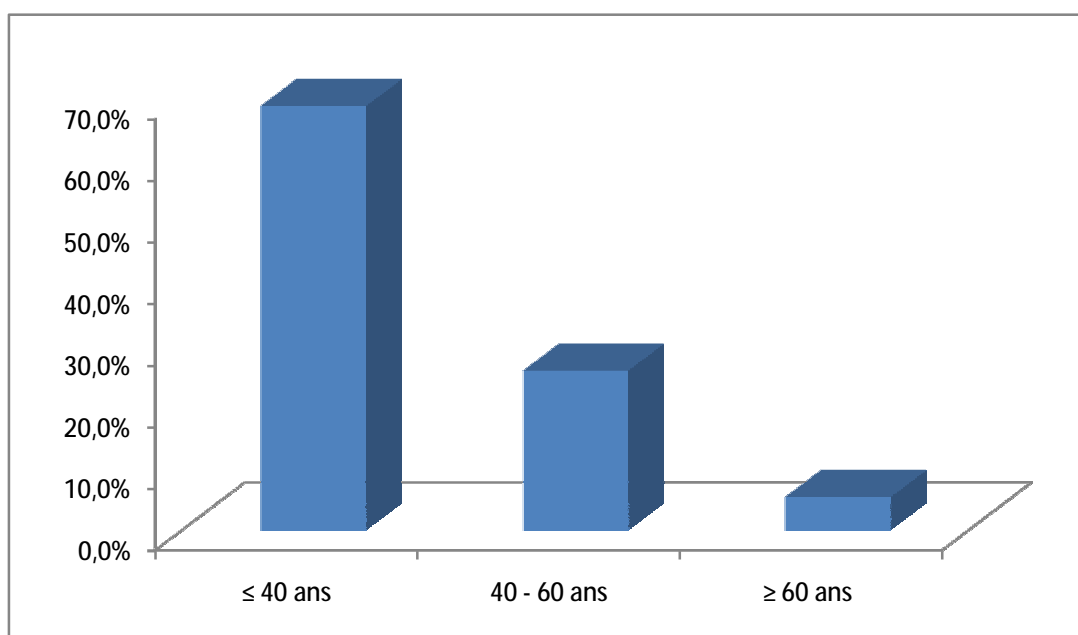


Figure 1 : Répartition selon l'âge.

2. Répartition selon le Sexe

La sex-ratio F /H de nos patients était de 2,4 (66 femmes soit 71% et 27 hommes soit 29%)

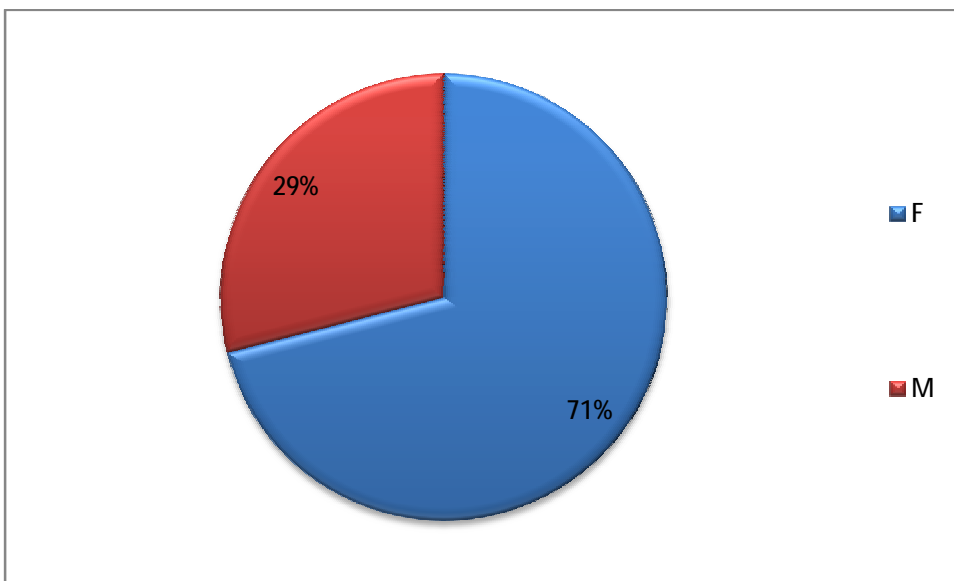


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

3. Répartition selon la provenance des patients

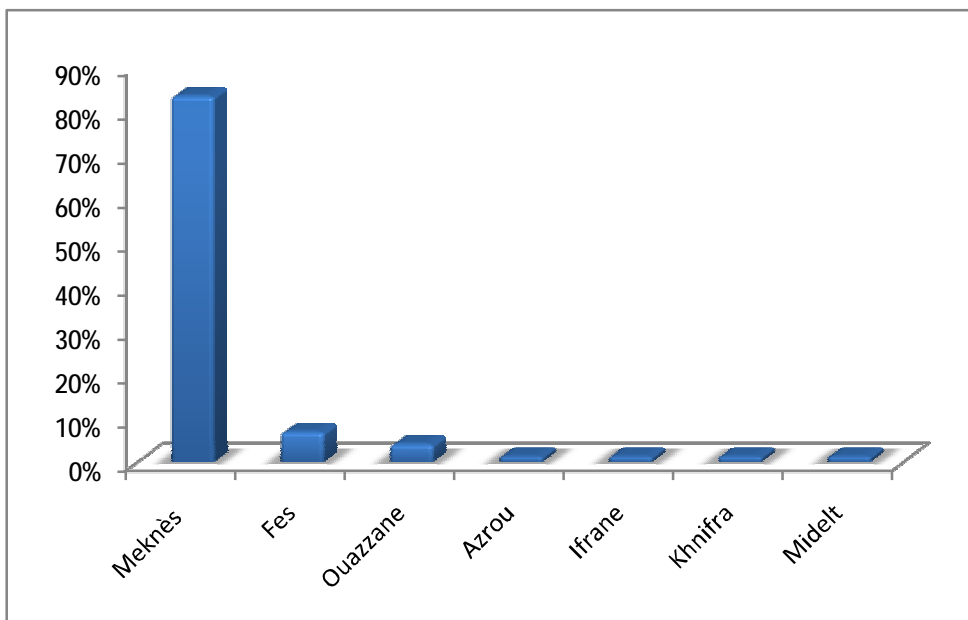


Figure 3 : Répartition des patients selon leur provenance.

La majorité soit 83,3% de nos patients sont originaires de Meknès.

Par ailleurs, 85% de nos patients (soit 79) sont d'origine urbaine et 15 % sont d'origine rurale (soit 14).

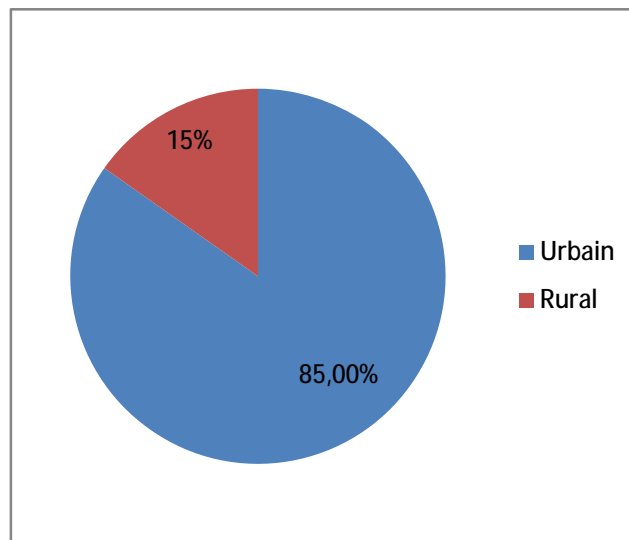


Figure 4: Répartition des patients selon le milieu

II. Données cliniques

1. Le délai de consultation des patients :

Dans notre série, le délai moyen depuis le début des symptômes et la première consultation est de 49 mois ; avec des extrêmes allant de 12 mois à 360 mois.

2. Antécédents des patients :

Les antécédents personnels et familiaux sont recherchés à la première consultation du malade.

a. Antécédents personnels

La répartition de ces patients est représentée sur le tableau 1.

Tableau 1 : antécédents personnels des patients.

Antécédent	Nombre de patients	Pourcentage
Néphropathie	1	1
Cardiopathie rhumatismale	2	2,1
Hypoparathyroïdie	2	2,1
Arthrose de la hanche opérée	1	1
Surdit�e congénitale	1	1

b. Antécédents familiaux

Les patients ayant des antécédents familiaux de maladie cœliaque représentaient 4,3% des patients soit quatre malades. La répartition de ces patients est représentée sur le tableau 2.

Tableau 2 : les cas familiaux de maladie cœliaque.

patient	Age	Sexe	Parent	Degré d'apparenté
N.F	18ans	M	Frère cœliaque	1 ^{er} degré
K .L	17ans	M	Frère cœliaque	1 ^{er} degré
A.M	38ans	F	sœur cœliaque	1 ^{er} degré
R.K	19 ans	F	2 Cousins cœliaques	2eme degré

3. Signes cliniques à l'admission :

a. Signes digestifs:

Ils sont représentés essentiellement par la diarrhée chronique et la douleur abdominale. 89 patients, soit 95,7%, présentent des signes digestifs. La répartition des différents signes cliniques est représentée sur le tableau 3.

Tableau 3: Fréquence des signes digestifs de la maladie cœliaque.

Signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage
Diarrhée chronique	89	95.7
Douleur abdominale	40	43
Ballonnement abdominal	12	13
Constipation	8	8.6
Nausées -vomissement	5	5.3
Syndrome subocclusif	1	1

b. Signes extra-digestifs :

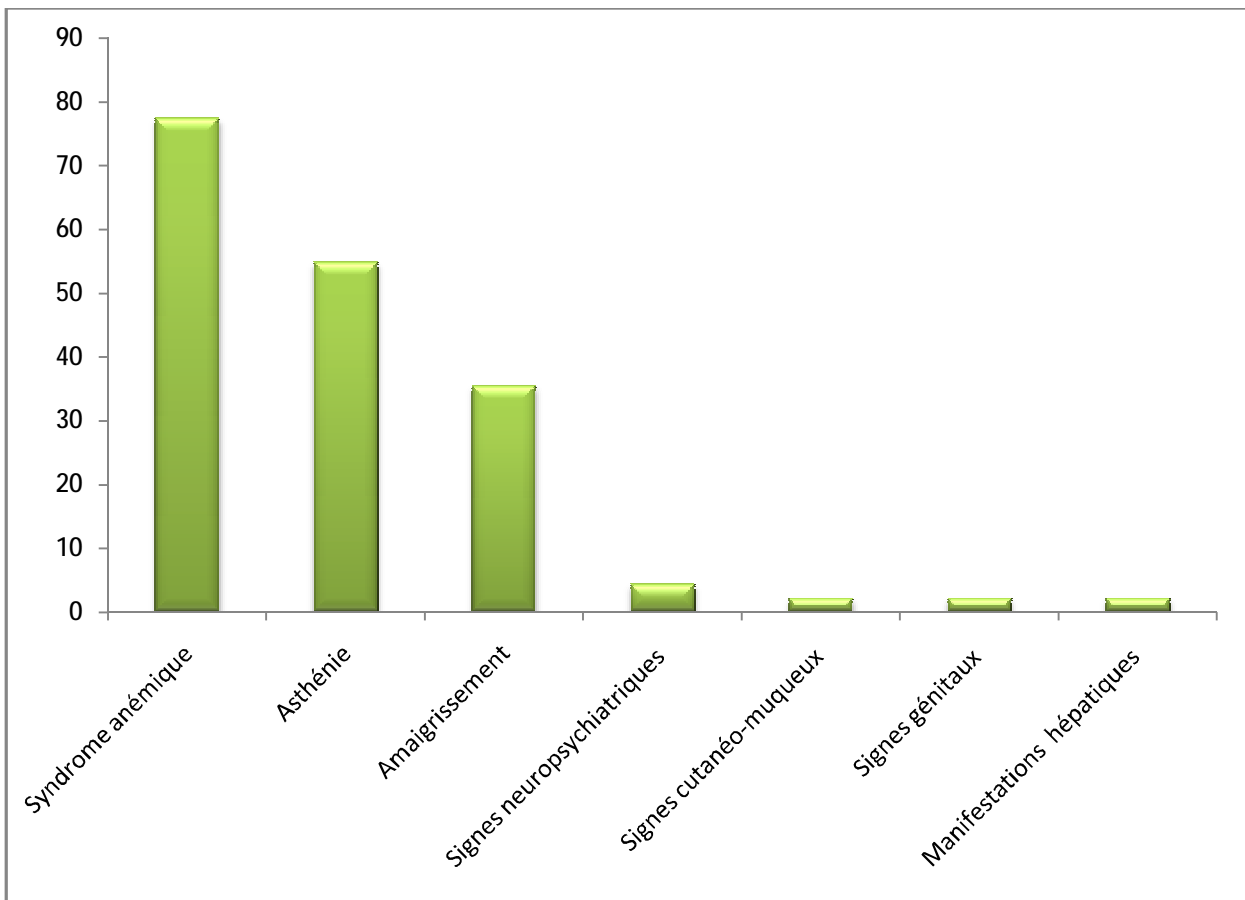


Figure 6 : fréquence des signes extra digestifs de la maladie cœliaque.

Ils sont représentés essentiellement par un syndrome anémique et une asthénie.

Le syndrome anémique est d'intensité variable selon les patients, fait de céphalées, bourdonnement d'oreille, vertiges, palpitations, dyspnée d'effort et asthénie. il est retrouvé chez 72 patients soit 77,4%.

– Les signes cutanés correspondent à :

§ Une patiente présentant une alopecie diffuse associée à une anémie était révélatrice de la maladie sans signes digestifs ni extra-digestifs.

§ Un patient présentant une aphtose buccale récidivante.

- Les signes neuro-psychiatriques :
 - § Une patiente présentant une migraine rebelle a subi des traitements variés et même agressifs (ablation de dents) avant la découverte de la maladie cœliaque, améliorés sous RSG.
 - § Un cas d'épilepsie amélioré sous régime sans gluten avec un traitement antiépileptique et le diagnostic de la maladie cœliaque a été posé devant une diarrhée chronique associé à des crises épileptiques.
 - § Un cas de crises de tétanie bénignes mais récidivantes, était révélateur de la maladie mis sous traitement tranquillisant.
 - § Un cas de dépression chez un cœliaque connue pris en charge par un psychiatre.
- Les signes génitaux :
 - § Une patiente présentant une aménorrhée secondaire.
 - § Une patiente présentant des avortements à répétition.
- Les signes hépatiques concernent :
 - § Un cas de stéatose hépatique a été noté dans notre série s'est amélioré sous RSG.
 - § Une patiente présentant une cytolyse hépatique isolée, le diagnostic de la maladie cœliaque était posé devant la cytolysé isolée chez une diabétique sous insuline avec une sérologie négative, et confirmé par une biopsie duodénale. L'évolution était favorable avec normalisation du bilan hépatique sous régime sans gluten.
- L'amaigrissement était noté dans 33 cas soit 35,4% avec une perte de poids supérieure à 7 % de moyenne.

74 de nos patients (soit 79,5 %) présentait à l'admission des signes digestifs associés à des signes extra-digestifs.

Le tableau 4 résume l'ensemble des manifestations extra digestives.

Tableau 4 : Fréquence des signes extra-digestifs chez nos patients.

Signes cliniques	Nombre des patients	Pourcentage
Syndrome anémique	72	77,4
Asthénie	51	54,8
Amaigrissement	33	35,4
Signes cutané-muqueux : alopécie diffuse aphtose buccale	2	2,1
Signes neuropsychiatriques : migraine dépression crises de tétanie	4	4,3
Signes génitaux : Aménorrhée secondaire avortements à répétition	2	2,1
Manifestations hépatiques : stéatose hépatique cytolyse hépatique	2	2,1

c. Les maladies associées :

Notre série est marquée par la présence de certaines associations chez 12 patients lors du diagnostic de la maladie cœliaque soit 12,9% des cas. Nous illustrons cette association par le tableau suivant :

Tableau 5 : fréquence des associations pathologiques chez nos patients

Maladies associées	Nombre de patients	Pourcentage
Diabète insulino-dépendant	3 cas	3,2
Hypothyroïdie auto-immune	4 cas	4,3
Dermatite herpétiforme	3 cas	3,2
Hypoparathyroïdie	2 cas	2,1

Tableau 6

Patient	antécédent	Sexe	Age
1	DID	F	43ans
2	DID	F	33ans
3	DID	F	15ans
4	Hypothyroïdie	F	20ans
5	Hypothyroïdie	F	31 ans
6	Hypothyroïdie	F	40 ans
7	Hypothyroïdie	M	22 ans
8	Dermatite herpétiforme	F	50ans
9	Dermatite herpétiforme	F	45ans
10	Dermatite herpétiforme	F	24 ans
11	Hypoparathyroïdie	H	30ans
12	Hypoparathyroïdie	F	40ans



Figure 7



Figure 8



Figure 9

Figure 7, 8,9 :

Une patiente âgée de 50 ans présentant des lésions vésiculo-bulleuses et prurigineuses évoluant à des macules hyperpigmentées. Il s'agissait d'une dermatite herpétiforme confirmée par biopsie cutanée montrant un décollement sous-épidermique et des microabcès, répondant favorablement au RSG.

III. Données paracliniques

1. Bilan biologique

Seul la NFS qui était demandée chez nos patients par manque de moyen.

L'anémie était retrouvée chez 81 patients soit 87%, des cas (figure7). L'anémie était dans tous les cas hypochrome microcytaire.

Sur ces 81 cas, la ferritinémie n'a été dosée que dans 63 cas (77.7%). Elle était toujours diminuée avec des taux variant entre 2 et 10 ng /ml.

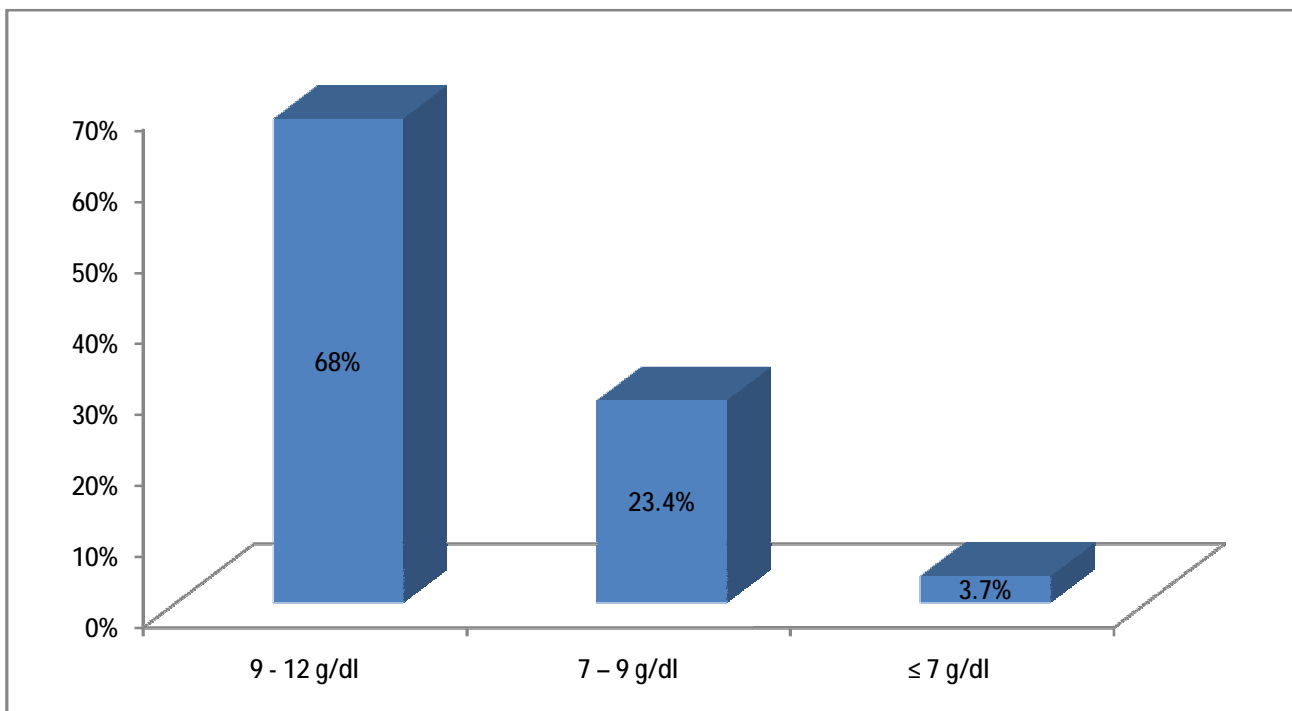


Figure 10 : la sévérité de l'anémie.

2. Examens spécifiques :

- Fibroscopie oeso-gastroduodénale(FOGD) :

Une FOGD est réalisée chez tous nos patients avec des biopsies duodéno-jéjunales et des biopsies antrales.

Les aspects endoscopiques retrouvés en rapport avec la maladie cœliaque sont:

- Plissement et muqueuse duodénaux normaux dans 9 cas soit 9.6%
- Aspects endoscopiques pathologiques dans 84 cas (90.3%) en rapport avec la maladie cœliaque :
 - o Diminution du plissement duodénale dans 47 cas soit (56%).
 - o Aspect en mosaïque ou pavimenteux de la muqueuse duodénale dans 37 cas (44%).
- Etude histologique :

Effectuée sur les fragments des biopsies, elle a montré une atrophie villositaire chez tous les patients. Le degré de cette atrophie était variable selon la classification de Marsh et, les résultats sont représentés sur la figure 8 :

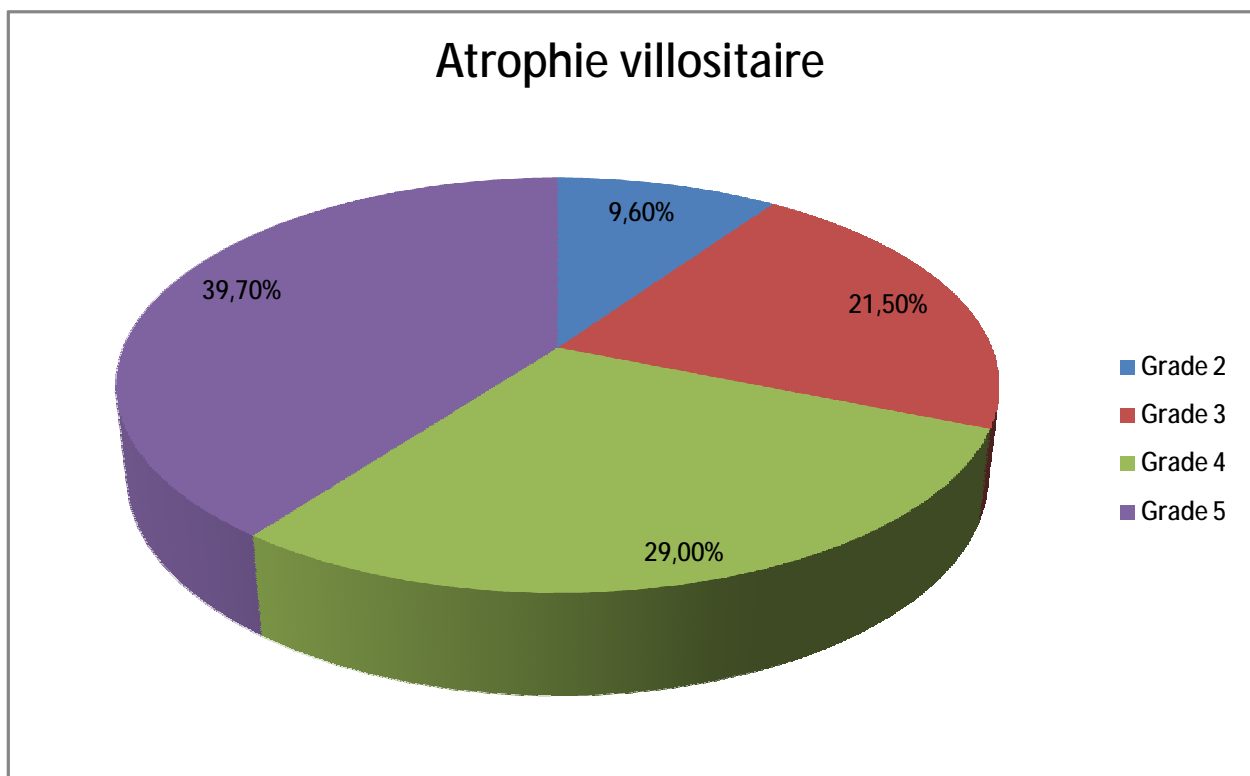


Figure 11 : Répartition de l'atrophie villositaire selon les grades.

- Bilan immunologique :

Dans notre série le bilan immunologique été réalisé chez 78 cas soit 83,87% avec une sensibilité élevée des AC anti-transglutaminases suivi des AC anti-gliadine et anti- endomysium. Nous illustrons ça par le tableau suivant :

Tableau 7 : Marqueurs sérologiques.

Anticorps	Anti endomysium (IgA)	Antitransglutaminases (IgA)	Anti-gliadine (IgA)
Nombre	18 cas	13 cas	47 cas
Positifs	14 cas	12 cas	36 cas
Négatifs	4 cas	1 cas	11 cas
Sensibilité	77,7%	92,3%	76,6%

IV. Le traitement :

1. Le régime sans gluten(RSG)

Tous nos patients étaient mis sous RSG, supprimant tout aliment contenant du gluten.

Une liste des produits interdits et autorisés, établie par l'Association des Marocains Intolérants au Gluten (AMIG) leur est remise lors de la première consultation.

2. l'Association des Marocains Intolérants au Gluten (AMIG)



▼ Historique

En 2005, un petit groupe de cœliaques, des parents de cœliaques et de bénévoles a fondé une association, sous l'appellation de

« Association Marocaine des Intolérants au Gluten AMIG Meknès ».

Cette association marocaine existe à Meknès depuis 2005 elle est constituée de médecins, diététiciens, patients cœliaques ainsi que de leurs parents. C'est un organisme à but non lucratif qui a pour mission d'aider, d'assister les personnes atteintes de la maladie cœliaque au Maroc.

Aussi, un suivi par un gastro-entérologue est assuré ainsi qu'une consultation hebdomadaire à l'association.

Il a été expliqué aux patients qu'il s'agissait d'un régime à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé.

L'AMIG met à la disposition des adhérents la liste des aliments autorisés et des recettes de spécialités sans gluten. Il est important de mettre chaque sujet en relation avec une diététicienne spécialisée dans la prise en charge de la maladie au moment du diagnostic mais également lors du suivi. Cette dernière assurera l'éducation du malade cœliaque en lui apprenant à lire les étiquettes des aliments de manière à essayer de détecter la présence de gluten qui n'est parfois pas clairement indiquée et de connaître les produits dérivant des céréales contenant du gluten. Par exemple, le malt, dérivé de l'orge, et l'épeautre, autre dénomination du blé, sont à proscrire. L'observation stricte du régime reste difficile, intéressant moins de la moitié des sujets. Les principales sources d'écarts involontaires sont liées à la consommation de produits de l'industrie agro-alimentaire dont la composition n'apparaît pas clairement sur les étiquettes. Enfin, chaque prescription médicamenteuse devra faire l'objet d'une vérification par le médecin prescripteur afin de s'assurer de l'absence de gluten dans les excipients et /ou la gélule d'enrobage.

Evolution annuelle des adhérents de l'AMIG Meknès



▼ Les membres de l'AMIG

- Malade cœliaque
- Parents de malade cœliaque
- Nutritionniste
- Médecin généraliste
- Gastro-entérologue

✓ Les activités de L'AMIG

ü Les séances du mercredi



- Recevoir des nouveaux malades
- Etablir des dossiers et carte d'adhésion
- Education du patient sur la maladie et sur le RSG.
- Expliquer La liste du régime et des recettes
- Annoncer aux malades les bonnes adresses pour achat de la farine et des produits
- Le suivi médical
- Séances d'écoute, d'information et de formation
- Echanges de recettes
- Soutien psychologique+++

ü Les ateliers de la cuisine

Organisés par des adhérentes volontaires, Dirigés par un membre du bureau.

- Une fois / mois
- Recettes sans gluten: pains, pizza, galettes, cakes, crêpes.....

3. Correction des carences :

Une supplémentation en fer a été prescrite pour tous les patients présentant une anémie.

4. Surveillance du traitement :

La surveillance du traitement est basée sur :

- La surveillance clinique : avec la recherche d'une prise de poids et de la disparition ou d'une amélioration des symptômes et des signes cliniques, surtout dans les 3 premiers mois.

- La surveillance biologique : avec analyse de la numération formule sanguine et de la ferritinémie, et l'analyse des bilans précédemment perturbés tous les 3 mois.
- La surveillance sérologique : à un an, à la recherche d'une éventuelle négativation des auto-anticorps.
- La surveillance histologique : à un an au moins, à la recherche d'une repousse villositaire.

V. Evolution-pronostic

Parmi les 93 patients, deux étaient perdus de vue.

Le bilan immunologique de contrôle (AC antitransglutaminases, AC anti endomysium) à un an était réalisé chez seulement neuf malades soit 9,6% des malades et il était négatif.

La fibroscopie de contrôle était réalisée chez neuf malades soit 9,6 % des malades avait montré une repousse villositaire intestinales dans tous les cas.

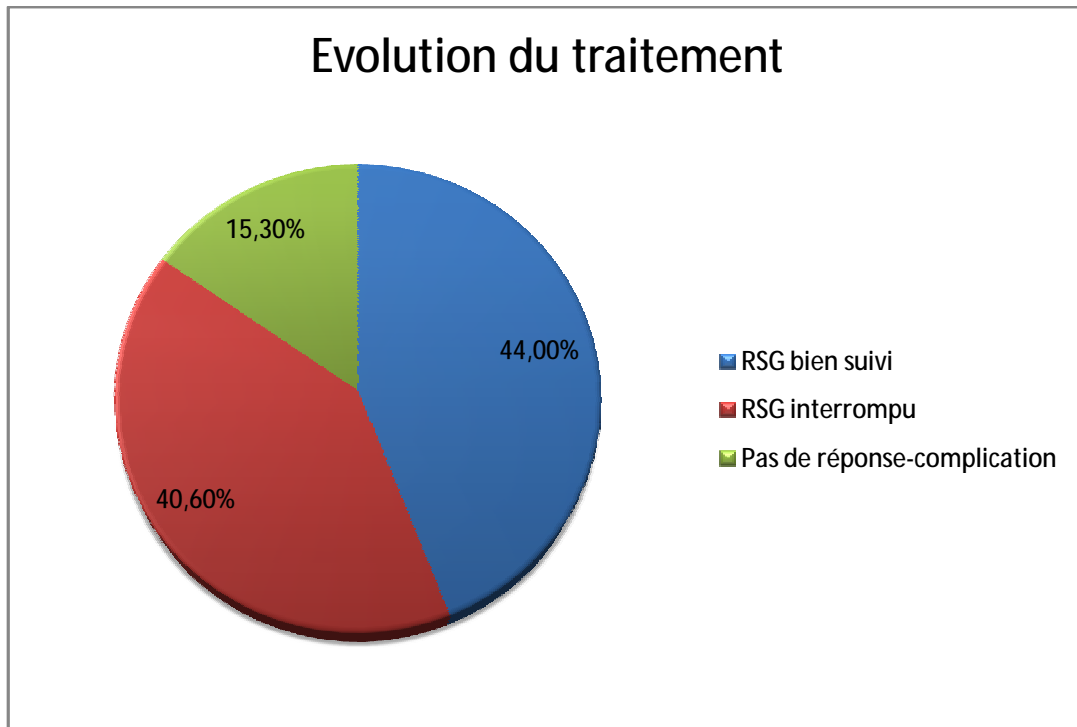


Figure12 : évolution des patients sous régime.

La figure 12 montre l'adhésion des patients au RSG. En fait, l'arrêt du RSG a été constaté chez 37 patients soit 40.6% revient essentiellement au manque de moyen. Après l'intervention des membres de l'association à travers des réunions d'éducation thérapeutique ; sept patients soit 19% ont repris le RSG.

L'évolution était favorable chez 40 patients (44%). Une prise de poids moyenne de 3,5Kg durant les trois premiers mois était constatée ainsi que la disparition des signes cliniques chez tous ces patients.

L'évolution était défavorable chez 14 patients (15,3%), avec une aggravation des signes cliniques. En effet, il s'agissait d'un régime sans gluten mal suivi, la plupart du temps par manque de moyens.

Dans notre série, aucune complication grave à savoir la sprue réfractaire, lymphome, cancer n'a été noté. Cependant nous avons recensé quatre cas d'osteopenie confirmée par une densitométrie osseuse.

DISCUSSION

I. Historique et définitions :

La maladie cœliaque est la conséquence de l'un des premiers changements environnementaux associés à la civilisation humaine, le développement, il ya 10.000 ans, de l'agriculture dans le croissant fertile et l'introduction des céréales dans l'alimentation humaine. Le rôle de l'alimentation est déjà évoqué par Aratée de Cappadoce, qui décrit à Rome vers la fin du 1^{er} siècle après Jésus-Christ les manifestations les plus typiques de la maladie, diarrhée chronique, distension abdominale, cachexie progressive et reconnaît l'origine intestinale (cœliaque) de la maladie en lui donnant son nom. Ce nom est conservé par Samuel Gee, un pédiatre anglais qui décrit de nouveau la maladie en 1880. C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (collectivement appelées gluten) est reconnu par William Dicke, un jeune pédiatre hollandais qui associe les symptômes à la consommation de pain et de produit céréaliers dérivés du blé, de l'orge et du seigle et propose le premier, et à ce jour, l'unique traitement de la maladie, le régime sans gluten (3).

La maladie cœliaque étant une affection dont les mécanismes n'ont pas toujours été bien établis, sa définition a dû connaître plusieurs évolutions.

Jusque dans les années 1950, il s'agissait d'un syndrome de malabsorption en l'absence d'infection (4). Le pédiatre hollandais Dicke montre dans sa thèse de doctorat que l'état des enfants cœliaques s'améliore de façon spectaculaire par l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine, qui sont substitués par les amidons de maïs et les farines de riz.

Lors de l'introduction de biopsies per-endoscopiques, la définition se fit un peu plus précise.

En 1969, lors de la 1^{ère} conférence internationale sur la maladie cœliaque, Booth et Dowling ont donné une définition sur laquelle tous les participants se sont

mis d'accord : «la maladie cœliaque est un syndrome de malabsorption avec une biopsie du grêle anormale, réversibles sous régime sans gluten » (4)

Durant la même période, la société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition (ESPGAN) a proposé des critères stricts de la maladie donnés par Meuwlisse en 1970 (4) :

1. Syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse sous régime normale.
2. Guérison clinique avec répartition des lésions histologiques sous régime.
3. Rechute clinique et/ou histologique après réintroduction du gluten.

En 1990, Waker Smith a attiré l'attention sur le fait que ce dernier critère n'était pas dépourvu de risque et qu'il nécessitait plusieurs biopsies, ainsi, cette dernière épreuve n'était pas essentielle (4).

En 1991, Trier définit la maladie cœliaque comme « une maladie chronique dans laquelle il y a une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse du grêle, avec altération de l'absorption des nutriments par le grêle atteint. Cette lésion s'améliore après exclusion des prolamines de blé, orge, seigle et avoine » (9).

Cette définition spécifie que la sévérité de la malabsorption dépend de la longueur du grêle atteint et suggère ainsi que la présentation clinique varie de la forme sévère à la forme latente ou silencieuse en passant par des formes paucisymptomatiques.

La maladie cœliaque silencieuse correspond à une atrophie villositaire chez un sujet asymptomatique, la biopsie jéjunale se fait alors dans le cadre d'une étude familiale ou lors d'un dépistage chez un sujet atteint d'autres maladies auto immunes.

La maladie cœliaque latente est suspectée chez des sujets génétiquement prédisposés qui présentent des anticorps anti-endomysium et anti-réticuline sérique avec une architecture villositaire normale et avec une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (5).

Actuellement on tend à substituer au concept de maladie cœliaque celui d'entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé et pouvant se traduire sur le plan histologique par une anomalie pouvant aller d'une discrète lymphocytose intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale(2) .

II. Epidémiologie de la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque est le résultat de la rencontre entre un antigène alimentaire, la gliadine, et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé. La gliadine stimule les lymphocytes T de la lamina propria qui induisent la plupart des anomalies muqueuses caractéristiques de la maladie cœliaque (7).

1. Prévalence : (Tab.1)

Les premières études épidémiologiques concernant la maladie cœliaque de l'adulte intéressaient les formes symptomatiques dites de présentation clinique « classique » associant un syndrome de malabsorption et de signes digestifs à des degrés variables. La fréquence de la maladie était alors sous-estimée en raison des formes silencieuses, pauci-symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires (10-11).

Des études séro-épidémiologiques récentes, utilisant le dépistage par la recherche d'anticorps anti- endomysium ou anti-gliadine dans des populations non

sélectionnées, font état d'une prévalence d'environ 1/100 aux Etats-Unis (10-11). Le dépistage sérologique aurait ainsi augmenté de 12% l'incidence de la maladie (12).

Aucune étude n'a précisé à ce jour la prévalence de la maladie cœliaque dans notre pays. Cependant, nous disposons de chiffres qui émanent des CHU du Royaume.

Une série de 90 patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte suivis au service d'hépatogastroentérologie CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans, allant de 2001 à 2010(8). Une étude rétrospective descriptive d'une série de 90 cas colligés au service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2001 et juillet 2010

Une autre série au CHU de Rabat de 145 patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte suivis au service des maladies de l'appareil digestif , « Médecine C » (Professeur Essaid EL Feydi A.), du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat , durant une période de 11 ans, allant de janvier 1999 à novembre 2010(6).

Tableau1 : Prévalence de la maladie cœliaque.

Pays	Prévalence de la maladie cœliaque	Références
Etats-Unis	1-2/100	(11)
Turquie	1,3/100	(13)
Tunisie	2,8/100	(14)
Tunisie	1/700	(15)
Algérie	3,4/100	(16)
Espagne	0,26/100	(17)
France	0,25/100	(17)
Italie	0,5/100	(17)
Angleterre	1/100	(17)
Suède	0,5/100	(17)

La maladie cœliaque affecte essentiellement les sujets de type caucasien, elle reste exceptionnelle chez les noirs africains, les chinois et les japonais(20).

2. Age :

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans. Cependant, les formes se révélant après 65 ans ne sont pas exceptionnelles (18). Dans l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten.

La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardives sont en constante augmentation (19).

Dans notre étude, le diagnostic de maladie cœliaque a été posé à un âge inférieur à 40 ans chez 64 patients, soit 68,8% des cas et dans 5 cas (5.3%) au-delà de l'âge de 60 ans.

Aussi, dans notre série, la maladie cœliaque présente un pic de fréquence entre 21 et 40 ans, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 30.5 ans.

3. Sexe – Ratio :

Cette maladie est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme (19). Dans notre série, le sexe ratio F/H est de 2,4 confirmant la classique prédominance féminine.

Une comparaison entre notre étude et les autres études internationales est représentée sur le tableau 2.

Tableau2 : Les données épidémiologiques de la maladie cœliaque chez l'adulte.

Auteurs	Pays	Extrêmes d'âge	Age (moyenne)	Sex-ratio
Rampertab (21)	Etats-Unis	16-83	43,4	2
Favre (22)	France	-	34,3	2
Fernandez (23)	Espagne	18-65	33	2,8
Volta (24)	Italie	12-65	31,5	1,85
Ellul (25)	Malte	14-79	31	3,2
Cottone (26)	Italie	-	34,7	3,2
Elsurer (13)	Turquie	-	36,5	1,85
Gueddana (14)	Tunisie	16-54	30	4,7
Notre étude	Maroc	15-64	30.5	2,4

Une comparaison entre notre étude et les autres études nationales est représentée sur le tableau suivant :

Tableau 3: Aspects épidémiologiques au Maroc (CHU Fès, CHU Rabat).

Séries nationales	Extrêmes d'âge	Age (moyenne)	Sex-ratio (F/H)
Fès(8)	15-63	33	3
Rabat (6)	16-61	32	4 ,6
Notre étude	15-64	30.5	2,4

On voit donc que nos chiffres épidémiologiques de notre série rejoignent les chiffres des autres CHU du royaume.

On conclue d'après ces résultats que la maladie cœliaque chez l'adulte au Maroc atteint une population jeune avec une prédominance féminine.

4. Répartition géographique :

La répartition géographique de la maladie cœliaque de l'adulte recouvre les régions où la culture du blé est traditionnelle. Elle est très fréquente en Europe et dans le Nord-Ouest du sous-continent indien. Elle est plus rare en Amérique du Nord et en Chine. Les zones de faible prévalence sont celles où prédomine la riziculture (1).

III. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques révélant la maladie cœliaque ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années. Aujourd'hui, la triade classique associant stéatorrhée- météorisme abdominal – amaigrissement ne sont plus le motif principal de consultation. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au 1^{er} plan et des manifestations extra- digestives de la maladie, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années (19,27).

Dans notre série, seulement 4 patients soit 4,3% des patients présentaient exclusivement des signes extra-digestifs, 16,1% avaient des signes digestifs isolés. En revanche, 74 patients soit 79,5 % des patients présentaient des signes digestifs et extra-digestifs associés.

La série du CHU de Rabat avaient noté 9% des patients présentant exclusivement des signes digestifs, 8,3% avaient des signes extra-digestifs isolés et

la majorité soit 82,6% des patients présentaient des signes digestifs et extra-digestifs associés (6).

1. Délai diagnostic :

Diverses études se sont intéressées à l'ancienneté des troubles avant le diagnostic de la maladie cœliaque. Le tableau suivant nous indique les délais diagnostic selon les auteurs :

Tableau 4 : Les délais diagnostic.

Auteurs	Pays	Délai diagnostic (ans)
Rampertab(21)	Etats-Unis	4,6
Favre(22)	France	3,1
Lanzini(28)	Italie	3
Gueddana(14)	Tunisie	4,8
Rabat(6)	Maroc	4,1
Fès(8)	Maroc	4,9
Notre étude	Maroc	4

Les causes du retard du diagnostic de la maladie cœliaque dans notre série sont intriquées mais dominées par la méconnaissance des signes révélateurs de la maladie ainsi que le retard de consultation des malades et la difficulté d'accéder aux soins ; alors que dans 24 % des cas le retard serait dû à une erreur de prise en charge médicale.

Dans la littérature, les retards de diagnostic de la maladie cœliaque se répartissent en 3 types (14) :

le retard inhérent aux patients qui correspond au délai entre la constatation des premiers symptômes et la première demande de soins ,le retard inhérent au médecin de première ligne correspondant au délai écoulé entre la 1ère consultation et le diagnostic ou l'orientation du patient vers un centre spécialisé, et le retard de l'hôpital qui tient compte du temps écoulé entre la première consultation à l'hôpital et le diagnostic voire le traitement ; ces deux derniers sont souvent groupés sous le terme de « retard du système ».

2. Signes digestifs (Tab.5)

Présents chez 95,7% de nos patients et sont représentés essentiellement par la diarrhée et les douleurs abdominales.

Dans la série de CHU de Rabat 91,7% des patients présentaient des signes digestifs avec prédominance de la diarrhée chronique et des douleurs abdominales (6).

a. La diarrhée.

C'est le maître symptôme, elle est intermittente ou permanente, alternant avec des épisodes de transit normal ou même de constipation (29). Le mode de révélation le plus classique de la maladie cœliaque est une diarrhée chronique mais une diarrhée aiguë peut être aussi un mode de révélation (30).

Le poids des selles variant entre 300 et 400 g/24h. Cette diarrhée est faite de selles abondantes, molles ou pâteuses, graisseuses, luisantes, de couleur clair, d'odeur rance, flottant dans la cuvette.

Le premier mécanisme de cette diarrhée correspond à la malabsorption, essentiellement celle des lipides. Il s'agit d'une stéatorrhée qui est en corrélation avec l'extension en longueur des lésions d'atrophie villositaire sur le grêle et en particulier sur l'iléon. Elle peut relever aussi d'une mauvaise sollicitation des

sécrétions bilio-pancréatiques par modification de la sécrétion des peptides gastro-intestinaux (29). Cette stéatorrhée s'associe fréquemment à une diarrhée hydro-électrolytique essentiellement due à une composante osmotique liée à l'hypertonie intra-luminale créée par les substances mal absorbées qui provoquent un appel d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale. Cette diarrhée hydro-électrolytique peut également être en rapport avec l'effet sécrétogène des acides gras hydroxylés issus de la transformation bactérienne intra-luminale surtout colique des graisses insaturées mal absorbées dans le grêle (29).

Selon les statistiques récentes et après analyse rétrospective des symptômes accusés par les malades, la diarrhée a été retrouvée dans 62% des cas dans la série française de Matuchasky et al (2). Dans une étude tunisienne (14), la diarrhée a été retrouvée dans 97,5% des cas. Dans notre série, la diarrhée était présente dans 95,7% des cas.

Dans la série du CHU de Fès 74% des cas ont représenté la diarrhée chronique(8) et on retrouve 79,9% des cas dans la série du CHU de Rabat (6).

La diarrhée représente encore un signe majeur de la maladie cœliaque du fait qu'on diagnostique encore la maladie dans sa forme patente. Alors que dans les pays occidentaux, le fait de diagnostiquer les formes latentes ou paucisymptomatiques pourrait expliquer des chiffres inférieurs.

b. Les douleurs abdominales :

Elles sont habituellement diffuses et modérées, mais elles doivent être toujours prises en considération avec plus d'attention car elles peuvent être cause d'erreur de diagnostic. Dans les maladies cœliaques non compliquées, ces douleurs sont souvent modérées et souvent lors des épisodes diarrhéiques. Mais quand ces douleurs s'accroissent, quand elles simulent un syndrome occlusif ou quand elles

s'associent à une fièvre, elles deviennent alors évocatrices d'une complication de la maladie (29).

Dans la littérature, la fréquence des douleurs abdominales est variable. Dans la série de Matuchansky et al (2), ces douleurs ont été retrouvées dans 59% des cas. Dans l'étude tunisienne (14), elles ont été présentées dans 75% des cas.

Dans notre étude, 40 patients (43%) présentaient des douleurs abdominales.

Les patients qui ont eu des douleurs abdominales ont représenté 44% dans la série de CHU de Fès, tandis qu'ils ont représenté 65,3% dans la série du CHU de Rabat (8, 6).

c. Autres signes digestifs :

L'attention doit être attirée devant le caractère trompeur et non spécifique de certaines manifestations telles que :

- Le météorisme abdominal : il est lié à la distension gazeuse du colon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbés par le grêle et s'accompagne d'une flatulence malodorante. Ceci a été rapporté par 12 patients, soit 13% des cas de notre série.

Dans la série du CHU de Rabat 9,7% des cas ont été retrouvés (6).

- Des nausées et des vomissements sans rapport avec les repas peuvent être présents. Dans notre série, ils ont été notés dans 5 cas, soit 5,3%. Cependant, on retrouve 18,1% des cas Dans la série du CHU de Rabat (6).

Une comparaison entre notre étude, nos séries du CHU du royaume et les autres séries internationales est représentée sur le tableau 4.

Tableau5 : Fréquence des principaux signes digestifs de la maladie cœliaque de l'adulte.

Auteurs	Pays	Diarrhée	Douleurs abdominales	Ballonnement	Vomissement	Constipation
Matushansky (21)	France	62%	59%	74%	18%	3%
Fernandez (14)	Espagne	55%	40%	-	5%	3%
Elsurer (4)	Turquie	66,7%	-	48%	40%	-
Rawashdeh (7)	Jordnaie	65%	44%	44%	6%	-
Barada (24)	Lybie	59%	20,5%	61,5%	-	-
Gueddana (5)	Tunisie	97,5%	75%	25%	-	-
Modigliani (25)	France	90%	60%	45%	45%	-
CHU Fès (8)	Maroc	72%	44%	-	-	-
CHU Rabat (6)	Maroc	79,9%	65,3%	9,7%	18,1%	2 ,8%
Notre étude	Maroc	95,7%	43%	13%	5.3%	8.6%

La nette prédominance de la diarrhée dans notre série rejoint les résultats de nos séries du royaume.

3. Signes extra-digestifs : (Tab.6)

Ils reflètent les carences secondaires à la malabsorption et à l'anorexie qui l'accompagne souvent.

a. Signes généraux :

§ Amaigrissement :

Il représentait, dans les années 60, l'un des signes les plus fréquents de la maladie (33). Il est le plus souvent modeste car le patient développe spontanément une hyperphagie visant à compenser sa malabsorption. C'est seulement dans les formes sévères et étendues que cette compensation n'est pas suffisante et que s'installe peu à peu une dénutrition et une anorexie progressives (33).

Récemment, une meilleure connaissance des formes pauci-symptomatiques de la maladie cœliaque et une plus large utilisation des testes sérologiques ont permis de détecter un grand nombre de patient avec un statut nutritionnel normal ou faiblement altéré, et de ce fait, la fréquence de l'amaigrissement a nettement baissé dans les séries récentes surtout dans les pays occidentaux (33). Dans une étude faite par Corazza et al en 1994, l'amaigrissement était retrouvé dans 53% des cas (33). Ce signe était plus fréquent dans les formes classiques de la maladie (67%) que dans les formes pauci-symptomatiques (31%) (33). Cette différence pourrait être expliquée par le fait que le diagnostic des formes pauci-symptomatiques pourrait révéler des cas où les lésions du grêle sont limitées et donc le degré de malabsorption est moindre, et par conséquent le statut nutritionnel est meilleur.

Dans l'étude de Matuchansky et al, l'amaigrissement était retrouvé dans 77% des cas (2). Dans notre étude, ce signe était présent dans 35,4% des cas, ce qui est

expliquée par la méconnaissance par les patients de leur poids de départ ainsi que la perte réelle de poids, ce qui rejoint les résultats de la série du CHU de Fès, soit 44% des cas qui ont été retrouvés.

Ce signe était présent chez 69,4% des cas dans l'étude faite au CHU de Rabat (6).

§ Asthénie :

Elle constitue aussi l'un des signes dits « constitutionnels » de la maladie. Elle est liée à la diminution des échanges énergétiques, à l'hypokaliémie et à l'anémie éventuelle (34). Cette asthénie ne peut presque jamais être quantifiée puisqu'elle est souvent négligée par le malade qui vit généralement avec depuis une longue période. Ce fait pourrait expliquer les fréquences variables de ce symptôme dans la littérature.

En effet, l'asthénie a été retrouvée chez 31% des patients de la série de Ciacci et al (35), chez 54% des patients de la série de Corazza et al (9), chez 87% des patients de la série de Matuchansky et al (2). Dans notre étude, ce symptôme a été décrit par 51 patients soit 54.8% des patients, ce qui rejoint les résultats des 2 séries faites au CHU de Fès (44%) (8) et au CHU de Rabat (58%) (6).

b. Syndrome anémique :

Le syndrome anémique se manifestant cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, sensation de brouillard visuel et dans les formes sévères, un souffle cardiaque systolique dit fonctionnel. Ce syndrome est lié à une anémie le plus souvent microcytaire hypochrome de type ferriprive avec une transferrine normale ou haute. Cette anémie est liée à une carence martiale par malabsorption du fer, c'est la forme la plus fréquente de la révélation de la maladie cœliaque chez l'adulte (36), en effet, le fer est absorbé dans le duodénum proximal, site de prédilection de l'entéropathie de la maladie cœliaque. La prévalence de la maladie

cœliaque chez les patients présentant une carence martiale est de 3 à 12%(36), chez la femme jeune, cette prévalence est probablement sous estimée car même si les patients ont une gastroscopie, il n'est pas toujours réalisé de biopsies duodénales, et si la gastroscopie est macroscopiquement normale, la carence martiale est souvent attribuée aux pertes gynécologiques liées aux menstruations (37).

L'anémie peut être aussi macrocytaire, liée à une carence en folates ou plus rarement à une carence en vitamine B12 qui n'est observée que dans les formes étendues à l'iléon évoluant depuis plusieurs années (20).

Dans notre série, l'anémie a été retrouvé chez 72 patients soit 77.4% des cas ce qui rejoint les résultats de la série du CHU de Rabat (60,7%) (6).

c. Signes ostéo-articulaires :

Dans une étude britannique réalisée par Lubrano et portant sur 200 adultes atteints de maladie cœliaque, 26% des patients présentait des signes ostéo-articulaires (38).

Ces manifestations ostéo-articulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie, et se présentent aussi sous forme d'atteinte périphérique et/ou d'atteinte axiale (38).

L'atteinte des articulations périphériques, touche les chevilles, les genoux et les mains.

Des arthrites non érosives (4 à 25% selon les séries) peuvent également toucher préférentiellement les grosses articulations (hanches, genoux, épaules) ; elles peuvent prendre la forme de mono-, d'oligo- ou de polyarthrites (39). Elles sont fréquentes chez les patients non traités (34).

L'atteinte axiale est généralement représentée par les lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le régime sans gluten, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates (38).

La prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les cœliaques a été étudiée par Green (40), environ 7% des patients atteints de maladie cœliaque ont une ostéopénie ou une ostéoporose.

Une étude prospective réalisée par Stenson (41) a montré une prévalence de 3,4% de maladie cœliaque dans le groupe de patients ostéoporotiques contre 0,2% dans le groupe sans ostéoporose. La recherche de la maladie cœliaque serait donc justifiée en cas d'ostéoporose idiopathique.

Dans notre étude, on a objectivé une ostéopénie chez les quatre patients (4,3%) qui ont bénéficié d'une ostéodensitométrie.

L'étude effectuée au CHU de Rabat avait révélé que 21,4% des cas ont une ostéopénie et 12,4% ont une ostéoporose.

d. Signes cutanéomuqueux : (Tab.6)

A côté de la dermatite herpétiforme dont l'association à la maladie cœliaque a été clairement démontrée, d'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie cœliaque :

- Une vascularite cutanée nécrotique, avec nodules hypodermiques, purpura ou plaques nécrotiques parfois ulcérées, a été occasionnellement rapportée (42),
- Un hippocratisme digital observé dans près de 20% des cas (9),
- Une hyperpigmentation cutanée et parfois, de la muqueuse buccale, liée à la malabsorption de fer et de vitamine C (9),
- Un lichen plan et pyoderma gangrenosum (9),
- Une glossite (9),
- Une aphtose buccale récidivante (9),

- Et enfin, une alopécie parfois à type de pelade en rapport avec un déficit en vitamines B5 et B8, en zinc et en acide gras organique est retrouvée dans 1% des cas en l'absence de tout autre signe clinique d'entéropathie (43).

Ces lésions cutanées sont toutes plus au moins sensibles au régime sans gluten (17).

Dans la série faite au CHU de Rabat, les troubles cutanéomuqueux étaient notés chez 24 patients soit 16,6% des cas (6cas de glossite, 4cas d'hippocratisme digital, 4cas d'aphtose buccale, 4cas d'hyperpigmentation cutanée, 2cas de purpura ecchymotique, 2cas d'alopécie diffuse, 1cas de phénomène de Raynaud et 1cas de dermatite herpétiforme) (6).

e. Signes génitaux :

Corazza et al. (9) avaient retrouvé des troubles génitaux (Aménorrhée primaire et secondaire, cycles irréguliers, puberté tardive, stérilité primaire, avortement à répétition) dans 23% des cas, Ciacci et al. (35) les avaient notés dans 33% des cas.

Dans une étude menée par Meloni et al. (44) une maladie coéliqua a été retrouvée chez 3,3% des patientes explorée pour stérilité.

La prédominance féminine conduit à envisager les conséquences de la maladie coéliqua sur la fertilité et sur la grossesse. Dans la série de Martibelli (45), il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades coéliquas non traités, risque qui disparaît après un an de régime sans gluten (45).

Le régime sans gluten permet, pendant la grossesse des femmes atteintes de maladie coéliqua, d'éviter le retard de croissance intra-utérin et de limiter l'hypotrophie à la naissance (46).

On note également une fréquence augmentée des aménorrhées et même de stérilité (44).

Aucune étude n'a mis en évidence de risque de malformations néonatales.

L'appareil génital masculin est également concerné avec une plus grande stérilité chez les hommes suivis pour une maladie cœliaque (47). Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale (47). Dans notre étude, un cas d'aménorrhée secondaire et un autre cas présentant des avortements à répétition ont été retrouvés.

Dans la série du CHU de Rabat, on note une fréquence de 10% d'aménorrhée et 3,5% de stérilité(6).

f. Signes neuro- psychiques :

Des manifestations neurologiques isolées peuvent rarement être révélatrices de la maladie cœliaque (48). Le plus souvent, les manifestations neuro- psychiques sont associées à d'autres manifestations digestives ou extra- digestives.

Selon Banerji et al. (49), 37,5% des patients présentant une maladie cœliaque souffriraient de complications neurologiques. Selon Fernandez (23), cela ne concernerait que 5% des patients. Selon Bouhnik et al. (42), cela toucherait 5 à 8% des patients.

Le système nerveux peut être touché à tous les niveaux.

a. Les neuropathies périphériques :

Les neuropathies périphériques propres à la maladie cœliaque se distinguent des neuropathies carencielles (dénutrition, alcoolisme chronique...) par leur topographie et leur fréquente résistance au régime sans gluten.

Il peut s'agir de fatigue musculaire, de troubles sensitifs, d'ataxie (50) mais aussi de neuropathie périphérique (51) touchant plus souvent les jambes que les bras.

b. L'atteinte neurologique centrale :

L'atteinte neurologique centrale est le plus souvent bilatérale, symétrique, avec par ordre de fréquence décroissant, les syndromes cérébelleux, cordonaux

postérieurs et corticaux et accident vasculaire cérébral. L'évolution peut aller jusque vers une démence terminale (42).

Plusieurs études ont suggéré une association entre la maladie cœliaque et l'épilepsie. Une forte prévalence de l'épilepsie (3,5% - 5,5M) à été rapportée chez des patients cœliaques par rapport aux témoins. D'autre part, une prévalence plus élevée de maladie cœliaque (0,8% - 2,5%) a été retrouvée chez les patients épileptiques par rapport à la population générale (52).

Le plus souvent, la symptomatologie consiste en une amaurose transitoire.

Elles sont habituellement brèves mais des états de mal répétés sont possibles (53). Un syndrome plus spécifique associant l'épilepsie et des calcifications cérébrales bilatérales dans la maladie cœliaque été décrit pour la première fois par Visakorpi et al. (54) en 1970 et a été confirmée par la suite par plusieurs études. Toti et al. (55) ont conclu que le calcium (43%) et la silice (57%) étaient présents dans les lésions calcifiées. Ils ont suggéré que les calcifications de la maladie cœliaque étaient dues à la faible teneur en acide folique, mais cela reste controversé. Chez la plupart des patients, le régime sans gluten a permis un meilleur contrôle des crises et une réduction de médicaments antiépileptiques, mais pas la résolution des crises (52).

La prévalence de cœliaques souffrant de migraine est variable allant de 4,4% à 27,9% selon les séries (56,57). La moitié de ces patients ont vu leur migraine s'améliorer avec le régime sans gluten (57). Dans notre étude, ce trouble était présent chez un patient 1% des cas.

La migraine était présente chez 4 patients 2,4% des cas, dans l'étude effectuée au CHU de Rabat (6).

g. Retard staturo- pondéral :

Ce retard s'explique par l'évolution, depuis l'enfance, des troubles digestifs et du syndrome de malabsorption. Selon la littérature, le retard staturo- pondéral n'attire l'attention vers une maladie cœliaque qu'entre 2 à 11,6% des cas (31).

h. Œdèmes des membres inférieurs :

Ils sont liés à une baisse des protéines sériques. Cette hypoprotidémie est probablement due non seulement à la malabsorption mais aussi à une perte de protéine à travers la muqueuse lésée. Dans la série de Corazza et al. (9), les œdèmes des membres inférieurs étaient présents chez 27% des patients. Dans une étude tunisienne (14), cela concernait 10% des patients.

i. L'obésité : (58)

Classiquement, dans une maladie où il y a un trouble de l'absorption l'état clinique attendu est la malnutrition plutôt que l'obésité. La coexistence de l'obésité et de la maladie cœliaque est expliquée par une théorie de compensation. Selon cette théorie, les éléments nutritifs, qui ne peuvent pas être absorbés en raison de l'atrophie des villosités de l'intestin grêle proximal, sont pris dans l'organisme avec une plus grande absorption au niveau de l'intestin grêle distal et, par conséquent, ces patients ne perdent pas de poids (58).

Une surcharge pondérale ne doit pas faire récuser le diagnostic, puisqu'environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis ont une obésité. Des tests diagnostics doivent donc être proposés aux patients présentant des symptômes évocateurs de la maladie cœliaque, et ce quelque soit leur indice de masse corporelle (58).

j. Manifestations pulmonaires : (59)

Les affections respiratoires occupent une place intéressante non pas par leur fréquence qui reste faible, mais du fait qu'il s'agit d'associations mal élucidées, et surtout par leur intérêt à la fois diagnostic et thérapeutique.

En effet, l'association à certaines pneumopathies interstitielles comme la maladie du poumon de fermier, la maladie des éleveurs d'oiseaux et la bronchoalvéolite lymphocytaire ont été décrites depuis longtemps. De même que la coexistence de la maladie cœliaque et d'une sarcoïdose ou d'une hémosidérose pulmonaire idiopathique ont été rapportées.

k. Autisme : (52).

Des études ont montré des changements immuno-pathologiques dans la muqueuse intestinale des enfants autistes. Bien que ces modifications soient présentes dans la maladie cœliaque, une association directe entre la maladie cœliaque et l'autisme fait défaut.

Une comparaison de notre série avec la littérature et les autres séries du CHU du royaume est faite sur le tableau suivant :

Tableau 6 : les signes extra-digestifs dans la maladie cœliaque.

	Matuchansky	Modigliani	Fernandez	Elsurer	Barada	Gueddana	CHU Rabat	Notre étude
Références	(2)	(32)	(23)	(13)	(31)	(14)	(6)	
Amaigrissement	77%	75%	22%	50%	82%	85%	69%	35,4%
Anémie clinique	87%	50%	54%	-	-	65%	60,7%	77,4%
Signes ostéo-articulaires	26%	35%	13%	-	-	-	29,7%	-
Signes cutanéomuqueux	-	22%	-	11,6%	-	20%	16,6%	2,1%
Signes génitaux	-	-	-	-	-	10%	29,7%	2,1%
Retard staturo-pondéral	-	-	-	11,6%	7,7%	-	5,5%	-
Signes neuro-psychiques	-	-	5%	-	-	2,5%	15,2%	4,3%
Œdèmes des membres inférieurs	-	32%	-	-	-	10%	6,9%	-

IV. Etude paraclinique :

A. Bilan biologique de malabsorption :

Les différents examens biologiques visent à apprécier le retentissement général du syndrome de malabsorption et d'évaluer l'ampleur de la carence.

1) La Numération Formule Sanguine :

a) La lignée rouge :

La fréquence de l'anémie chez les patients présentant une maladie cœliaque de l'adulte d'environ 60% (60). Dans notre étude, l'anémie était présente au moment du diagnostic dans 87% des cas. Ce chiffre élevé pourrait être dû au fait que la majorité de nos patients avaient une forme patente de la maladie.

Elle est le plus souvent microcytaire hypochrome, de type ferriprive, liée à la carence martiale par malabsorption du fer et peut être le seul signe révélateur de la maladie (60). Dans notre étude, une anémie hypochrome microcytaire est retrouvée dans tous les cas.

Elle peut être macrocytaire, liée à une carence en folates ou plus rarement à une carence en vitamine B12 qui n'est observée que dans le cas d'une maladie étendue à l'iléon (60).

Elle peut être moins souvent dimorphe par une multi carence de facteurs hématopoïétiques. Elle est alors très évocatrice du diagnostic.

Dans la série faite au CHU de Rabat, ce signe était présent chez 82,5% des cas (6) et La biologie avait retrouvé une anémie hypochrome microcytaire dans 53% des cas dans la série du CHU de Fès.

On note une cohérence entre les résultats des trois CHU du royaume.

B. La sérologie :

L'exploration de la maladie cœliaque de l'aide de marqueurs sérologiques cherchant la présence d'anticorps dont l'association à la pathologie a été démontrée. Ces tests, permettant de mieux cibler les indications de biopsies et de suivre l'efficacité du régime, ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la maladie cœliaque proposés par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition en 1990 (68). Depuis, ils ont largement contribué à mettre la lumière sur les formes frustes et asymptomatiques de la maladie.

Ces anticorps sont essentiellement les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA, les anticorps anti-endomysium particulièrement d'isotype IgA, et plus récemment les anticorps anti-transglutaminase l'isotype IgA (18), pour cela, avant de pratiquer cette sérologie, un dosage des IgA doit être demandé pour éliminer un éventuel déficit en IgA associé à la maladie cœliaque qui nous donnerait des résultats faussement négatifs.

1. Les anticorps anti-réticuline :

Les anticorps anti-réticuline ont été parmi les premiers anticorps décrits dans la maladie cœliaque, au début des années 1970 (69). Recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins, leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre, puisqu'ils ne sont retrouvés au mieux que dans 40 à 60% seulement des cas de maladie cœliaque non traitée (70). Les performances de ce marqueur ne répondent donc pas aux exigences d'un test de dépistage, et ce test peut être maintenant abandonné.

2. Les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA :

Ils ont été mis en évidence par Berger dès 1958 (71) et sont décelables par différentes techniques. L'apparition de méthodes ELISA (Enzyme Linked immuno

Sorbent Assay) a permis de considérer la recherche de ces anticorps comme le test de première intention en cas de suspicion de maladie cœliaque, l'utilisation de gliadine purifiée permettant d'obtenir des résultats reproductibles. Ces dosages ont également permis d'ouvrir la voie au dépistage de la maladie dans les groupes à risque. Les résultats supérieurs à 10 unités arbitraires sont généralement considérés comme positifs (72).

Chez une vaste majorité de patients atteints d'intolérance au gluten, on trouve des taux élevés d'anticorps anti-gliadine dans les sécrétions intestinales, la salive et le sérum.

La recherche des IgG anti-gliadine est un test sensible mais peu spécifique ; des résultats faux-positifs ont été décrits dans de nombreuses pathologies, comme la mucoviscidose, les gastro-entérites infectieuses, l'intolérance aux protéines de lait de vache et les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (73), alors que la recherche des IgA est un test plus spécifique mais moins sensible (72). Le dosage unique des anticorps de type IgA produit inévitablement des faux négatifs chez des individus présentant un déficit en IgA. Le dosage des IgG est donc justifié pour ne pas passer à côté de la maladie cœliaque chez des patients (74).

Les IgA anti-gliadine se normalisent rapidement, en 2 à 6 mois après mise sous régime sans gluten, les IgG quant à elles, peuvent rester positives pendant une année. Les IgA constituent donc un test de choix pour contrôler l'observance du régime (75).

En cas de suspicion de maladie cœliaque, la sensibilité du dépistage est de 60 à 90% avec une spécificité de l'ordre de 80 à 100% lorsque les IgA et IgG sont détectés en parallèle. Cependant, leurs performances peuvent varier d'un laboratoire à l'autre du fait des différences méthodologiques.

La valeur prédictive positive des anticorps anti-gliadine type IgA est de 28 à 100%. La valeur prédictive négative des anticorps anti-gliadine type IgA est de 65 à 100%.

La valeur prédictive positive des anticorps anti-gliadine type IgG est de 20 à 95%. La valeur prédictive négative des anticorps anti-gliadine type IgG est de 41 à 88% (76).

Le recours aux anticorps anti-gliadine reste préconisé en cas de déficit en IgA (2 à 3% des cœliaques) et chez les patients de moins de 18 ans (77).

3. Les anticorps anti-endomysium :

Les anticorps anti-endomysium, décrits initialement par Chorzelski en 1983, avaient d'abord été associés à la dermatite herpétiforme (78), leur nom provenait de la partie conjonctivale des fibres musculaires lisses appelée endomysium. On les a ensuite retrouvés chez les patients atteints de maladie cœliaque, et l'auto-antigène contre lequel ils sont dirigés a récemment été mis en évidence, il s'agit de la transglutaminase tissulaire (79).

La plupart des études ont souligné l'extrême spécificité des anticorps anti-endomysium tout en notant une sensibilité légèrement inférieure à celle des anticorps anti-gliadine, ce manque de sensibilité pouvant être lié au mode de détection par immunofluorescence indirecte sur coupe d'œsophage de singe. Les anticorps anti-endomysium détectés sur le cordon ombilical humain ont une sensibilité équivalente et une spécificité supérieure à celle des anticorps anti-endomysium détectés sur œsophage de singe (80) et sont moins onéreux.

Les sérums donnant lieu à une fluorescence à une dilution supérieure ou égale à 1/5 sont généralement considérés comme positifs.

L'examen exige un personnel qualifié et des coupes de bonne qualité, ce qui le rend couteux et peu utilisable en routine à des fins de dépistage systématique. En

outre, la méthode d'immunofluorescence indirecte est en partie subjective et sa qualité peu fortement varier d'un laboratoire à l'autre (81).

Ils représentent cependant le marqueur le plus fiable pour la détection de la maladie cœliaque. En effet, la sensibilité de ce test est supérieure à 90% et sa spécificité est de 100% chez les adultes (72) malgré une remise en cause de la sensibilité en cas d'atrophie villositaire partielle, condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient ces anticorps à taux significatifs (82) et, d'autre part, dans les formes frustes ou asymptomatique de la maladie (83). Leur négativité ne permet pas d'exclure un diagnostic d'intolérance au gluten si les autres tests sérologiques sont positifs (84).

En outre, les anticorps anti-endomysium d'isotype IgA disparaissent généralement 3 à 12 mois après l'instauration du régime strict sans gluten et sont un bon marqueur des écarts importants ou répétitifs au régime, mais un mauvais marqueur des écarts discrets et rares (85).

La valeur prédictive positive des anticorps anti-endomysium type IgA est de 98 à 100%. La valeur prédictive négative des anticorps anti-endomysium type IgA est de 80 à 95% (76).

Dans notre série, le dosage des anticorps anti-endomysium a été effectué chez 18 patients. Il était positif chez 14 patients soit une sensibilité de 77,7 %, et négatif chez les 4 autres patients.

Dans l'étude effectuée au CHU de Fès, les sérologies étaient réalisées chez 45 patients (50% des cas) avec une positivité très variable : les anticorps anti-endomysium IgA étaient positifs dans 54% des cas(8).

Les anticorps anti-endomysium ont été dosés dans 102 cas (73,4%), ils étaient positifs dans 72 cas, soit une sensibilité de 70,6% dans la série réalisée au CHU de Rabat (6).

Très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des anticorps anti-endomysium d'isotype IgG. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA (86).

4. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire :

En 1997, Dieterich démontra que l'antigène endomysial était en fait la transglutaminase tissulaire (87), et présenta les premiers résultats obtenus avec un test sérologique par technique ELISA capable de mesurer des anticorps anti-transglutaminase chez les patients atteints de maladie cœliaque. Dès 1999, la plupart des kits ELISA pour le dosage des anticorps anti-transglutaminase ont fourni de bonnes corrélations avec le dosage des anticorps anti-endomysium (79).

Toutefois, des discordances sporadiques entre anticorps anti-transglutaminase et anticorps anti-endomysium ont été révélés régulièrement et ont amené à des recherches plus poussées sur la nature des anticorps anti-transglutaminase.

Dans la maladie cœliaque on rencontre au moins deux types d'anticorps dirigés contre les domaines 1 et 4 de la transglutaminase tissulaire. Le choix de l'antigène utilisé pour la préparation des plaques ELISA est donc crucial. La transglutaminase tissulaire d'origine animale (cobaye) a quant à elle été remplacée par la transglutaminase humaine purifiée ou recombinée, ce qui améliore la spécificité du test. Les titres supérieurs à 8 UI sont considérés comme positifs (88).

La technique ELISA présente l'avantage d'une réalisation facile à mettre en œuvre, permettant une automatisation des dosages, d'une quantification en unités arbitraires, et elle n'est pas sujette aux variations d'une lecture pouvant être subjective (17).

Les dosages des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgG a été décrit comme ayant une faible sensibilité (23%) (79) mais une bonne spécificité (89).

De nombreux essais réalisés ont souligné l'excellente sensibilité de ces tests, associés à une bonne corrélation avec la présence d'anticorps anti-endomysium (79,80). De ce fait, un certain nombre d'auteurs proposent, pour le dépistage de la maladie coéliquae, le dosage des anticorps anti-transglutaminase d'isotype IgA utilisant de la transglutaminase humaine en première intention, avec pour les résultats positifs, une vérification par la recherche des anticorps anti-endomysium d'isotype IgA (91,92). Ce protocole permettrait de cibler au mieux les indications de biopsie duodénojunale, acte qui reste incontournable pour le diagnostic définitif, mais dont les indications doivent être sérieusement pesées.

Dans notre étude, le dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire a été réalisé chez 13 patients. Il était positif dans 12 cas soit une sensibilité de 92,3%. Tandis que dans la série du CHU de Fès, les anticorps anti-transglutaminases étaient positifs dans 30% des cas(8).

Dans la série du CHU de Rabat, les anticorps anti-transglutaminase tissulaire n'ont été dosés que dans 6 cas (4,5%). Il était positif dans 4 cas, soit une sensibilité de 66,7% (6).

Tableau 7 : Sensibilité des différents auto-anticorps dans la maladie coéliquae (76).

	Anti-endomysium (IgA)	Anti-transglutaminase (IgA)	Anti-gliadine (IgA)	Anti-gliadine (IgG)
Sensibilité	75-98%	98,5%	53-100%	57-100%
Sensibilité (notre série)	77,7%	92,3%	76,6%	-

5. Les nouveaux marqueurs de la maladie cœliaque (93).

a. Les anticorps anti-gliadine déamidés :

Les nouveaux marqueurs de la maladie cœliaque sont des anticorps dirigés contre des peptides de gliadine (déamidés). Il a été récemment démontré que les sujets cœliaques synthétisent ces anticorps spécifiques. Les anticorps anti-gliadine déamidés restent très spécifiques pour l'identification des sujets avec intolérance au gluten, contrairement aux anticorps anti-gliadine total, que l'on retrouve chez les sujets sains ou avec d'autres pathologies de l'appareil digestif et ayant donc une spécificité réduite (94).

Ces anticorps de nouvelle génération ont des performances significativement améliorées par rapport aux anticorps anti-gliadine (Tab.8).

Tableau8 : Comparaison des performances entre les anticorps anti-gliadine et les anticorps anti-gliadine déamidés (93).

	Anti-gliadine IgA	Anti-gliadine IgG
Sensibilité	53 – 100%	57 – 100%
Spécificité	65 – 100%	42 – 98%

	Anti-gliadine déamidée IgA	Anti-gliadine déamidée IgG
Sensibilité	73 – 90%	92 – 98%
Spécificité	83 – 95%	84 – 100%

Par ailleurs, les anticorps anti-gliadine déamidés auraient une meilleure corrélation avec l'atrophie villositaire que les marqueurs classiques et seraient donc intéressants en suivi de l'efficacité du régime sans gluten. Ils seraient, de plus, très bien corrélés aux biopsies, donc il y aurait moins de nécessité à faire des biopsies (94), mais ils sont encore en cours d'évaluation dans des centres spécialisés (19).

b. Autres tests :

Des tests sérologiques salivaires (95) et d'autres réalisables au doigt basés sur la détection des transglutaminases sont également en cours d'évaluation (96).

Au terme de ce bilan sérologique, en l'absence de déficit en IgA, il est recommandé de doser les anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium. En cas de déficit en IgA, le recours aux anticorps anti-gliadine reste préconisé en attendant les nouveaux tests à sensibilité et spécificité plus importants (19).

C. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

1. La fibroscopie classique :

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la mise en évidence de lésions de l'intestin grêle proximal. La réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec des biopsies étagées du duodénum et du jéjunum est donc nécessaire. En plus, l'endoscopie permet d'évaluer l'intensité et l'étendue en longueur des lésions (97).

Selon Cosnes (98), il existerait une relation entre la sévérité des signes cliniques et biologiques et l'étendue en longueur des lésions.

Les signes endoscopiques évocateurs d'atrophie villositaire sont par ordre de fréquence décroissante :

- Une raréfaction des plis (49%) (99) ;
- Un aspect « en mosaïque » avec disparité du relief microvillositaire (41%) (99) ;

Dans notre série, une fibroscopie a été réalisée chez tous les patients l'aspect endoscopique le plus observé est la raréfaction des plis duodénaux notés chez 47 patients (50,5%). L'aspect « en mosaïque » duodénale est retrouvé chez 37 de nos patients (39,7%).

Chez 9 de nos patients soit 9,6% des cas, l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale était normal.

Dans la série du CHU de Fès, tous les patients avaient bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale qui était normale dans 61% des cas, elle montrait une raréfaction des plis duodénaux chez 17% des cas, et une gastrite antro fundique dans 5% des cas (8).

De même, les aspects endoscopiques retrouvés en rapport avec la maladie coéliqua, dans la série du CHU de Rabat, sont :

- Plissement et muqueuse duodénaux normaux dans 46,9% des cas.
- Raréfaction des plis duodénaux dans 26,9% des cas.
- Hypertrophie des plis duodénaux dans 10,3% des cas.
- Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans 6,2% des cas.
- Aspect craquelé ou en écaille dans 5,5% des cas.
- Duodénite ulcéralive dans 2,8% des cas.
- Sténose duodénale dans 1,4% des cas.

Tableau 9: Aspects de la muqueuse duodénale décrits à l'endoscopie.

Auteur	Pays	Aspect normal	Raréfaction des plis	Aspect en mosaïque
Cosnes (98)	France	-	49%	41%
Gueddana (14)	Tunisie	25%	67,5%	82,5%
CHU Rabat (6)	Maroc	49,9%	26,9%	11,7%
CHU Fès (8)	Maroc	61%	17%	-
Notre étude	Maroc	9,6%	50,5%	39,7%

La fibroscopie permet la réalisation de biopsies, il est actuellement recommandé de faire plusieurs biopsies (6 en moyenne) à des endroits différents de la muqueuse afin d'augmenter les chances de détection histologique. Par ailleurs, il est important que les biopsies soient prises de façon perpendiculaire à la surface de la muqueuse, chose qui permettra de bien orienter les biopsies et d'éviter les aléas de coupes tangentielles compromettant l'appréciation d'atrophie villositaire (24).

Les 2^{ème} ou 3^{ème} parties du duodénum sont généralement facilement accessibles lors d'une fibroscopie et constituent les endroits classiques des prélèvements biopsiques (24).

Les prélèvements doivent être immédiatement placés dans un pot contenant un fixateur généralement fourni par le laboratoire d'anatomopathologie. Il faut préférer le formol dilué et coloré au liquide de Bouin qui dénature les acides nucléiques.

2. L'endoscope zoom : (101).

L'endoscopie conventionnelle est limitée à la détection des changements morphologiques. L'endoscope « zoom » offre la possibilité de détecter très tôt les changements de la muqueuse, permettant d'obtenir un diagnostic en temps réel.

Dans une étude réalisée par Badreldin (102), l'endoscope zoom a été utilisé pour évaluer le degré d'atrophie villositaire, la technique s'est avérée avoir une valeur prédictive positive de 83% et une valeur prédictive négative de 77% pour détection de l'atrophie villositaire. Le grossissement optique ne permet que la visualisation de la morphologie des villosités. Elle ne permet ni l'analyse de la lymphocytose intra-épithéliale ni de l'hyperplasie des cryptes (respectivement Marsh 1 et 2).

L'endoscope « zoom » peut donc être utile dans les maladies cœliaques Marsh 3, où le diagnostic peut être conclu immédiatement, aussi, visualisant mieux le relief villositaire, il permet d'orienter les biopsies dans les autres cas.

D-Etude Anatomo-pathologique : (101)

L'étude histologique au cours de la maladie cœliaque de l'adulte est d'un grand intérêt, elle permet d'une part de poser le diagnostic d'atrophie villositaire qui est un critère obligatoire au diagnostic de la maladie et d'autre part, elle permet de suivre l'évolution sous régime sans gluten.

Après les techniques habituelles de déshydratation et d'inclusion (passage à l'alcool, xylène et paraffine), les fragments sont colorés à l'hématéine-éosine (coloration standard). Des colorations spéciales (en particulier PAS ou Giemsa) sont utilisées si la présence de parasites est suspectée. L'examen se fait au microscope optique (grossissement x 10, x 40, x 100).

Cet examen histologique apprécie l'état de la muqueuse, l'aspect du relief villositaire, la population cellulaire du revêtement et la densité lymphocytaire intra-épithéliale.

1. Aspect d'une muqueuse intestinale normale :

Une muqueuse intestinale se caractérise par des villosités longues et des cryptes profondes. Les villosités mesurent 300 à 500 μ et occupent les $\frac{3}{4}$ de la hauteur totale de la muqueuse. Les glandes sont tubuleuses et la population lymphocytaire peu dense. Le nombre des lymphocytes intra-épithéliaux est de 20 à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales. Ces lymphocytes intra-épithéliaux sont majoritairement CD8 +. Ils expriment à leur surface plusieurs molécules dont CD3+, CD2+ ou le TCR α β . A proximité d'un follicule lymphoïde, le relief villositaire est pauvre ou absent (103).

2. Diagnostic histologique de la maladie cœliaque :

Les lésions histologiques caractéristiques d'une maladie cœliaque non traitée sont :

a. L'atrophie villositaire totale ou subtotale avec des villosités rudimentaires ou absentes :

Elle représente le critère histologique majeur de la maladie cœliaque active. La quantification de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités et des cryptes.

Parmi les différentes classifications existant, la classification actuellement la plus utilisée est la classification de Marsh modifiée (104).

-Type 0 : muqueuse normale avec moins de 40 lymphocytes pour 100 cellules.

-Type 1 : architecture villositaire et cryptes normales associées à une augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale.

-Type 2 : il s'agit de l'hyperplasie cryptique et lymphocytose intra-épithéliale sans atrophie villositaire.

-Type 3 : ce type est caractéristique de la maladie cœliaque, associant lymphocytose intra-épithéliale hyperplasie cryptique et atrophie villositaire ; il est divisé en 3 groupes en fonction du degré d'atrophie villositaire (AV) :

* 3a : AV moyenne

* 3b : AV marquée

* 3c : AV totale.

-Type 4 : il s'agit d'une situation rare avec atrophie villositaire totale sans hyperplasie cryptique, sans lymphocytose intra-épithéliale.

La classification de Marche et Matuchansky, se base sur l'évaluation de 3 paramètres (99) :

- La hauteur des villosités (V)
- Le rapport cryptes / villosités (C/V)
- Le nombre de cellules caliciformes

Ainsi, elle classe l'atrophie villositaire en 5 grades anatomopathologiques :

-Grade I : correspond à une muqueuse normale : les villosités mesurent 350 à 500 μ , le rapport C/N = 0,27.

-Grade II : correspond à une atrophie villositaire modérée : la hauteur villositaire varie de 300 à 350 μ . Le nombre des cellules absorbantes s'abaisse.

-Grade III : est une atrophie partielle : la hauteur villositaire varie de 150 à 300 μ et le rapport C/V est de 0,27 à 1. Les cellules caliciformes tendent à augmenter. Il peut exister des altérations des cellules absorbantes.

-Grade IV : l'atrophie est subtotale : la villosité mesure de 50 à 150 μ et le rapport C/V est supérieur à 1. Les cellules absorbantes sont constamment anormales.

-Grade V : correspond à l'atrophie totale : la muqueuse est plate, les cellules caliciformes sont nombreuses et les cellules absorbantes sont aplaties. Le chorion est le siège d'un infiltrat lymphocytaire.

b. L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux : (106).

Il s'agit du premier et du plus sensible indice d'atteinte de la muqueuse par le gluten ; un nombre supérieur à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales est un marqueur de processus immunologique tel qu'une intolérance au gluten. La lymphocytose intra-épithéliale seule n'est pas absolument spécifique de maladie coéliquaue et peut être observée en cas de giardiase, d'allergies aux protéines du lait de vache, d'entéropathie auto-immune, de réaction du greffon contre l'hôte ou encore de sprue tropicale. Les lymphocytes intra-épithéliaux expriment le récepteur de l'antigène $\gamma \delta$ (TCR $\gamma \delta$) ; CD3 + CD8+.

c. L'altération de l'épithélium de surface : (106).

En cas d'atrophie villositaire totale, les cellules de la surface épithéliale sont cuboïdes, basophiles avec un cytoplasme vacuolisé. Les anthérocytes sont dédifférenciés, tassés les uns contre les autres. Les noyaux sont disposés irrégulièrement avec parfois une pseudo-stratification. On peut retrouver une diminution de la taille des anthérocytes dans les stades avancés de la maladie coéliquaue.

d. L'hyperplasie des cryptes de Lieberkühn.

Il s'agit de la première modification architecturale, induite par les facteurs de croissance tels que l'hépatocyte growth factor et le keratinocyte growth factor qui sont libérés par les cellules mésenchymateuses et par la lymphocytose intra-épithéliale. Les cryptes sont allongées et tortueuses, comportant plusieurs mitoses. La densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphes, comportant

essentiellement des plasmocytes, des lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles.

e. L'épaississement de la membrane basale sous-épithéliale :

Lorsqu'elle mesure plus de 10 μm , elle réalise un aspect de sprue collagène. Sa fréquence serait associée à une longue durée d'évolution de la maladie (106).

Ces altérations sont plus sévères au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle car c'est une partie qui est probablement exposée à une concentration plus élevée au gluten.

En dépit de changements prononcés de la muqueuse, de nombreux individus sont asymptomatiques et donc comme cas subcliniques ou silencieux. Ces lésions, bien que caractéristiques, ne suffisent pas pour le diagnostic de la maladie cœliaque car elles sont retrouvées aussi dans la lombiose sévère, l'ischémie chronique de l'intestin grêle, la sprue tropicale, les déficiences en immunoglobine et autres maladies auto-immunes et en cas rejet de greffons (107, 108).

D'autres lésions ont été décrites en association avec l'atrophie villositaire comme la gastrite lymphocytaire retrouvée chez 39% des malades cœliaques non traités (109).

Ainsi, la biopsie intestinale représente un élément clé dans le diagnostic de la maladie cœliaque. En effet, tous les auteurs sont unanimes sur le critère histologique de diagnostic de la maladie cœliaque qui est l'atrophie villositaire totale ou partielle associée à une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%.

3. Diagnostic différentiel :

Ce sont toutes les pathologies digestives entraînant une atrophie villositaire partielle ou totale associée ou non à un syndrome de malabsorption.

a. La sprue tropicale : (110).

Elle est liée à la pullulation microbienne de siège entérique. Elle s'observe dans les Antilles, l'Amérique centrale et du nord et en Inde. Elle touche les autochtones, les personnes vivant en zones d'endémie et les voyageurs.

Cliniquement, elle se manifeste par un début aigu semblable à celui de la diarrhée des voyageurs. En quelques semaines à quelques mois vont apparaître des signes cliniques et biologiques de malabsorption avec le plus souvent une anémie mégaloblastique par déficit en acide folique. L'examen histologique révèle une atrophie villositaire de degré variable, elle est totale dans 10% cas. Le nombre de lymphocytes intra-épithéliaux est augmenté de façon plus modérée et surtout plus focale qu'au cours de la maladie cœliaque (111).

Le traitement est à base d'acide folique et d'antibiotiques tels que les tétracyclines. Le régime sans gluten y est inefficace.

b. La maladie de Whipple : (110).

Il s'agit d'une infection due à la bactérie *Tropheryma whipplei* et au cours de laquelle l'atteinte digestive est le plus souvent prépondérante. Sur le plan intestinal, la maladie de Whipple entraîne souvent un syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire. Elle est caractérisée par une infiltration tissulaire de macrophages contenant des particules PAS positif.

Le seul traitement efficace est un traitement antibiotique à base de cyclines, pénicilline G, et streptomycine administrés pendant deux semaines relayés par le cotrimoxazole pendant un an.

Le régime sans gluten n'est pas efficace.

c. Maladie des chaînes lourdes ou lymphome méditerranéen :

Elle se définit par la présence dans le sérum d'une immunoglobuline A dépourvue de chaînes légères et constituée uniquement de chaînes lourdes. La

maladie atteint préférentiellement des sujets jeunes originaires du pourtour méditerranéen. La symptomatologie est faite d'une diarrhée chronique avec douleurs abdominales et altération de l'état général, soit d'un tableau d'allure tumorale pseudo-obstructif. Le diagnostic est apporté par les biopsies jéjunales qui montrent une atrophie villositaire avec atrophie cryptique qui n'existe pas dans la maladie cœliaque. Les plasmocytes qui envahissent le chorion sécrètent une protéine anormale mise en évidence par immunofluorescence. L'immunoélectrophorèse est indispensable pour détecter l'IgA anormal. L'évolution est grave avec le développement d'un lymphome non Hodgkinien de l'intestin ou des ganglions mésentériques (112).

d. Les maladies parasitaires : (113).

De nombreuses parasitoses sont responsables de diarrhées et même de syndrome de malabsorption. Celles qui entraînent réellement une atrophie villositaire sont rares. Il s'agit essentiellement de la lambliaose et de l'anguillulose. Leur diagnostic se fait par parasitologie des selles. Ces deux parasitoses répondent bien au traitement médical antiparasitaire.

e. La maladie de Crohn : (114).

La maladie de Crohn entre dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elle touche tout le tube digestif de façon discontinue avec prédominance pour l'iléon et le colon. Elle se caractérise sur le plan histologique par une atteinte transmurale avec une muqueuse normale en dehors de zones d'ulcérations. La sous-muqueuse est le siège d'un œdème et d'un granulome épithéloïde. Sur le plan évolutif, elle évolue par poussée dont la fréquence est imprévisible.

f. Atrophie villositaire et médicaments : (113).

De nombreux médicaments entraînent des effets secondaires sur le tube digestif et en particulier sur l'intestin grêle. C'est le cas des antimétabolites tels que le méthotrexate et la cytosine arabinosine qui engendrent une atrophie villositaire par leur rôle toxique direct sur la muqueuse digestive. Les laxatifs et les sels biliaires semblent être aussi une cause favorisant une rupture de la continuité cellulaire. L'alcool peut entraîner lui aussi des lésions de la muqueuse digestive.

E. Ostéodensitométrie :

Cet examen doit être réalisé une fois le diagnostic de maladie cœliaque confirmé à la recherche d'une ostéoporose ou une ostéopénie sévère présente chez plus de 20% des adultes non traités qui exposent à un risque fracturaire accru (18). Systématiquement réalisé au moment du diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte, il permettra d'apprécier la sévérité de cette déminéralisation au niveau vertébral et fémoral et d'adapter le traitement ostéo-calcique (109). Mc Farlane a montré que 47% des femmes et 50% des hommes suivis pour une maladie cœliaque, sous régime sans gluten, avaient une ostéoporose sévère définie par une minéralisation osseuse de -2 déviations standards par rapport à une population de même âge (116).

F. Prédisposition génétique : (117).

Il existe une prédisposition génétique liée au complexe HLA de classe II dans la maladie cœliaque. En effet, on note une forte prévalence de la maladie chez les apparentés au 1^{er} degré et une concordance de 70% entre jumeaux identiques. 80% des patients expriment la molécule DQ2 et 20% expriment la molécule DQ8. Il existe une association forte entre les gènes HLA DQ2 et DQ8, et la maladie

cœliaque, puisque 95% des patients sont soit HLA DQ2 positif soit HLA DQ8 positif contre 39,5% dans la population générale. Le typage des gènes de classe II est possible pour DQ2 et DQ8 et se révèlent être un test sensible mais peu spécifique. En effet, seuls 3% des individus de la population générale porteurs du gène DQ2 vont développer une maladie cœliaque. En revanche, la valeur prédictive négative des 2 tests combinés étant excellente, on peut éliminer une maladie cœliaque en l'absence d'HLA DQ2 ou DQ8 chez le patient (117).

G. Autres explorations :

1. Explorations fonctionnelles :

- Le test au D-xylose.
- Dosage de la stéatorrhée.
- Le test de Shilling.
- La clairance intestinale de l' α 1 antitrypsine.

L'intérêt de ces explorations fonctionnelles digestives est d'affirmer le syndrome de malabsorption. Actuellement, dans la maladie cœliaque, ces explorations sont inutiles car supplantées par l'histologie et la sérologie.

2. Radiologie :

a. Le transit du grêle : (118).

Le transit baryté du grêle ne montre aucun signe spécifique de la maladie cœliaque de l'adulte. Néanmoins il garde ses indications surtout pour mettre en évidence d'éventuelles complications telles que les sténoses tumorales ou ulcéreuses.

b. L'échographie : (34).

Elle est peu contributive car les plis sont d'épaisseur normale. Elle montre une dilatation des anses grêliques. Par contre, elle est extrêmement sensible pour détecter un épaissement digestif de transformation maligne.

c. L'entéroscanner : (119).

Son utilité réside dans la détection des complications liées à la maladie coeliaque. Il permet une bonne visualisation des signes de malabsorption tels que l'aspect de « grêle inversé » avec jéjunisation de l'iléon ou l'aspect d'atrophie villositaire totale, parfaitement corrélé au transit de grêle. Des cas d'invagination fonctionnelle décrits dans la maladie coeliaque sont bien visualisés sur l'entéroscanner.

De plus, il permet le diagnostic des complications intestinales telles que les transformations malignes (lymphome T, adénocarcinome), les lésions précancéreuses telles que les jéjuno-iléites ulcéreuses, ainsi que les complications extra-intestinales telles que la cavitation ganglionnaire ou l'atrophie splénique.

d. La TEP couplée au scanner (PET scan) : (120).

La TEP couplée au scanner semble une procédure très performante pour déceler une complication lymphomateuse dans la maladie coeliaque. Le scanner seul est moins performant car les anomalies de la maladie coeliaque et les complications lymphomateuses sont souvent similaires au niveau de la paroi intestinale comme au niveau des ganglions mésentériques.

3. La capsule endoscopique : (121).

La vidéo capsule endoscopique est une technique d'exploration du tube digestif, et particulièrement de l'intestin grêle, mise au point chez l'adulte depuis l'année 2001.

C'est une méthode d'investigation simple et complète de l'intestin grêle. La possibilité d'orienter la capsule, de réaliser des biopsies ou des gestes à visée thérapeutiques peut être aussi envisagée.

V. Le diagnostic positif :

Devant un tableau clinique de malabsorption associé à des perturbations biologiques carencielles, une maladie cœliaque est suspectée.

Le diagnostic positif de la maladie cœliaque repose essentiellement sur l'association de trois critères :

-Un critère histologique : une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux supérieure à 30% avec une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle proximal, associée à une hyperplasie des cryptes.

-Un critère sérologique : la présence d'anticorps sériques IgA anti-endomysium et/ou anti-transglutaminase en dehors d'un déficit en IgA.

-Un critère évolutif : l'amélioration clinique et surtout l'amélioration des lésions histologiques plus ou moins complètes après un an de régime (122).

L'effet du traitement sur l'atrophie ne pourra être jugé qu'à un an (1). En effet, la régression de l'atrophie villositaire survient après 6 à 12 mois de régime sans gluten, alors que l'amélioration clinique est plus rapide, en quelques jours à quelques semaines. Un test de réintroduction de gluten avec réapparition des lésions histologiques n'est plus nécessaire aujourd'hui pour affirmer le diagnostic, tant chez l'enfant que chez l'adulte (123).

VI. Les formes cliniques :

A. Forme classique : (124).

La forme classique associant des signes cliniques et biologiques de malabsorption du grêle concerne moins de 20% des patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte. Les signes comportent la triade diarrhée-douleurs abdominales-malabsorption.

Certaines anomalies biologiques sont des signes indirects de malabsorption :

- Anémie associée à une carence en fer, folates, vitamine B12,
- Carence en facteurs vitamino K-dépendants (II, VII et X),
- Hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc.

B. Formes atypiques ou pauci-symptomatiques : (124).

Elles représentent la majorité des patients diagnostiqués chez l'adulte, soit plus de 80% des cas.

Le diagnostic de maladie cœliaque peut être évoqué devant des symptômes digestifs mineurs ou des symptômes extra-digestifs.

1. Symptômes digestifs mineurs :

Des troubles minimes du transit, identiques à ceux observés au cours des troubles fonctionnels intestinaux, tels une diarrhée intermittente, des ballonnements ou des douleurs abdominales non spécifiques doivent faire rechercher une maladie cœliaque. Une authentique maladie cœliaque avec atrophie villositaire a été mise en évidence chez plus de 5% de sujets présentant les critères de ROME II ; caractérisant les troubles fonctionnels intestinaux. Une anémie isolée, le plus souvent par carence martiale (ou plus souvent par carence en folates ou en vitamine B12) est un des signes révélateurs le plus fréquent. Une augmentation inexplicée des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée ou une aphtose buccale

récidivante sont parfois les seuls signes de la maladie. Une surcharge pondérale ne doit pas faire récuser le diagnostic, puisqu'environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués aux Etats-Unis ont une obésité.

2. Symptômes extra-digestifs :

Des manifestations essentiellement extra-intestinales sont également fréquemment révélatrices de la maladie : déminéralisation osseuse inexplicée, arthralgies, troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie, cardiomyopathie dilatée idiopathique ou encore troubles de reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition).

C. Formes silencieuses : (17).

L'utilisation des marques sérologiques a permis d'identifier des formes silencieuses de maladie cœliaque jusqu'alors méconnues. Elles se définissent comme des maladies cliniquement asymptomatiques malgré une atrophie villositaire totale ou subtotale sur les biopsies duodénales.

Ces formes silencieuses ont été mises en évidence chez des sujets dits à risque de maladie cœliaque de l'adulte, notamment les parents du 1^{er} degré de maladie cœliaque, les diabétiques insulino-dépendants, les sujets suivis pour une thyroïdite d'Hashimoto. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la maladie et doivent donc bénéficier d'un régime sans gluten souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques.

D. Formes latentes : (17).

Leur définition reste controversée. Pour Ferguson et al., les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la maladie cœliaque, présentant une hyperlymphocytose intra-épithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique maladie cœliaque lors de l'exposition prolongée au gluten (16). Actuellement, l'évolution de l'hyperlymphocytose intra-épithéliale vers l'atrophie villositaire n'a pas été démontrée. L'évolution de ces formes latentes étant incertaine, l'introduction d'un régime sans gluten chez ces sujets reste discutée. En pratique, une surveillance endoscopique régulière est proposée tous les deux à trois ans.

E. Les formes associées :

1. Déficit en IgA et maladie cœliaque :

L'IgA joue un rôle clé dans l'immunité muqueuse et la présence d'un déficit en IgA sérique (<1,8mg/l) prédispose à la survenue de manifestations auto-immunes (125).

La prévalence de la maladie cœliaque parmi les patients ayant un déficit en IgA est de 15%. Chez ces patients, le dépistage de la maladie cœliaque par les IgA anti-endomysium ou les IgA anti-transglutaminase n'est pas possible en raison du faible taux circulant d'IgA. On recommande donc de doser les IgA chez tout patient suspect de maladie cœliaque à la recherche d'un déficit en IgA prédisposant à cette pathologie. S'il existe un déficit en IgA, il faut doser les IgG anti-endomysium et les IgG anti-transglutaminases (126).

Selon l'étude établie par Cataldo et al. (126), la prévalence d'un déficit en IgA chez les patients atteints de maladie cœliaque est de 2,6%.

2. Maladies auto-immunes associées :

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune puisqu'elle survient sur un terrain génétique prédisposant, qu'il existe un élément déclencheur exogène (le gluten) et que l'auto-antigène est connu (transglutaminase) (76).

L'association à d'autres maladies auto-immunes est fréquente notamment avec le diabète de type I, les thyroïdites auto-immunes, et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

D'autres maladies auto-immunes peuvent être associées : pelades, hépatites auto-immunes, maladie de Biermer, lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosite...

La coexistence de maladie cœliaque et de maladie auto-immune témoigne d'un terrain génétique prédisposant lié au groupage HLA. Les deux maladies peuvent influencer l'une sur l'autre, l'expression de l'une favorisant une poussée de l'autre.

a. Le diabète de type I :

L'association maladie cœliaque de l'adulte-diabète insulino-dépendant est fréquemment rapportée (127,34). Cette association est donc bien connue et a un double intérêt :

-pratique : car le régime sans gluten permet souvent un contrôle plus efficace de la glycémie.

-pathogénique : car ces deux maladies ont en commun le support génétique HLA B8 et JLA DR3.

Dans l'étude de Collin (128) intéressant 335 cas de maladie cœliaque comparée à une population appariée pour le sexe et l'âge, la prévalence du diabète de type I était plus élevée chez les malades cœliaques. En effet, le taux de diabète

insulino- dépendant était de 5,4% chez les malades cœliaques versus 1,5% dans la population générale.

Dans une étude maltaise réalisée par Ellul et al. (25), l'association diabète type I et maladie cœliaque était retrouvée dans 3,8% des cas. Dans une étude tunisienne réalisée par Gueddana (14), cette association était retrouvée dans 2,5% des cas. Dans notre étude, un diabète insulino- dépendant a été retrouvé chez 3,2% de nos malades.

Dans la série du CHU de Fès, 2,3% de cas de diabète de type I ont été retrouvés (8) et 2,1% de cas dans la série faite au CHU de Rabat (6).

b. Thyroïdites auto-immunes :

La maladie cœliaque de l'adulte est parfois associée à une dysthyroïdie (42,129). Ces maladies sont fréquemment associées aux antigènes HLA B8 et HLA DQ3 en comparaison avec la population générale (136), ce qui implique que cette association serait probablement d'origine auto-immune. Le régime sans gluten est parfois suffisant pour entraîner la guérison du trouble thyroïdien.

Dans une étude américaine réalisée par Counsell (136), la prévalence d'une affection thyroïdienne auto-immune dans une population de 107 malades cœliaques était évaluée à 14%. Dans une étude maltaise réalisée par Ellul (25), l'association maladie cœliaque - thyroïdite auto-immune était estimée à 9,2%. Dans notre série, 4,3% des patients présentaient une hypothyroïdie auto-immune.

La série effectuée au CHU de Fès a noté un cas de dysthyroïdie (8) et 4,2% des patients présentaient un goitre auto-immun dans la série faite au CHU de Rabat (6).

c. Syndrome de Gougerot- Sjögren

Ces deux maladies sont associées avec la présence du génotype HLA DQ2, c'est la raison pour laquelle elles peuvent survenir toutes les deux chez le même individu. Parmi les patients présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren, un

certain nombre présente des signes digestifs (nausées, vomissement, ballonnements) qui étaient attribués au syndrome de Gougerot-Sjögren, cependant, il a été mis en évidence l'existence de maladie cœliaque pauci-symptomatique chez ces patients pouvant rendre compte de ces symptômes.

Une étude hongroise (131), faite sur 111 patients adultes porteurs d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, retrouve chez 37% patients des syndromes intestinaux : anorexie nausées, diarrhée, carence martiale. Chez les 111 patients un dépistage sérologique de la maladie cœliaque avait été réalisé mettant en évidence 5 maladies cœliaques (4,5%). Dans l'étude de Colin (132), l'association d'un syndrome de Gougerot- Sjögren à la maladie cœliaque a été retrouvée dans 10% des cas. Dans l'étude de Pittman (133), le syndrome de Gougerot- Sjögren était associé à la maladie cœliaque dans 15% des cas.

3. Atteintes cutané -muqueuses associées à la maladie cœliaque :

Il existe des liens étroits entre la maladie cœliaque de l'adulte et la dermatite herpétiforme (42, 134). La prévalence de la maladie cœliaque de l'adulte au cours de la dermatite herpétiforme varie entre 70 et 100% des cas tandis qu'environ 2% des maladies cœliaques sont associées à la dermatite herpétiforme (135).

La dermatite herpétiforme a longtemps été considérée comme une dermatose associée à la maladie cœliaque, mais elle correspond en fait à une des traductions cliniques de l'entéropathie au gluten. En effet, les deux maladies surviennent sur le même terrain génétique, les lésions cutanées répondent au régime sans gluten et les souris NOD HLA DQ8 transgéniques, modèles d'entéropathie au gluten développent une dermatite herpétiforme. Il existe cependant des dermatites herpétiformes avec histologie duodénale normale, mais dans ces cas une lymphocytose intra-épithéliale peut être induite par une exposition au gluten et l'atrophie villositaire peut apparaître secondairement (136).

Sur le plan clinique, les lésions sont papulo- vésiculeuses, parfois bulleuses, très prurigineuses et de topographie très évocatrice : genoux coude, fesses, lombes et parfois cuir chevelu. La biopsie de la peau permet d'étayer le diagnostic en montrant en immunofluorescence directe des dépôts d'IgA granuleux dans les papilles dermiques, condition indispensable pour le diagnostic, et souvent, une infiltration du derme par des polynucléaires neutrophiles en peau péri-lésionnelle.

La prévalence de la dermatite herpétiforme dans la population générale était de 11.2 pour 100 000 habitants dans une étude américaine menée dans l'Utah(137).

10 à 15 % des parents de 1^{er} degré des patients ayant une dermatite herpétiforme ont soit une dermatite herpétiforme soit une maladie cœliaque. L'entéropathie associée est quasi-constante allant d'une lymphocytose intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale, cependant, la traduction clinique de l'entéropathie est inconstante puisque 60% des patients n'ont aucun symptôme digestif et 20% seulement présente un tableau de malabsorption. La sévérité de l'atteinte cutanée n'est pas corrélée au degré de l'atrophie, en revanche, la mise sous régime sans gluten améliore les signes cutanés(138).

Dans notre étude trois cas soit 3,2% de dermatite herpétiforme associé à la maladie cœliaque ont été retrouvés.

Dans l'étude faite au CHU de Rabat, un seul cas de dermatite herpétiforme associé à la maladie cœliaque a été retrouvé (6).

b. Autres maladies cutané-muqueuses associées à la maladie cœliaque : (43)

Diverses atteintes cutané-muqueuses ont été rapportées au cours de la maladie cœliaque de l'adulte en dehors des stigmates de carences en vitamines et oligo-éléments telles que :

- * Une hyperpigmentation cutanée, et parfois de la muqueuse buccale.

* Une alopécie, parfois à type de pelade retrouvée dans 1% des cas. La régression de l'alopécie sous régime sans gluten est inconstante(43). Dans notre étude ce signe a été retrouvé dans un cas soit 1%.

Dans la série du CHU de Rabat, deux cas soit 1,4% de cas étaient retrouvés (6).

*L'association à une aphtose buccale récurrente a été à l'origine de la dénomination de sprue non tropicale donnée à la maladie cœliaque. Les aphtes régressent sous régime sans gluten. Dans notre étude, un cas d'aphtose buccale a été retrouvé.

On note quatre cas d'aphtose buccale dans la série effectuée au CHU de Rabat (6).

4. atteinte hépatique associée à la maladie cœliaque :

Le diagnostic d'hépatopathie peut parfois précéder celui de maladie cœliaque de l'adulte. Le régime sans gluten semble peu ou pas influencer l'évolution de l'hépatopathie.

a.Les hépatites auto-immunes :

L'association de la maladie cœliaque aux hépatites auto-immunes est rapportée dans 0.6 à 0.8% des cas (65).

b. La cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante :

Il s'agit d'une association suggestive mais non établie. Ces lésions sont de nature probablement auto-immune. De nombreux malades atteints de ces affections ont des haplo type HLA communs à ceux trouvé au cours de la maladie cœliaque de l'adulte (2).

La prévalence de la cirrhose biliaire primitive au cours de la maladie cœliaque de l'adulte a été évaluée par kingham et al. (139) à 30% par contre, la maladie cœliaque était peu fréquente chez les porteurs de cirrhose biliaire primitive avec un

taux de 6%. Le diagnostic de l'hépatopathie précédait parfois celui de la maladie coéliquaue.

Dans la plupart des cas, le régime sans gluten était efficace sur les signes digestifs, mais il n'influençait pas ou peu l'évolution de l'hépatopathie (42).

c. Le syndrome de Budd-Chiari : (140).

Cette association a été rencontrée exclusivement chez des sujets d'origine nord-africaine.

Certaines hypothèses pathogéniques ont été avancées :

*L'hyperplaquettose fréquemment rencontrée au cours de la maladie coéliquaue pourrait engendrer des thromboses des veines sus-hépatiques.

*Un déficit en antithrombine III a été aussi proposé pour expliquer la thrombose.

d. L'hypertension portale idiopathique :

L'hypertension portale idiopathique (HPI) est une entité rare associant une hypertension portale, une splénomégalie, en l'absence de lésions hépatiques histologiques ou d'obstruction des veines extra- ou intra-hépatiques (141).

Le mécanisme physio pathogénique de cette association n'est pas clair. L'apport du régime sans gluten sur l'hypertension portale idiopathique reste à évaluer.

5. les atteintes digestives associées à la maladie coéliquaue:

a. la gastrite lymphocytaire :

Il s'agit d'une entité histologique caractérisée par une lymphocytose intra-épithéliale de la muqueuse gastrique supérieure à 25% (142). Elle se présente endoscopiquement sous forme de gros plis nodulaires avec des érosions aphtoïdes (2). Un certain nombre de malade ayant une gastrite lymphocytaire sont infectés par

Helicobacter Pylori, mais la présence de ce germe chez les malades cœliaque n'augmente pas le risque de gastrite lymphocytaire (142).

La cause essentielle de l'infiltration lymphocytaire n'est pas encore connue (142). La prévalence de la gastrite lymphocytaire au cours de la maladie cœliaque de l'adulte est variable : 45% dans la série de Wolber et al.(143), 36% dans la série de De Giacomo et al]138[et 10% dans la série de Feeley et al(142) .

b. la colite lymphocytaire :

Il s'agit d'un état inflammatoire non spécifique chronique du colon, caractérisé par un nombre important de lymphocytes présents dans l'épithélium colique, mais sans aucune modification de l'aspect endoscopique ni radiologique du colon. Le critère diagnostique fondamental est l'augmentation de nombre des lymphocytes intra-épithéliaux dans l'épithélium de surface au delà de 24%. Les anomalies atteignent à des degrés divers tout le colon. L'absence d'anomalie histologique rectale n'est pas exceptionnelle et ne doit pas faire éliminer le diagnostic (145).

Cette affection a été décrite en association avec la maladie cœliaque de l'adulte mais il est actuellement impossible de dire s'il existe un rapport pathogénique réel ou si cette association est purement fortuite (146).

La colite lymphocytaire à été décrite par Matuchansky chez 20% des sujets adultes atteints de maladie cœliaque non traitée (2).

L'effet du régime sans gluten, difficile à évaluer dans cette affection à symptomatologie fluctuante, semblait cependant inconstant (147).

c. la maladie de Crohn :

L'association de la maladie cœliaque aux maladies inflammatoires chroniques intestinales est rare et le 1^{er} cas d'association maladie cœliaque maladie de Crohn a été rapporté en 1967 (148). Plusieurs études récemment publiées ont rapporté une

augmentation de la prévalence de la maladie de Crohn chez les patients atteints de maladie coéliquaue (150-149).

Cette prévalence devient 5 à 10 fois plus fréquente que dans la population générale (151).

D'autres études en provenance du Danemark et de la Suède (153-152) suggèrent que non seulement il existe une association entre maladie de Crohn et maladie coéliquaue, mais quand elles se produisent ensemble, le risque de complications parfois mortelles augmente. Le diagnostic de maladie coéliquaue peut être en effet difficile, particulièrement chez un patient déjà atteint de maladie de Crohn, en fait, les deux maladies ont souvent des symptômes en commun tels que la diarrhée, l'amaigrissement et les douleurs abdominales. L'existence de lésions ano-périnéales peut faire évoquer le diagnostic.

Les liens étiopathogéniques entre les deux maladies restent encore mal connus mais plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer une telle association :

*La rareté des cas similaires rapportés dans la littérature peut plaider en faveur d'une association fortuite.

*Le rôle d'une stimulation antigénique au niveau de la muqueuse intestinale et les phénomènes immunologiques semblent être primordiaux pour les lésions histologiques observées au cours de ces deux maladies. Il est donc possible que le conflit immunologique observé au cours de la maladie de Crohn (154).

L'association maladie coéliquaue – maladie de Crohn est possible quoique rare mais doit être suspectée en cas de symptômes évocateurs ou de résistance thérapeutique à l'une de ces deux affections.

Dans notre série aucun cas n'a été noté. Dans la série effectuée au CHU de Fès, quatre cas ont été retrouvés soit 4,7% (8).

6. La sarcoïdose associée à la maladie cœliaque : (155)

Une revue exhaustive de la littérature retrouve 48 cas d'association maladie cœliaque et sarcoïdose nettement individualisées à ce jour.

Une étude cas-témoin a démontré que la maladie cœliaque était associée à un risque de développer une sarcoïdose plus important que chez le groupe témoin. Plus récemment, l'étude d'une large cohorte de patients cœliaques confirmait cette prédisposition par rapport à la population générale avec un ratio de morbidité de 36.8. La revue de la littérature ne révèle pas de localisation préférentielle de la sarcoïdose dans le cas d'une association à une maladie cœliaque. L'atteinte pulmonaire semble être la plus fréquente mais de rares cas de granulome sarcoïdosique cutané ou d'atteinte gastrique sarcoïdosique ont été décrits.

Au cours de la maladie cœliaque, les événements immunologiques au niveau de la muqueuse gastro-intestinale pourraient jouer un rôle pathogénique dans le développement de la sarcoïdose.

La mise en évidence d'un système immunitaire muqueux commun chez l'homme ainsi que la démonstration que l'antigène dans la sarcoïdose pourrait atteindre les poumons via la circulation sanguine plutôt que par les voies aériennes viennent conforter cette hypothèse. Par conséquent, le gluten pourrait avoir un rôle étiologique spécifique dans une proportion de patients sarcoïdosiques et le régime sans gluten pourrait avoir une valeur thérapeutique chez ce groupe.

F. les formes compliquées :

1. complications malignes :

Les complications néoplasiques de la maladie cœliaque sont connues depuis longtemps mais s'avèrent être moins fréquentes que ce qui avait été mis en évidence dans les années précédentes. Cela est en partie dû au fait que le nombre de

maladies cœliaques silencieuses ou pauci-symptomatiques dépistées augmente mais que le nombre de cancers associés reste stable (156).

La prévalence des lésions malignes au cours de la maladie cœliaque de l'adulte non traitée est d'environ 10%. La mortalité par atteinte néoplasique d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale. Les critères de ce sur-risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non-observance du régime sans gluten et la sévérité du syndrome de malabsorption (156).

Le lymphome non Hodgkinien de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue mais il existe d'autres néoplasies viscérales associées à la maladie cœliaque (157).

a. Le lymphome non hodgkinien :

D'après une étude cas témoins réalisée en Italie entre 1996 et 1999 sur 653 patients atteints d'un lymphome non Hodgkinien, le risque relatif de développer un lymphome non Hodgkinien chez les patients cœliaques était de 3.1 avec un risque relatif de 16.9 pour un lymphome du grêle et de 19.2 pour un lymphome T (158). Il s'agit d'un lymphome du grêle survenant chez l'adulte avec un pic de fréquence autour de 60 ans. C'est un sous-type rare de lymphome non hodgkinien puisqu'il représente 35% des lymphomes du grêle. Il survient soit après plusieurs années d'évolution de la maladie cœliaque avec initialement une bonne réponse au régime sans gluten ; soit concomitamment à la maladie cœliaque. Son taux d'incidence est de 0.5 à 1 nouveau cas par million d'habitants par an en occident. Il s'agit d'une prolifération monoclonale T dérivant des lymphocytes intra-épithéliaux à partir de mutations du TCR α/β . Le phénotype de ce lymphome est CD3+, CD4-, CD8-, CD103+. Parfois il complique une sprue réfractaire. Il se développe généralement dans le duodénum mais on peut aussi le retrouver dans l'iléon, les ganglions mésentériques, l'estomac ou le colon. Souvent il est disséminé au diagnostic avec

des affinités extra-digestives : hépatiques, spléniques, cérébrales, thyroïdiennes et cutanées. La présentation clinique est souvent celle d'un syndrome de malabsorption avec adénopathies diffuses, altération de l'état général et masse abdominale compressive. Le pronostic de ce lymphome est péjoratif avec une survie à 30 mois de 13% (159).

Sur le plan immunologique, une étude écossaise a mis en évidence une relation entre le groupage HLA de classe II et le risque de développer un lymphome T associé aux entéropathies. Les sujets de génotype DRB1*03.04 hétérozygotes (en plus de HLA DQ2, DQ8) sont plus à risque que les autres de développer un lymphome T associé aux entéropathies (RR = 32.9, $p < 0.000001$) (160).

b. L'adénocarcinome du grêle :

Une étude anglaise (161) sur la prévalence des tumeurs de l'intestin grêle dans la population générale, réalisée entre 1998 et 2000, a permis de collecter des données sur 395 patients atteints de tumeurs de l'intestin grêle. 175 patients avaient un adénocarcinome, 107 un lymphome et 79 une tumeur carcinoïde. 13% des adénocarcinomes et 39% des lymphomes étaient associés à une maladie cœliaque. L'atteinte proximale était plus fréquente pour les deux types de tumeurs en présence de maladie cœliaque plutôt qu'en absence de maladie cœliaque. 55% des adénocarcinomes et 48% des lymphomes avaient une présentation aiguë avec occlusion ou perforation. Les autres signes d'appel étaient des douleurs abdominales, une altération de l'état général ou une masse abdominale.

c. Autres néoplasies :

Les autres néoplasies les plus fréquentes au cours de la maladie cœliaque de l'adulte sont les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx et de l'œsophage, ainsi que les adénocarcinomes du sein et du testicule. L'institution d'un régime sans

gluten strict et définitif paraît réduire significativement le risque de survenue de telles lésions (157) .

Green (181) à retrouve dans son étude transversale sur 1138 patients, 7 complications néoplasiques soit 0.6%, l'âge moyen de ses patients était de 54 ans. Le diagnostic de la néoplasie était contemporain à celui de la maladie cœliaque chez 2 patients (dans notre étude cela concernait un seul patient). Chez les autres, le délai moyen entre le diagnostic de la maladie cœliaque et de la néoplasie était de 14.3 ans.

2. l'hyposplénisme :

Le terme d'hyposplénisme regroupe les anomalies de la fonction splénique liées à l'atrophie de cet organe (42). Il est reconnu par la présence sur le frotti sanguin de corps de Howell-Jolly mais aussi des acanthocytes, les plaquettes géantes et des cellules cibles. Un tel aspect sur le frottis sanguin, observé lors d'un examen de routine doit faire rechercher en 1^{er} lieu une maladie cœliaque cliniquement latente. Cet hyposplénisme est retrouvé dans 30% des cas de maladie cœliaque de l'adulte (70).

L'hyposplénisme, cause d'infection graves, parfois fulminantes et mortelles, est significativement associé à la présence d'auto-anticorps de la maladie cœliaque (59% des cas), il s'associe dans 22% des cas à une maladie auto-immune patente (162). Comme les anticorps, l'hyposplénisme peut régresser sous régime sans gluten (42).

3. Cavitation ganglionnaire mésentérique : (163)

Elle constitue une complication de cause inconnue et de pronostic péjoratif de la maladie cœliaque de l'adulte. Il s'agit d'adénopathies mésentériques qui augmentent de volume et qui contiennent une nécrose liquidienne sans caractères

spécifiques avec une raréfaction du tissu lymphoïde, remplacé par un matériel lipoprotéique en rétention.

Sur le plan clinique, elle se manifeste par une masse abdominale ou par un tableau occlusif et peut constituer un mode de découverte de la maladie cœliaque. Elle peut aussi être associée à un hyposplénisme. La raréfaction du tissu lymphoïde associé à cet hyposplénisme justifie le mauvais pronostic par les anomalies fonctionnelles sévères du système immunitaire digestif. De plus, elle est associée, le plus souvent, à une résistance au régime sans gluten.

4. Les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales : (164)

Segmentaires ou étendues, elles sont une complication possible de l'intolérance au gluten avéré et une cause classique de résistance au régime sans gluten ; elles évoluent souvent vers la sténose ou la perforation. Leur traitement repose sur une corticothérapie associée à une nutrition parentérale voire une résection chirurgicale si les lésions sont suffisamment localisées.

5. La sprue réfractaire : (19)

La sprue réfractaire correspond à une maladie cœliaque primitivement ou secondairement résistante au régime sans gluten. Il s'agit d'un type I lorsqu'il n'existe pas d'anomalie phénotypique des lymphocytes intra-épithéliaux, ou d'un type II lorsque les lymphocytes intra-épithéliaux sont de phénotype anormal avec une expression intracellulaire de CD3 et l'absence d'expression en surface du récepteur T et des molécules CD3, CD8 ou CD4. Alors que le pronostic du type I avoisine celui des maladies cœliaques non compliquées, le pronostic de la sprue réfractaire de type II est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie à 5 ans de 40 à 50%.

Le traitement de la sprue réfractaire n'est pas codifié et repose en pratique sur la corticothérapie prolongée, l'utilisation d'immunosuppresseurs et plus récemment

sur l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les sprues réfractaires de type II. Cette dernière, caractérisée par une prolifération clonale de petits lymphocytes anormaux, est considérée comme un lymphome intra-épithélial de bas grade et constitue une forme de passage entre maladie cœliaque et lymphome T invasif.

6. Complications ostéoporotiques :

La principale complication carencielle survenant au cours de la maladie cœliaque consiste en une diminution de la masse osseuse, d'autant plus sévère que le diagnostic est évoqué tardivement (165). Elle peut être présente en l'absence de tout autre symptôme et doit faire l'objet d'un dépistage systématique lors de la découverte d'une intolérance au gluten.

Ce risque ostéoporotique est lié à une malabsorption de calcium et de vitamine D alimentaires causées par l'atrophie villositaire et à une augmentation réactionnelle de la sécrétion de parathormone qui accélère ce phénomène osseux (166). Le régime sans gluten est d'autant plus efficace sur l'amélioration de la densitomètre osseuse, qu'il est instauré tôt, la reminéralisation osseuse est d'autant plus difficile quand l'intolérance au gluten a évolué à bas bruit sur une longue période (167).

La prévalence du risque fracturaire du squelette périphérique des patients cœliaques est par ailleurs plus importante par rapport à une population témoin et est influencée par leur âge au moment du diagnostic et de l'observance ou non du régime (168).

7. Le syndrome de Plummer-vinson :

Décrit dans les années 1910, le syndrome de Plummer-vinson, aussi nommé syndrome de Kelly-Paterson, est une maladie rare, touchant surtout les femmes vers la quarantaine. Ce syndrome semble très rare, sa fréquence exacte dans la

population reste indéterminée. La carence en fer semble être la cause majeure de ce syndrome.

Il associe les signes suivants : anémie ferriprive, dysphagie et présence de lésions buccales. La dysphagie est due à la présence de membranes œsophagiennes.

Le vrai risque de ce syndrome est son association avec un cancer de la partie supérieure de l'œsophage.

Le traitement est basé sur la supplémentation en fer et sur la dilatation œsophagienne en cas d'obstruction. Une surveillance régulière doit être assurée en raison du risque de développement d'un carcinome de l'œsophage ou du pharynx (169) .

Le syndrome de Plummer-vinson (ou de Kelly-Paterson) associé à une maladie cœliaque responsable de la carence martiale, a été rarement rapportée. Il précède alors parfois de plusieurs années, le diagnostic de maladie cœliaque (170).

Sur 130 patients suivi au service de Médecine C pour un syndrome de Kelly-Paterson, 4 présentaient une association à la maladie cœliaque soit une prévalence de 3.1% et la prévalence du syndrome de Kelly-Paterson dans la maladie cœliaque est de 2.8%.

VII. Traitement de la maladie cœliaque de l'adulte :

A. Le régime sans gluten (RSG)

L'exclusion définitive du gluten est la base du traitement de la maladie cœliaque de l'adulte.

L'objectif du régime sans gluten chez le cœliaque adulte est double (171) :

- corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie
- diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui de lymphome de l'intestin grêle, quoi que l'effet du RSG sur les différentes complications et associations est variable (Tab.7).

Le principe du régime sans gluten repose sur la suppression de tous les aliments contenant l'une et/ou l'autre des 3 céréales toxiques (blé, seigle, et orge) et leur substitution éventuelle par l'autre céréale, en particulier le riz et le maïs. La bonne tolérance de l'avoine est aujourd'hui suggérée chez l'adulte cœliaque : l'ingestion de quantités modérées (environ 50 g/j) n'entraîne pas, au bout de 5 ans, d'aggravation clinique ni histologique chez des adultes en rémission sous un régime par ailleurs strict (172).

En théorie, le régime sans gluten paraît simple, mais, en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades, les diététiciens et les médecins. Le gluten est en effet présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires. Leur suppression rend très difficile le suivi du régime, notamment par la perte de convivialité, voire l'exclusion sociale que ces règles diététiques peuvent entraîner mais aussi par le surcoût des produits de substitution.

Si la présence de gluten est connue comme évidente des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux produits agro-alimentaire (en particulier les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses

sauces) peuvent aussi en contenir : la présence de gluten ajouté pour les raisons de texture ou de stabilité, n'y est pas nécessairement signalée (173). Le cœliaque doit apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter ou y suspecter des traces de gluten tout comme le médecin doit connaître la présence ou non de gluten dans les excipients des médicaments qu'il prescrit (171).

L'adhésion aux associations de malades cœliaques mérite d'être encouragée, à la fois pour leur permettre de mieux connaître la maladie, et pour leur faciliter le suivi du régime (99). Au Maroc, « l'association marocaine des intolérants au gluten » a été fondée en 2005 à Meknès avec pour mission l'éducation des patients pour les aider et les assister.

Tableau10 : Effet de régime sans gluten sur les manifestations associées de la maladie cœliaque.

Atteintes associées	Effets du régime sans gluten
L'ostéopénie	Normalisation dans 76% des cas
Alopécie	Peu d'efficacité du régime
Dermatite herpétiforme	Régression des lésions cutanées
Aphthose buccale	Régression des lésions
Neuropathie périphérique	Résistance
Migraine	Disparition dans 50% des cas
Epilepsie	Régression des manifestations
Syndrome dépressif	Amélioration des symptômes
Cytolyse	Normalisation dans 90% des cas
Diabète de type I	Contrôle efficace de la glycémie
Dysthyroïdies auto-immunes	Guérison des troubles possible
Hépatite auto-immune	Régime sans gluten peu efficace
Cirrhose biliaire primitive	Régime sans gluten peu efficace
Stéato-hépatite	Régression des lésions
Troubles hynéco-obstétricaux	Amélioration des manifestations
Retard staturo-pondéral	Peu efficace chez l'adulte

B. Autres mesures thérapeutiques :

1. Vitaminothérapie et oligo-éléments : (32)

Une supplémentation en fer, acide folique, vitamine D, vitamine B12, Vitamine K, calcium, potassium ou magnésium selon les cas, a pour but de corriger les carences observées quand la muqueuse lésée ne permet pas l'absorption adéquate des nutriments.

Ces vitamines et ces oligo-éléments ne peuvent être administrés au début de la maladie que par voie parentérale. La voie orale est admise 6 mois au moins après le début d'un bon régime sans gluten.

Les formes comportant une forte diarrhée hydro-électrolytique nécessitent une réhydratation avec correction des troubles ioniques, notamment l'hypokaliémie.

2. Alimentation parentérale :

Une alimentation parentérale peut être prescrite dans les formes sévères et cachéctisantes, elle permet alors une amélioration rapide de l'état général avec correction des troubles hydro-électrolytiques et une mise au repos de l'intestin ainsi qu'une reprise d'un transit normal. De plus, ce type d'alimentation permet d'éliminer de façon certaine l'ingestion de gluten et de tout autre allergène. L'alimentation parentérale sera progressivement relayée par le régime sans gluten en 4 à 6 semaines. (32).

3. Corticothérapie-immunosuppresseur chimiothérapie(174) :

La reconnaissance du rôle des corticoïdes dans les phénomènes immunitaires permet de préciser la place du traitement dans la maladie cœliaque qui est déterminée par une réaction immunitaire, on peut avoir recours à la corticothérapie systémique ou au Budésonide à action locale.

L'action immunosuppressive des corticoïdes altère quantitativement la réaction lymphocytaire et qualitativement l'immunité à médiation cellulaire. La

corticothérapie est donc d'une efficacité reconnue dans la maladie coéliquaue. Elle est réservée aux formes graves et réfractaires, mais elle doit être associée au régime sans gluten.

Dans les formes réfractaires, la ciclosporine a été essayée. Wahab et al. (175) ont montré que la ciclosporine à dose thérapeutique avait entraîné une amélioration des lésions histologique dans 61% des cas et une normalisation de celles-ci dans 31% des cas.

Certaines malades atteints de sprue réfractaire vraie répondent donc au moins partiellement et transitoirement à une corticothérapie ou à un traitement immunosuppresseur (azathioprine, ciclosporine).

4. Autres :

Une antibiothérapie de courte durée peut s'avérer bénéfique chez les patients qui présentent une pullulation microbienne secondaire au ralentissement du transit intestinal, fréquent chez les patients qui souffrent de stéatorrhée. Chez certains patients, des enzymes pancréatiques devront être administrées pour traiter une insuffisance pancréatique exocrine associée (1).

C. Perspectives : un futur sans régime ? (176)

Les contraintes imposées par le régime sans gluten sont à l'origine d'une compliance insuffisante chez de nombreux patients qui souhaiteraient une alternative. Les études pathogéniques suggèrent de nombreuses cibles potentielles. Une question difficile est l'efficacité et la sûreté des traitements alternatifs possibles face à une maladie généralement bénigne au prix d'un traitement certes astreignant mais efficace et sûr.

1. Approches préventives : (176)

Une première approche, au cœur de travaux menés par un consortium européen, concerne la prévention possible de la maladie cœliaque chez les enfants à risque.

Cette possibilité a été suggérée par les études épidémiologiques réalisées en Suède depuis la fin des années 1980. Une multiplication par quatre de l'incidence de la maladie cœliaque chez les nourrissons a en effet été observée dans ce pays entre 1985 et 1987, coïncidant avec une introduction du gluten retardée après 6 mois et une augmentation par deux de la quantité introduite. L'incidence a diminué à partir de 1995, alors que la proportion des enfants allaités après 6 mois augmentait (76% vs 54%), que les apports en gluten chez le nourrisson étaient réduits et introduits entre 4 et 6 mois de préférence sous allaitement maternel. Le rôle protecteur de l'allaitement maternel sur le développement de la tolérance orale et la prévention de l'allergie est une hypothèse en vogue, confortée par une étude récente dans un modèle murin. Dans ce modèle, l'exposition de mères allaitantes à un aérosol d'ovalbumine protégeait les souriceaux de l'induction ultérieure d'asthme, un effet attribué au passage dans le lait de l'antigène et au TGF- β présent dans le lait, cette combinaison se révélant capable d'induire des lymphocytes T régulateurs chez le souriceau. Ce modèle de prévention de l'allergie peut-il s'appliquer à une maladie impliquant des mécanismes immunologiques distincts plus proches de l'auto-immunité? Cette hypothèse est à montrer mais il faut noter que les lymphocytes T régulateurs ont la capacité de contrôler les deux types de réaction immunitaire.

L'étude européenne en cours tente de conforter cet effet protecteur dans une cohorte d'enfants à risque. Une autre démarche préventive pourrait être envisagée si le rôle déclenchant d'infections répétées du nourrisson par le rota virus était

confirmé. Il est cependant nécessaire de vérifier que la vaccination anti-rota virus n'est pas elle-même un facteur déclenchant de la maladie cœliaque.

D'autres ont suggéré une prévention basée sur le développement de nouveaux blés qui contiendraient moins de motifs stimulant le système immunitaire des sujets à risque.

Cependant, la très grande redondance des épitopes T dans les gliadines et gluténines et la complexité de la génétique du blé apparaissent des obstacles majeurs à cette stratégie. L'intérêt d'un retour à certaines espèces ancestrales de blé moins toxique a été récemment suggéré, stratégie qui pourrait être complétée par l'utilisation de Small interfering RNA (SiRNA) pour bloquer l'expression de gènes codant pour les protéines les plus immunogènes. Néanmoins, il est vraisemblable que le rendement des récoltes et la qualité de la panification puissent être sérieusement affectés et la faisabilité de cette stratégie qui impliquerait en outre la réalisation d'organismes génétiquement modifiés reste actuellement difficile à évaluer.

2. Nouvelles thérapeutiques :

Des analogues peptidiques se liant de façon compétitive aux molécules HLA DQ2/DQ8 ont récemment été mis au point pour bloquer la liaison des peptides immunostimulants du gluten et l'activation lymphocytaire T. des études in vivo sont nécessaires pour définir la voie d'administration possible de tels composés, valider leur efficacité mais aussi leur innocuité, compte-tenu du risque théorique possible de bloquer la réponse à un agent infectieux.

Une autre proposition repose sur une vaccination contre les peptides immuno-dominants du gluten pour tolérer les lymphocytes T réactifs.

Néanmoins, cette approche permettra-t-elle d'empêcher la réponse contre des motifs moins fréquemment reconnus qui pourraient devenir la cible principale de la

réponse T ? Cette approche comporte, en outre, un risque d'aggraver plus que d'inhiber la réponse immune T.

Fasano a proposé de réduire la perméabilité paracellulaire grâce à l'utilisation d'une molécule appelée AT 1001. Celle-ci serait un inhibiteur compétitif de la zonuline, une molécule qu'il a décrite et qui participerait à la régulation des jonctions serrées. Des essais cliniques de phase ii sont actuellement en cours mais les premiers résultats obtenus chez l'homme avec AT-1001 ne semblent pas concluants.

Deux autres approches visent aussi à prévenir le contact de fragments immunogènes du gluten avec le système immunitaire, soit en utilisant un polymère qui peut séquestrer les protéines du gluten, soit à travers la supplémentation orale par des prolyndopeptidases exogènes qui pourraient permettre une digestion du gluten en fragments entièrement dépourvus des propriétés immunogènes.

Si la première enzyme proposée avait une efficacité insuffisante pour réduire de façon efficace le contact de la muqueuse duodénale avec les peptides immunogènes, de nouvelles enzymes ont été identifiées qui sont actives dès l'estomac et permettent une digestion plus efficace du gluten. Deux médicaments sont actuellement en cours de développement. Le premier, ALV003, combine EB-P2 une cystéine-protéase dérivée de l'orge à la prolyndopeptidase de *F. meningosepticum* initialement proposée.

EB-P2 a été testée dans une petite colonie de macaques récemment identifiée qui développe spontanément une entéropathie sensible au gluten. Si l'administration de l'enzyme lors d'une épreuve orale par le gluten prévient la rechute clinique, elle n'empêche pas la réapparition des anticorps contre la gliadine et la transglutaminase, posant la question d'une efficacité suffisante de cette enzyme.

Une autre enzyme dérivée d'*Aspergillus niger*, 60 fois plus active que la PEP de *F. meningosepticum* et efficace dès l'estomac a été décrite. Son efficacité a été testée de façon originale dans un modèle mécanique de tractus gastro-intestinal en l'administrant simultanément avec une tranche de pain ou un repas type "fast-food". Dans ce modèle, l'ajout d'enzyme évite l'apparition dans le compartiment duodéal des motifs immunogènes du gluten. Des essais cliniques sont en cours ou débiteront prochainement.

Cette stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus prometteuse dans la maladie cœliaque non compliquée en raison de sa simplicité et de son innocuité probable, cette approche étant utilisée depuis de nombreuses années pour traiter l'insuffisance pancréatique.

Sera-t-il possible de développer des enzymes suffisamment efficaces pour protéger à long terme les patients (l'ingestion de plus 100 mg de gluten/jour semblant suffisante pour induire des lésions intestinales)? On peut en tout cas espérer que ces enzymes puissent protéger contre des écarts occasionnels au régime sans gluten et ainsi alléger les contraintes de son suivi.

VIII. surveillance du traitement :

Après 3 mois de régime sans gluten, les signes cliniques et biologiques seront surveillés avec contrôle des anomalies initiales.

a. Surveillance clinique : (177)

Elle repose sur une consultation 1 mois après le diagnostic pour apprécier l'amélioration des signes fonctionnels digestifs et extra-digestifs, ainsi que pour l'appréciation d'une éventuelle prise de poids. Les signes fonctionnels s'améliorent souvent de façon précoce en 2 à 4 semaines, la disparition des troubles biologiques est plus lente. Par la suite, le rythme des consultations se fera tous les 6 mois.

b. Surveillance sérologique : (177)

Les anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadine et anti-endomysium de type IgA disparaissent après un délai de 2 à 30 mois si le régime sans gluten était bien suivi, mais les anticorps de type IgG ne semblent pas être sensibles au régime. Cette surveillance se fait toujours avec les mêmes éléments à un rythme trimestriel pendant la première année, puis plus espacées atteignant une fréquence annuelle si tout évolue bien.

c. Surveillance histologique : (177)

L'amélioration histologique est la dernière à survenir ; elle est lente et progressive. Une biopsie duodénale de contrôle doit être prévue vers le 12^{ème} mois, la réponse villositaire est visible à partir de la 6^{ème} semaine mais elle n'est complète qu'après un délai variant de plusieurs mois à un an de régime. La réparation de la muqueuse intestinale se fait d'aval en amont, le duodénum est ainsi le dernier à se normaliser sous régime sans gluten. La persistance d'une atrophie villositaire

proximale ne signifie donc pas de façon absolue une résistance au régime. Cependant, même lorsque le régime est bien suivi, une atrophie villositaire partielle peut persister (jusqu'à 35% des cas).

IX. Evolution :

A. Evolution favorable :

L'étude de l'évolution de la maladie cœliaque ne se conçoit que sous régime sans gluten.

Elle consiste à surveiller d'abord l'évolution des signes cliniques ; surtout la diarrhée, le confort digestif, le poids...

L'évolution a été jugée favorable chez 40 patients.

1. Sur le plan clinique et biologique :

L'amélioration clinique est très souvent spectaculaire avec réduction du nombre des selles, diminution du volume fécal et reprise pondérale sont rapides en quelque jours à quelques semaines(177).

La disparition des troubles biologiques est plus lente et se fait en quelques mois, à l'exception du métabolisme phospho-calcique dont la normalisation est rapide et franche(173). Les anticorps anti-transglutaminases, anti-gliadine et anti-endomysium de type IgA disparaissent après un délai de 2 à 30 mois si le régime sans gluten était bien suivi(177), mais les anticorps de type IgG ne semblent pas être sensibles au régime.

Dans notre étude, l'évolution a été jugée bonne avec disparition des signes fonctionnels et prise pondérale chez 44% patients avec une prise de poids moyenne de 4 kg durant 3mois.

2. Sur le plan histologique :

Les lésions épithéliales se réparent en quelques jours, parallèlement à l'inflammation du chorion; l'hyperlymphocytose intra-épithéliale de type CD8 à récepteurs cellulaire T TcR α/β régresse alors que celle de type CD8 TcR γ/σ persiste. L'atrophie villositaire totale se répare de bas en haut en 6 mois à 1 an.

En cas de rechute patente, les lésions du chorion et des entérocytes, notamment l'hyperlymphocytose intra-épithéliale, sont les premières à réapparaître (quelques heures à quelques jours), l'atrophie villositaire pouvant ne réapparaître qu'au bout de plusieurs mois(171).

B. La résistance au régime sans gluten :

Ses principales causes sont :

- ✓ Un régime mal suivi, c'est la cause la plus fréquente;
- ✓ Une intolérance à d'autres protéines telles que les protéines de lait de vache, protéines de soja ;
- ✓ L'apparition de complication de la maladie cœliaque.

Trois critères définissent les résistances primaires ou vraies(175) :

- ✓ Un délai de 6 mois sans aucune amélioration sous régime sans gluten
- ✓ Le dernier critère varie d'un auteur à l'autre, certains ne tiennent compte que de l'amélioration clinique, d'autres des normalisations histologiques.

C. Evolution à long terme(157) :

L'évolution à long terme, avec un recul long permet de détecter les rechutes ou même les complications de la maladie cœliaque.

L'effet protecteur du régime sans gluten vis-à-vis de la survenue de complications malignes, en particulier les lymphomes intestinaux a été clairement suggérée par une étude britannique portant sur 210 adultes atteints de maladie cœliaque(157). Le risque global de lymphome est significativement plus faible au bout de 5 ans, chez les cœliaques suivant un régime sans gluten strict que chez ceux ne suivant aucun régime ou simplement appauvri en gluten. Après 10 ans, la morbidité par lymphome a été jugée 5 fois plus faible que chez les sujets sous régime sans gluten strict que chez les autres. Récemment, le risque de lésions malignes autres que le lymphome, chez le cœliaque adulte non traité a également été confirmé.

D. Mortalité :

Alors que l'espérance de vie des patients ayant une maladie cœliaque non compliquée avoisine celle de la population générale, le pronostic de la maladie cœliaque résistante est surtout lié à celui de ses complications et, en particulier, de la sprue réfractaire clonale et du lymphome T intestinal.

Plusieurs études se sont intéressées à la mortalité dans la maladie cœliaque en comparant la mortalité de cohortes de patients cœliaques à la mortalité attendue en exprimant un ratio standardisé de mortalité (SMR) (178).

Le ratio standardisé de mortalité global dans les études est supérieur à 1.

Si l'on regarde en détail l'étude de Corrado et al (179), les causes significatives de mortalité dans la maladie cœliaque sont les lymphomes non hodgkiniens et les atteintes digestives liées à la maladie cœliaque.

Les ratios standardisées de mortalité étaient significativement augmentés chez les patients ayant un délai diagnostique de 10 ans et plus, et chez les patients adhérant mal au régime sans gluten.

X. le dépistage : (180)

Actuellement, le dépistage doit porter sur des groupes à risque, tels les patients souffrant de symptômes digestifs minimes ou ayant des manifestations extra-intestinales.

Il semble également licite de le proposer aux sujets asymptomatiques à haut risque (enfant des sujets atteints de maladie cœliaque, maladies auto-immunes, ostéoporose inexplicquée) chez lesquels un dépistage et un RSG permettent de prévenir ou corriger les complications de la maladie cœliaque.

A l'échelon individuel, la recherche de maladie cœliaque peut s'envisager dans 2 situations distinctes :

*La première est celle où une endoscopie haute est réalisée, par exemple devant des troubles digestifs apparemment fonctionnels, une anémie ou un amaigrissement. Des biopsies duodénales systématiques doivent être réalisées pour rechercher une atrophie villositaire, même en présence d'un aspect endoscopique normal de la muqueuse duodénale.

*La seconde situation est celle où les symptômes ne justifient pas la réalisation d'une endoscopie digestive haute (par exemple au cours d'une augmentation inexplicquée des transaminases) ou chez un sujet asymptomatique, mais appartenant à un groupe à risque (apparenté d'un malade cœliaque par exemple).

Une étude sérologique doit alors être réalisée en première intention.

Elle comporte un dosage pondéral des immunoglobulines (pour rechercher un déficit sélectif en IgA et une recherche d'anticorps sériques anti-transglutaminase ou anti endomysium. En cas de déficit en IgA, cette recherche sera complétée par une recherche d'anticorps anti-endomysium de type IgG ou d'anticorps anti-gliadine de type IgG, plus souvent disponibles en pratique courante. Une biopsie duodénale ne sera proposée qu'en cas de positivité des anticorps anti-endomysium type IgA ou des anticorps anti endomysium et/ou anti-gliadine de type IgG en cas de déficit sélectif en IgA.

CONCLUSION

La maladie cœliaque est une pathologie systémique fréquente dans notre pratique quotidienne. Elle a connu ces dernières années un regain d'intérêt l'ayant amené au devant de la scène des pathologies chroniques.

Son association à d'autres maladies systémiques et le risque de dégénérescence cancéreuse sont en faveur de son dépistage, ou plutôt, son diagnostic ciblé, au moins dans la population à risque, et notamment chez les apparentés de patients porteurs de maladie cœliaque.

Les connaissances sur cette maladie aux visages multiples ont connu un grand progrès, pour autant, il reste quelques zones d'ombre : facteurs déclenchant, perméabilité intestinale, formes latentes, ...

La description du processus physiopathologique en cause a permis d'espérer pouvoir mettre au point des traitements adjuvants au régime sans gluten, ces traitements pourraient voir le jour dans les prochaines décennies, facilitant ainsi le vécu des patients atteints de maladie cœliaque et leurs familles.

Par ailleurs, une nouvelle stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour prometteuse dans le traitement de la maladie cœliaque non compliquée en raison de sa simplicité et de son innocuité probable et pourrait constituer une alternative probable au régime sans gluten qui reste contraignant. On peut en tout cas espérer que ces enzymes puissent protéger contre des écarts occasionnels au régime sans gluten et ainsi alléger les difficultés de son suivi.

Notre travail a porté sur 93 adultes suivis pour maladie cœliaque répertoriés au sein du service de gastro-entérologie du centre hospitalier provinciale Mohamed v de Meknès sur 5 ans.

Nos résultats confirment le regain d'intérêt qu'a eu la maladie cœliaque par une augmentation annuelle de son incidence, toutefois, les formes latentes occupent la partie immergée de l'ice berg.

La prise en charge repose, non seulement sur l'éviction du gluten de l'alimentation, sans omettre de corriger les différentes carences nutritionnelles, mais aussi d'un suivi très rapproché des familles ayant un malade cœliaque, tout en leur offrant un soutien psychologique.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Actuellement, on tend à substituer au concept de maladie cœliaque celui d'entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé et pouvant se traduire sur le plan histologique par une anomalie pouvant aller d'une discrète lymphocytoses intra-épithéliale à une atrophie villositaire totale.

Le but de ce travail est d'étudier les données démographiques, cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie cœliaque de l'adulte.

Matériel et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 5 ans et trois mois s'étalant de Décembre 2006 au Mars 2012, au sein du service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier Mohamed V de Meknès à propos de 93 cas de maladie cœliaque de l'adulte.

Résultats :

L'âge de nos patients varie entre 15 et 64 ans avec une moyenne de 30,5 ans, 68,8% de nos patients avaient un âge inférieur à 40 ans et seulement 5,3% d'entre eux avaient un âge supérieur à 60 ans.

Une nette prédominance féminine est notée avec un sex-ratio femmes/hommes de 2,4.

La majorité des patients est originaire des régions de Meknès et de Fès, probablement du fait de la proximité de l'association AMIG de Meknès de ces régions.

Quatre patients présentaient des antécédents de maladie cœliaque dans la famille soit 12,9% de maladie cœliaque familiale.

A l'admission, 95,7 % de nos patients présentaient des signes digestifs .19,3% de nos patients présentaient une forme classique de la maladie cœliaque faite de la triade : diarrhée/malabsorption – douleurs abdominales – amaigrissement, tandis que l'immense majorité présentait une forme atypique de la maladie.

Les principaux signes biologiques de malabsorption retrouvés sont représentés par l'anémie (87%), qui était dans tous les cas ferriprive.

Le diagnostic reposait d'une part :

- sur les données cliniques et biologiques du syndrome de malabsorption,
- sur l'atrophie villositaire à l'étude histologique a été retrouvée chez 100% de nos patients.

- sur l'évolution favorable, clinique, biologique sous régime sans gluten obtenue dans 44% des cas.

Les atteintes associées à la maladie cœliaque sont retrouvées chez 12,9% de nos patients.

Conclusion :

Notre travail montre que la diarrhée chronique et le syndrome de malabsorption constituent les principaux symptômes cliniques de la maladie cœliaque.

Dans la vraie vie le RSG est difficile pour les patients, l'association permet en faisant de l'éducation thérapeutique aux patients d'adhérer à ce régime.

SUMMARY

Introduction:

Currently, we tend to substitute the concept of the celiac disease by gluten sensitive enteropathy which corresponds to an inappropriate mucosal answer immune to the proteins of gluten occurring to a genetically predisposed subject and capable to result on the histological plan by an anomaly that can go from a discreet intra-epithelial lymphocytosis to a total villous atrophy.

The goal of this work is to study epidemiological, clinical, Para clinical and evolutionary data of the adult's celiac disease.

Material and methods:

We have led a retrospective study on about 93 cases of the adult's celiac disease over a period of 5 years and 3 month, spread from December 2006 to March 2012, within the service of the digestive system disease at the hospital center Mohamed V in Meknes.

Results:

The age of our patient varies between 15 and 64 years with an average of 30,5 years. A clean feminine predominance is noted with a sex ratio women/men of 2,4. Twelve patients presented antecedents of celiac disease in the family (12,9%). 19,3% of our patients presented a classic shape of the celiac disease made of the triad: diarrhea- abdominal pains- malabsorption, while the big majority presented an atypical form of the disease. The main biologic signs of malabsorption recovered are represented by anemia (87%).The diagnosis based on one hand on the clinical and biologic data of the malabsorption syndrome, and on the other hand, on the villous atrophy to the histological study made on 100% of our patients, as well as on the

favorable, clinical, biologic and histological evolution under a gluten free diet gotten in 44% of the cases.

Conclusion:

Our work shows that chronic diarrhea and malabsorption are the main clinical symptoms of celiac disease.

In real life, the gluten-free diet is difficult for patients, the association helps in making therapeutic education for patients to adhere to this regime.

ملخص

المقدمة:

تتجه العناية حاليا إلى استبدال مفهوم الداء الزلاقي بمرض الأمعاء الحساسة ضد الغلوتين الذي يتوافق مع استجابة مناعية غير ملائمة لبروتينات الغلوتين، وتحدث هذه الاستجابة لدى أشخاص لهم استعداد وراثي، ويتعلق الأمر على المستوى النسيجية بخلل على شكل فرط في الكريات اللمفاوية الضمطهارية قد يصل أحيانا إلى ضمور زغابي شامل.

الهدف من عملنا هذا هو دراسة المعطيات الوبائية والسريرية والشبه سريرية، والتطويرية للداء الزلاقي عند البالغين.

المواد و المنهجية:

قمنا بدراسة ذات أثر رجعي على مدى خمس سنوات و ثلاث أشهر ، تمتد من سبتمبر 2006 إلى غاية مارس 2012، وذلك بالمصلحة المشرفة على أمراض الجهاز الهضمي بمستشفى محمد الخامس بمدينة مكناس.

وقد انصبت هذه الدراسة على 93 حالة للداء الزلاقي لدى البالغين.

النتائج:

تراوحت اعمار المرضى موضوع الدراسة ما بين 15 و 64 سنة بمتوسط 30.5 سنة. ويلاحظ هيمنة واضحة للعنصر النسوي: الحصة أنثى/ذكر تعادل 2,4 . اثني عشر مرضى لهم سوابق عائلية بخصوص الداء الزلاقي أي 12,9% حالة عائلية. ويلاحظ لدى 19,3% من مرضانا تواجد الشكل الكلاسيكي للداء الزلاقي على شكل ثلوث مكون من الإسهال وألم البطن وسوء الامتصاص. في حين أن الأغلبية العظمى لها شكل لا نموذجي للمرض. وتتمثل أهم

الأعراض البيولوجية لسوء الامتصاص في فقر الدم (87%). ويستند التشخيص من جهة إلى المعطيات السريرية والبيولوجية لسوء الامتصاص. ومن جهة ثانية يستند هذا التشخيص على إبراز ضمور زغابي في الدراسة النسيجية لدى 100% من الحالات، فضلا عن التطور الواعد السريري والبيولوجي والنسجي المرافق للحمية بدون غلوتين والملاحظ لدى 44% من الحالات، هذا وقد اتسم هذا التطور بظهور مضاعفات حميدة بنسبة 12,9% من الحالات.

الخاتمة:

في هذا البحث تم إثبات أن الإسهال المزمن و أعراض سوء الامتصاص تمثل أهم الأعراض السريرية للداء الزلاقي. من الصعب على المرضى المصابين بالداء الزلاقي إتباع حمية الغذاء الخال من الغلوتين و تقوم الجمعية المغربية للمصابين بهذا المرض بدور هام في تلقين المرضى كيفية التعايش مع حميتهم.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Mascart-Lemone Fn Shmit A.
Maladie coeliaque de l'adulte
EMC. Gastroenterology. Elsevier, 1998 ; 9-053-A-20 : 1-6
- (2) Matuchansky C
coeliaque de l'adulte : aspects récents
Concours médical. 1994 ; 116 (29) : 2405-13
- (3) Van De Kamer JH, Wejlens HA, Dicke WK.
Coeliac disease.IV. An investigation into the injurious constituents of wheat
in connection with their action on patients with celiac disease.
Acta Paediatrica. 1953;42(3):223-31
- (4) Ferguson A.
Coeliac disease research and clinical practice: maintaining momentum Into
the twenty-first century.
clin gastroenterol. 1995;9(2):329-50
- (5) Maki M, Collin P .
Coeliac disease.
Lancet 1997;349:1755-9.
- (6) service des maladies de l'appareil digestif, « Médecine C »
Profil épidémiologique,clinique,génétique,thérapeutique et évolutif de la
maladie
Coeliaque de l'adulte au Maroc,thèse réalisée par Mme Loudghiri,encadrée
par Professeur Benelbarhdadi,2010
- (7) Sollid LM, Thorsy E.
HLA susceptibility genes in cealiac disease:genetic mapping and role in
Pathogenesis.
Gastroenterology 1993;105:910-22.

- (8) K.Saada,H.Abid,I.Mellouki,N.Aqodad,D.Benajah,M.El Abkari,M.El Yousfi,
A.Ibrahimi
Service d'hépatogastroentérologie, CHU HASSAN II FES, Maroc
maladie coeliaque de l'adulte : quels aspects épidémiologiques et cliniques à
,2010
- (9) Corazza GR, Gasbarrini G.
Coeliac disease in adults.
Baillieres Clin Gastroenterol. 1995; 9 (2) : 329 – 50.
- (10) Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P et al.
Prevalence of Celiac disease among children in Finland.
N Engl J Med. 2003; 348: 2517-24.
- (11) Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB et al.
Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the
United States: a large multicenter study.
Arch Intern Med. 2003; 163: 286-92.
- (12) Unsworth DJ, Brown DL
Serological screening suggests that adult celiac disease is underdiagnosed in
the UK and increases the incidence by up to 12%
Gut 1994; 35: 61-4
- (13) Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH
Celiac Disease in the Turkish Population
Digestive Diseases and Sciences. 2005;50(1): 136-142.
- (14) Gueddana S
Maladie coeliaque de l'adulte: etude retrospective sur 10 ans
Faculté de médecine de tunis. Thèse N° : 137/2000.

- (15) Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H
Prevalence de la maladie coeliaque chez des donneurs de sang tunisiens.
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2006 ; 30(1) :33-36
- (16) Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E.
Celiac disease in Arabs
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 415-8
- (17) Lepers S, Coullignoux S, Colombel JF et al.
La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux
La revue de medecine interne 2004 ; 25 : 22-34
- (18) Cellier C, Grosdidier E
Maladie coeliaque de l'adulte
La revue de praticien. 2001 ; 51(9) : 959-63.
- (19) Malamut G, Cellier C.
Maladie coeliaque
La Revue de médecine interne. 2010 ; 31 : 428-33
- (20) Farrell RJ, Kelly CP.
Celiac sprue
N Engl J Med. 2002; 346 (3) : 180-8.
- (21) Rampertab SD, Pooran N, Brar P et al.
Trends in the presentation of celiac disease.
The American Journal of Medicine 2006. 116(4): 355.e9-355.e14
- (22) Favre G, Grunenberger F, Wurtz E et al.
La maladie coeliaque de l'adulte : un diagnostic souvent évoqué tardivement.
La presse médicale 2009. 29(36) : 1973-7

- (23) Fernandez A, Gonzalez L, De-La-Fuente J
Coeliac disease : clinical features in adult populations
Rev Esp Enferm Dig.2010. 102(8) 466-71
- (24) Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al
High prevalence of celiac disease in Italian general population
Digestive Diseases and Sciences. 2001. 46(7): 1500-5
- (25) Ellul P, Vassallo M, Ellul C
Clinical characteristics of coeliac disease in the Maltese islands
Digestive and Liver disease. 2006. 38(10): 783-4.
- (26) Cottone M, Termini A, Oliva L et al
Mortality and causes of death in celiac disease in a Merditerranean area
Digestive Diseases ans Sciences. 1999. 44(12): 2538-47.
- (27) El abkari M, Benelbarhdadi I, Essaid EA
La maladie coéliqua de l'adulte A propos de 39 cas
Médecine du Maghreb. 2006 : 133 : 49-61.
- (28) Lanzini A et al
Epidemiological, clinical and histological characteristis of celiac disease in
Italy Scand J. gastroenterol. 2005. 40(8): 950
- (29) Regan PT, DiMagno E.
Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: A cause of treatment failure
Gastroenterology 1980; 78: 484-7
- (30) Mennecier D, Rimlinger H, Rapp C
Diarrhéé aigue révélatrice de maladie coéliqua
Presse Med 2004, 33 : 530-2

- (31) Barada K, Bitar A, Mokadem M
Celiac disease in Middle and North African countries: A new burden?
World J gastroenterol 2010; 16(12): 1449-57
- (32) Modigliani R, Jos J
Maladie coeliaque
In : Bernier JJ ed. Gastroenterologie, Medecine-Science, 1986 : 725-42
- (33) Corazza GR, Di Sario A, Sacco G et al
Subclinical coeliac disease : An anthropometric assessment
J Int Med. 1994. 236: 183-7
- (34) Cosnes J, Le-Quintrec Y.
Maladie celiacque de l'adulte
EMC. Estomac-intestin 1990, 9053 A20-10
- (35) Ciacci C. Cirillo M., Sollazzo R., et al.
Gender and clinical presentation in adulta coeliac disease
Sacand J Gastroenterol 1995; 30: 1077-81.
- (36) Takei N, Mukai Y et al
Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of
celiac disease.
Ann Hematol. 2003; 82-53.
- (37) Murray JA
Celiac disease with an affected member, type I diabetes, iron deficiency or
osteoporosis?
Gastroenterology. 2005; 128: S52-S56.
- (38) Lubrano E, Ciacci C, Ames P et al.
The arthritis of celiac disease : prevalence and pattern in 200 adult patients.
British K of Rheumatology 1996; 35:1314-8

- (39) Verkasalo MA, Raitakari OT, Viikari J, Marniemi J, Savilahti E
Undiagnosed silent celiac disease: a risk for underachievement?
Scand J Gastroenterol 2005; 40: 1407-12
- (40) Green PHR
The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population
Gastroenterology 2005; 128: S48-74.
- (41) Stensons WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R
Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis.
Arch Intern Med 2005; 165: 393-9
- (42) Bouhnik Y, Rambaud JC.
Manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque de l'adulte.
Gastroenterol Clin Biol 1991; 15 : 28-33
- (43) Corrazza GR, Andreani ML, Venturo N et al
Celiac disease and alopecia areata; report of new association
Gastroenterology 1995; 109: 1333-7.
- (44) Meloni GF, Desssole S, Vargui N et al
The prevalence of celiac disease in infertility
Hum Reprod 1999; 14: 2759-61
- (45) Martinelli P, Troncone R, Paparo F et al
Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy
Gut 2000; 46: 332-5

- (46) Norgard B, Fonager K, Sorences HT et al
Birth out-comes of women with celiac disease: a nation wide historical cohort study
Am J Gastroenterol 1999; 94: 2435-40
- (47) Ludvigsson JF, Ludvigsson J
Celiac disease in the father affects the newborn
Gut 2001; 46: 169-75.
- (48) Luostarnien N, Pritilla T, Collin P
Celiac disease presenting with neurological disorders
Eur Neurol. 1999; 42: 132-5
- (49) Banerji NK, Hurwitz LJ
Neurological manifestations in adult steatorrhea (probable gluten enteropathy)
J Neurol Sci 1971; 14(2): 125-41
- (50) Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Daviers-Jones GA
Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67: 257
- (51) Polizzi A, Finocchiaro M, Parano E et al
Reccurent peripheral neuropathy in a girl with coeliac disease
L Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 68: 104-5
- (52) Khalafalla O, Bushara
Neurologic presentation of celiac disease
Gastroenterology 2005; 128: S92-S97.

- (53) Cuvellier JC, Vallée L, Nuyts JO
Le syndrome maldie coeliaque, calcifications cérébrales et épilepsie
Arch Pediatr. 1996 ; 3 : 1013-9
- (54) Visakorpi J, Kuitunen P et al
Intstinal malabsorption : a clinical study of 22 children over 2 years of age
Acta Pediatr Scanc. 1970; 59: 273-80
- (55) Toti P, Balestri P, Cano M et al
Celiac disease with cerebral calcium and silica depositis.
Neurology 1996: 46: 1888-92
- (56) Gabrielli M, Cremonini F et al
Association between migraine and celiac disease : results of a preliminary
case contrôle and therapeutic study
Am J Gastroenterol 2003; 98: 627-8
- (57) Serratrice J, Disdier P, De Roux C et al
Migraine and celiac disease
Headach 1998 ; 38 : 627-8
- (58) Arslan N, Esen I, Demircioglu F
The changing face of celiac disease: a girl with obesity an celiac disease.
Journal of Paediatrics and Child Health 2009; 45: 317-321
- (59) Kalled-Sellami M, Laadhar L, Zirouni M
Atteinte rhino-pulmonaire révélatrice d'une maladie coeliaque de l'adulte
Revue de Pneumologie clinique 2008, 64 : 27-29.
- (60) Andrant F, Alberés JP, Hervé R et al
Anémie ferriprive révélatrice de maladie cœliaque de l'adulte
Revue de medecne interne. 1993 ; 14 : 692-93

- (61) Dupond JL, Wazières B, Parrot F et al
La thrombocytes de la maladie coéliquaue de l'adulte : un marqueur diagnostic et pronostic ?
- (62) Nelson EW, Ertan A et al
Thrombocytosis in patients with celiac sprue
Gastroenterology 1976; 70: 1042-4
- (63) Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al
Chronic unexplained hypertransaminasemia may be cause by occulte celiac disease Hepatology. 1999; 29: 654-9.
- (64) Thevnot T, Mathurin P et al
Maladie coéliquaue et atteint hépatique
Gastroenterol Clin Bion 2003 ; 27 : 28-42
- (65) Bardella Mt, Frapuelli M, Quatrini M et al
Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten free diet
Hepatology. 1995; 22: 833-6
- (66) Bodé S, Gudmand-Hoyer E
Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac patient
Scand J Gastroenterol. 1996; 31(1): 54-60
- (67) Hagandar B., Brandt L., Sjolund K. et al
Hepatic injury in adult disease.
The lancet 1977 1 : 270
- (68) Walker -Smith J, Guandalini S, Schmitz J et al
Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working groupe of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
Arch Dis Child 1990; 65: 909-11

- (69) Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ
Antireticulin antibodies in childhood celiac disease
Lancet 1971; 2: 681-2
- (70) Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C.
Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease
followed-up in the Paris area
Gastroenterol Clin Biol 1996; 20:931-7.
- (71) Berger E
Zur allzeigischen pathogenese der cöliakie
Bibliotheca Paediatrica. 1958: 1-55
- (72) Ferreira M, Davies SL, Bulter M et al.
Endomysial antibody : is it the best screening test celiac disease ?
Gut 1992; 33: 1633-7
- (73) Uibo O, Uibo R, Kleimola V et al.
Serum IgA antigliadin antibodies in adult population sample. High prevalence
without celiac disease.
Dig Dis Sci 1993; 38; 2034-7
- (74) Cataldo F, Marico V, Bottaro G et al
Celiac disease selective immunoglobulin A deficiency
J Pediatr. 1997; 131: 303-308
- (75) Valetta EA and Mastella G
Adherence to gluten free diet and serum antigliadin antibodies in celiac
disease digestion
Digestin 1990; 47: 20-23

- (76) Fasano A, Catassi C.
Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum *Gastroenterology* 2001, 120: 636-651.
- (77) Hill ID
What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease?
Do sensitivity and specificity vary in different populations?
Gastroenterology 2005, 128: S25-32.
- (78) Chorzelski TP, et al
IgA class endomysium antibodies (IgA EMA) in dermatitis herpetiformis and celiac disease
Ann N.Y. Acad. Sci. 1980; 420: 324-325.
- (79) Dietrich W, Laag E, Volta U et al.
Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease
Gastroenterology 1998; 115: 1317-21.
- (80) Volta U, Molinaro N, Defrancheski L et al
IgA anti endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for celiac disease screening
Dif Dis Sci 1995; 40: 1902-5.
- (81) Murray JA Herlin J, Mitros F et al
Serologic testing for celiac disease in the United States : result of a multilaboratory comparison study
Clin Diagn. Lab. Immunol. 2000; 7: 584-7
- (82) Rostami K, Kerckharet J, Thiemessen R et al
Sensitivity of endomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease : disappointing in clinical practice
Am J 1999; 94: 888-894.

- (83) Tursi A, Brandimarte G et al.
Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease.
Am J GastroEnterol 2001; 96: 1507-10.
- (84) Hussain SBI, Abdulhaleem Y, Reebye R et al
Does a negative anti endomysial antibody excluded celiac disease?
Am J Gastroenterol 2001; 96: S106.
- (85) Matuchansky C, Morin MC, Vahedi K, Bouhnik Y
Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte
Lettre hépato Gastroentérologue. 1996 ; 6 : 274-9
- (86) André C.
Anticorps anti-transglutaminase tissulaire
Spectra biologie 2001 ; 20 : 39-43.
- (87) Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U et al
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease Nat Med; 3:797-801
- (88) Stern M.
Working group on serologic for celiac disease. A comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization.
J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 2000; 31: 513-9.
- (89) Koronay-Szabo IR, Dahlbom I et al
Elevation of IgA antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for celiac disease in selective IgA deficiency
Gut 2003; 52: 1567-71.

- (90) Troncorne R, Maurano F, Rossi M et al
IgA antibodies to tissue transglutaminase : an effective diagnostic test for celiac disease.
J Pediatr 1999; 134: 166-71
- (91) Lepers S, Soula F, Fily S et al.
Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in celiac disease diagnosis
Ann Biol Clin 1003; 61: 337-43
- (92) Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B et al
Value of screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population- based study
Am J Gastroenterol 2002; 97: 2785-90
- (93) Brunengo D.
Les nouveaux marqueurs de la maladie coeliaque
Biominis biologie médicale spécialisée Focus 16
- (94) Berger R, Schimdt G.
Evaluation of six anti-gliadin antibody assays
J Immunol Methods 1996; 191: 77-86
- (95) Ocmant A, Mascart F
Effective detection of celiac disease using salivary antitransglutaminase
Am J Med. 2007; 120: e15-e17.
- (96) De Chaisemartin L, Malamut G, Cellier C, Dragon-Duirey M.
Evaluation of a whole blood-based rapid test for IgA antitransglutaminase detection in celiac disease
Gastroenterology 2008, 134: A 214.

- (97) Siegel LM, Stevens PD, Lightdale CJ et al
Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspect malabsorption
Gastrointest Endosc 1997, 46: 226-30.
- (98) Cosnes J, Modigliani R, Rambaud J et al
Maladie cœliaque de l'adult : relation entre l'étendue des lésions anatomiques et la sévérité de la maladie
gastroEnterol Clin Biol 1979 ; 3 : 521-530.
- (99) Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C.
Maladie cœliaque de l'adulte.
Gastroeterol Clin Biol. 2001 ; 25 : 485-94.
- (100) Nivelloni S, Fiorini A, Dezi R et al
Usefulness of videodudenoscopy and viral dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease : assessment of interobserver agreement
Gastrointest Endocs 1998; 47(3): 223-9.
- (101) Singh R, Nind G et al.
Narrow-band imaging in the evaluation of villous morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement.
Endoscopy 2010; 42: 889-884.
- (102) Badreldin R, Barrett P, Wooff DA, Mansfield J, Yiannakou Y.
How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in celiac disease?
Endoscopy. 2005; 37: 994-8

- (103) Kutlu T, Brousse N, Rambaud C et al
Numbers of T cell receptor $\alpha\beta$ but not of TCR $\gamma\delta$ intra-epithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long term normal diet. Gut 1993; 34: 208-14.
- (104) Oberhuber G,
Histopathology of celiac disease
Biomed Pharmacother 2000; 54: 368-372.
- (105) Potey F, Barge G, Martin E et al
Histopathologie du tube digestif
2^{ème} edition Masson. 1988 : 114-22.
- (106) Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al.
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire
Gastroenterol Clin Biol. 2000 ; 24(4) : 436-46.
- (107) Bai J, Zeballos E, Freid M et al
Recommandations pratiques de la WGO-OMGE
Maladie coeliaque. 2005.
- (108) Wahab PJ, Meijer JW, Dumitra D et al.
Celiac disease : more than villous atrophy
Rom J Gastroenterol 2002; 11: 121-127
- (109) Niemi S, Karttunen T, Kerola T et al.
Ten year follow-up study of lymphocytic gastritis : further evidence on helicobacter pylori as a cause of lymphocytic gastritis and corpus gastritis.
J Clin Pathol 1995; 48: 111-6.
- (110) Descos L.
Pathologie infectieuse du grêle
Gastroenterologie. 1992 : 452-472

- (111) Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al
Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire
Gastroenterol Clin Biol 200, 24 : 436-446.
- (112) Rampal P, Cadot C.
Syndrome d'atrophie villositaire e l'adulte
Gastro enterologie. Ellipse 1992 : 494-505.
- (113) Meknini B, Verdon R
Pathologie parasitaire intestinale
Gastroentérologie. 1992 : 481-493
- (114) Mulder CJ, Tytgat GN
Celiac disease related disorders
Neth J Med 1987; 31: 288-99.
- (115) Scott EM, Gaywood, Scott BB
Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel
disease.
British Society of Gastroenterology. Gut 2000; 46: 1-8.
- (116) Mc Farlane XA, Bhalla AK, Reeves De et al
Osteoporosis in treated adult coeliac disease
Gut 1995; 36: 710-4
- (117) Kaukinen K, Partanen J, Makin M, Collin P
LHLA DQ typing in the diagnosis of celiac disease
Am J Gastroenterol. 2002; 97: 695-699.
- (118) Bret P, Cuche C, Shmutz G et al
Radiologie de l'intestin grêle.
Springer Verlad ed. 1989.

- (119) Boudiaf M, Soyer P, Hamzi L et al.
Enteroscanner
EMC, Radiodiagnostic IV-Appareil digestif (33-000-A-10)
- (120) Schmutz G, Kotb R et Sawna B
Apport de la TEP couplée au scanner dans la maladie coeliaque
Journal de Radiologie 2008, 89-1497
- (121) Le Gall C, River C, Lachaux A
Capsule endoscopy in children : feasibility and diagnostic yield
Endoscopie digestive: actualités et future, 2009, 808-10
- (122) Helmer C.
Diagnosis of celiac
Gastroenterology. 1998; 115: 211-6
- (123) Cellier C.
Maladie cœliaque de l'adulte: le dépistage est possible
La revue du praticien. 2000 ; 493 : 549-53
- (124) Cellier C
La maladie cœliaque de l'adulte
Revue Française des Laboratoires 2006 Supplement N° 369 : 23-27.
- (125) Woof JM, Kerr MA
The function of immunoglobulin A in immunity
J pathol. 2006; 208(2): 270-82
- (126) Cataldo F, Lio D, Marino V, Piccarrelli A et al
IgG1 antiendomysium and IgG anti tissue transglutaminase (anti-tTG)
antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency
gut 2000, 47: 366-69

- (127) Maki M, Collin P.
Coeliac disease.
Lancet 1997;349:1755-9.
- (128) Collin P, Reunala T, Pukkala S et al
Celiac disease : associated disorders and survival
Gut 1994; 35: 1215-8.
- (129) Berti I, Trevisiol C
Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis
Dig Dis Sci. 2000; 45: 403-5
- (130) Counsell CE, Taha A, Ruddel WSJ
Celiac disease and autoimmune thyroid disease
Gut 1994; 35: 844-6
- (131) Szodoray P, Barta Z, Lalos G, Szakalls S et al
Celiac disease in sjogren's syndrome: a study of 111 hungarian patients
Rheumatol Int. 2004; 24(5): 278-82.
- (132) Collin P: Korpella M, Halstrom O et al.
Rheumatic complains as a presenting symptom in patients with celiac disease.
Scand J. Rheumatol 1992; 41: 372-5
- (133) Pittman FE, Holub DA
Sjogren's syndrome and adult celiac disease
Gastroenterology 1965; 48: 869-76.
- (134) Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM
Dermatoses bulleuses autoimmunes sous épidermiques.
EMC Dermatologie. 1993 ; 12 : 455-60.

- (135) Nion-Larmurier I, Cosnes J.
Maladie coeliaque.
Gastroenterology Clinique et Biologique. 2009 ; 33 : 508-17
- (136) Reunala TL
Dermatitic herpetiformis
Clin Dermatol, 2001 ; 19 :728-36
- (137) Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ.
The incidence and prevalence of demratitis herpetiformis in Utah
Arch Dermatol. 1992; 128: 1608-12
- (138) Sardy M, Karpati S, Merki B, Paulsson M, Smith N
Epidermal transglutaminase (Tgases3) is the autoantigen of dermatitis
herpetiformis
J Exp Med 2002; 195: 747-757.
- (139) Kingham JGC, Parker DR
The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study
of relative prevalences
Gut 1998; 42: 120-2
- (140) Marteau P, Cadranell JF, Messign B et al
Association of hepatic vein obstruction and celiac disease in north african
subject
J Hepatol. 1994; 20: 650-3
- (141) Okudaira M, Ohbu M, Okuda K
Idiopathic portal hypertension andits pathology
Semin Liver 2002;22: 59-72.

- (142) Feeley KM, Henegham MA, Steevens FM
Lymphocytis gastritis and celiac disease: evidence of positive association
J Clin Patho 1998; 51: 207-10
- (143) Wolber R, Owen D, Del Buenol
Lymphocitis gastritis in patient with celiac sprue or sprue like intestinal disease
Gastroenterology 1990; 98: 310-15.
- (144) De giacomo C, Gianatti A, Negrini R et al
Lymphocytis gastritis : a positive relationship with celiac disease
J Pediatr. 1994; 124 (1): 57-62.
- (145) Lazemby AJ, Yardley JH, Giardel FM
Lymphocytic colitis. A comparative histopathology study particular reference to collagenous colitis
Hum Path 1989; 20: 18-28.
- (146) Armes J, Gee Dc et al.
Collagenus colitis : jejunal and colorectal pathology
Clin Pathol 1992 ; 45 : 784-7.
- (147) Mc Cashland TM, Donovan JP, Strobach RS
Collagenus enterocolitis: a manifestation of gluten enterosensitive enteropathy
J Clin Gastroenterol. 1992: 45-51
- (148) Clinicopathological conference
A case of Crohn's disease in a patient with treated adult celiac disease
Br Med J, 1967; 2: 222-22.

- (149) Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut A, Baghat G.
Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease
Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 528-32.
- (150) Tursi A, Giorgetti GM, Et al
High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease
Inflamma Bowel Dis 2005; 662-6.
- (151) Gillberg R, Botevall G et al
Chronic inflammatory bowel disease in patients with celiac disease
Scand J Gastroenterol 1982; 17: 491-6.
- (152) Peters U, Askling J, Gridley et al
Causes of death in patients with celiac disease in a population based
Swedish cohort.
Arch Intern Med 2003; 163: 1566-1572.
- (153) Nielsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER et al
Non tropical sprue. Malignant disease and mortality rate
Scand J Gasroenterol. 1985; 20 : 13-18.
- (154) Cjeikh I, Maamouri N, et al
Association os celiac disease ans Crohn's disease. A case report
Tunis Med 2003, 81 : 969-971.
- (155) Reggoug S, Benelbarhdadi I, Essamri W, Ajana FZ, Afifi R,
Benazzouz M, Essaid A.
L'association maladie cœliaque et sarcoïdose.
Gastroetérologie Clinique et Biologique, 2009 ; 33(5) : 430-432.
- (156) Carrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al
Mortality in patients with celiac diseas and their relative : a cohort study
Lancet 2001; 358: 356-61.

- (157) Holmes GKT, Prior P, Lane MR, et al.
Malignancy in celiac disease-effect of a gluten free diet
Gut 1989; 30: 333-8.
- (158) Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, et al
Risk of non hodgkin lymphoma in celiac disease
JAM 2002: 1413-1419.
- (159) Catassi C, Bearzi I, Holmes K T
Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers
Gastroentology 2005; 128: S79-S86.
- (160) Howell W, Leung ST, Jones DB, Nakshabendi I, Hall MA, et al
HLA-DRB, - DQA and - DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy
associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factor for
malignancy.
Hum Immunol. 1995; 43: 29-37.
- (161) Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS
Primary small bowel malignancy in the and its association with coliac disease.
QJ Med 2003, 96: 345-353.
- (162) O'Grady JG, Steevens FM, Hardins B et al.
Hyposplénism and gluten sensitive enteropathy
Gastroenterology. 1984; 87: 10326-31.
- (163) Fratt S, Vetter D, Reville M et al
La MCA : aspects actuels
J. Med. Strasbourg. 1989 ; 20(3) : 137-142.
- (164) Wright DH
The major complications of celiac disease
Baillière's Clin. Gastroenterol. 1995; 9 : 351-369

- (165) Meyer D, Stravropoulos S, Diamond B, Shane E, Green PGR
Osteoporosis in a north American adult population with celiac disease
Am.J, Gastroenterol. 2001; 96: 112-119.
- (166) Coraza GR, Di sario A, Cecchetti L et al
Bone mass and metabolism n patients with celiac disease
Gastroenterology 1995; 109: 122-128.
- (167) Mora S, Barera G, Beccio S et al
Bone density and bone metabolism are norman after long-term glutenfree
diet in young celiac patient
AM.J. Gastroeterol 2000; 95: 398-403
- (168) Vasquez H, Mazure R, Gonzales D. et al
Risk of fractures in celiac disease patients : a cross-section case-control
study
AM.J. Gastroentertol 2000; 95: 183-189.
- (169) Gottfried N
Plummer-Vinson syndrome
Orphaned Journal of Rare Diseases 2006, 1 (36): 4p
- (170) Dickey W, McConnell presenting as the Paterson-Brown Kelly (Plummer
Vinson) syndrome.
Am J Gastroenterol 1999; 94: 527-9.
- (171) Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC
Maladie coeliaque de l'adulte: actualités du régime sans gluten
Feuilles Biol, 2005 ; 46 (264) : 49-54
- (172) Janatyinen EK, Kemppainen P, Maki M et al
No harm from five years ingestion of oats in celiac disease
Gut, 2002; 50: 332-5.

- (173) Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC et al
Régime sans gluten et maladie coeliaque de l'adulte
Gastroenterol. Clin bil. 1999 ; 23 : 115-123.
- (174) Plane D, Pean JM, Lamouliatte H.
La maladie coeliaque résistance au régime sans gluten : intérêt de la corticothérapie.
Med 1980 ; 13 : 1443-8
- (175) Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW et al
Ciclosporin in the treatment of adults with refractory celiac disease
Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 767-78.
- (176) Malamuta G., Meresse B., Cellier C., Cerf-Bensussana N
La maladie coeliaque en 2009 : un futur sans régime ?
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009, 33 : 635-647.
- (177) Modigliani R
Maladie coeliaque de l'adulte : quand y penser ? Quelles certitudes diagnostiques ? Comment surveiller l'évolution ?
Ann Gastro-entérologie et hépatologie 1997 :33.
- (178) Cranney A, Rostom A, Ricmon SY, Dube C et al
Consequences of testing for celiac disease
Gastroenterology 2005, 128: 109-120.
- (179) Corrado G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Cliacci C et al
Mortality in patients with celiac disease and their relatives : a cohort study
Lancet 2001; 358: 351-6.

(180) Malmut G, Cellier C

Maladie coeliaque: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées?

Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : 863-867.

(181) Green PHR, Cellier C .

Celiac Disease.

N Engl J Med 2007 ;17:1731-43