

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2015

THESE N° : 75

Maladie cœliaque : Synthèse de la littérature

THÈSE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

PAR

Mme : ARBAI SOUMAYA

Née le 03 Août 1988 à CASABLANCA

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Maladie cœliaque, enfant, adulte, épidémiologie, physiopathologie,
diagnostic, traitement.

MEMBRES DE JURY

Mme S. TELLAL

Professeur de Biochimie

M. L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

Mme S. AOUI

Professeur de Parasitologie

M. M. ERRAMI

Professeur de Parasitologie

Mme I. ERRABIH

Professeur d'hépatogastroentérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaitounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES





Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse...

A ALLAH

*Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

A mon très cher père

Aucune dédicace, ne pourrait exprimer avec fidélité, la profonde affection, l'estime et le respect que je vous porte.

Tes encouragements, tes prières et tes innombrables sacrifices ont été pour moi d'une grande aide.

Aujourd'hui, je dépose entre tes mains le fruit de ton dévouement ainsi que l'expression de mon amour et mon respect envers toi.

Que Dieu te donne une longue vie pleine de santé et de sérénité.

A ma très chère mère

A qui je dois tout. Vous m'avez toujours aidé et encouragé tout au long de mes études.

Ton amour, ta bonté, ta générosité extrême ainsi que ton soutien sont sans limites.

Tu es et tu seras toujours pour moi le symbole de l'honnêteté, de la gentillesse, de la serviabilité et de la simplicité.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Que Dieu tout puissant, te protège et t'assure une bonne santé et longue vie.

A la mémoire de mon très cher oncle Ahmed

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les conseils que tu m'as consenti pour mon éducation et mon bien être.

Paix et miséricorde sur ton âme mon cher oncle et j'espère avoir été digne de ta confiance

A mon très cher mari Mohamed

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour toi et ma gratitude. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de joie, de santé, et de prospérité.

Merci pour tes précieuses aide à la réalisation de ce travail.

*A mon très cher frère
Moussab*

Les mots ne sauraient exprimer l'éternelle affection que j'ai pour toi et ma gratitude. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de joie, de santé, et de prospérité.

Merci pour tes précieuses aide à la réalisation de ce travail.

A ma très chère sœur Salma

A notre fraternité qui m'est très chère.

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.

Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

*A mes très chères petits sœur et
frère Soundoss et Jaafar*

*Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je vous
souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.
Je vous dédie ce travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur
et de succès.*

A mes meilleurs amis

Sofia E. Hasnaa A. Ghizlane A.

En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et en témoignage de notre amitié. Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.

Remerciements



*A notre maître et présidente de thèse
Madame TELLAL*



Nous sommes touchés par le grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de notre thèse.

Nous vous remercions vivement pour votre accord bienveillant et l'intérêt que vous avez voulu porter à ce travail.

Permettez-nous, cher Maître, de vous témoigner notre respect et notre profonde gratitude.

*À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur BALOUCH*



*Nous vous remercions vivement d'avoir approuvé le
choix du sujet de cette thèse.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités
humaines n'ont rien d'égales que votre compétence qui
mérite toute admiration.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

Permettez-nous de vous témoigner notre immense reconnaissance et notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse,
Madame AOÛFI*



*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

*Veillez agréer, Cher Maître, l'expression de notre
vive reconnaissance et de notre respectueuse
gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse
Madame ERRAMI*



*Nous vous remercions, monsieur, de nous avoir fait
l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de
thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour
votre extrême gentillesse que pour vos qualités
professionnelles.*

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse,
Madame ERRABIH*



*Vous avez accepté de juger ce travail avec une
spontanéité et une simplicité émouvante.
C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
parmi le jury de cette thèse.
Nous tenons à vous exprimer nos sincères
remerciements et profond respect.
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères
remerciements.*

A notre professeur
Madame FATIMA BOUKHRISSI



Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en participant à la réalisation de notre travail.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veillez agréer, Cher Professeur, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

*Liste des abréviations,
Tableaux et figures*

Liste des abréviations

AEM	Auto-anticorps anti-endomysium
AGA	autoanticorps antigliadine
ALD	affection de longue durée
ALV	Alvine Pharmaceuticals
AOES	Association Of European Coeliac Societies
ARA	Auto-anticorps anti-réticuline
ATG	Auto-anticorps anti-transglutaminase
AV	Atrophie villositaire
BJ	Biopsie jéjunale
BL-7010	Bioline
CBP	cirrhose biliaire primitive
CD4	clusters de différenciation 4
CE	Cellule épithéliale
CHU	Centre hospitalier universitaire
CSP	cholangite sclérosante primitive
LIE	Lymphocyte intra-épithéliaux
CE	Cellule épithéliale
HE	Hématéine-Eosine
CHU	Centre hospitalier universitaire
DPG	Anticorps anti-peptide déamidé de gliadine
EATL	enteropathy-associated T cell lymphoma
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EP-B2	Endoprotease B2
ESPGAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, and Nutrition

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
HAS	Haute Autorité de santé
HDL	high density lipoprotein
HE	Hématéine-Eosine
HFE	High Fe
HL	Hors liste
HLA	human leukocyte antigen
IFI	Immunofluorescence indirecte
IG	Intolérant au Gluten
IgA	Immunoglobuline A
IL	Interleukine
INR	International Normalized Ratio
LIE	Lymphocyte intra-épithéliale
M.C	Maladie coeliaque
NASPGHAN	North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
NFS	Numération de la formule sanguine
PAS	Periodic Acid Schiff
PET-Scan	Tomographie par Émission de Positrons ou TEP en français
Protease-PEP	Protéase-pepsine
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
RNA	Acide ribonucléique
RSG	Régime sans gluten
Se	Sensibilité
SIR	standardized incidence ratio
SiRNA	Small Interfering RNA

Sp	Spécificité
SRI	sprue réfractaire de type I
TCR	T cell receptor
TGF- β	Transforming growth factor beta
TNF	tumor necrosis factor
TP	Taux de prothrombine
tTG	Transglutaminase tissulaire

Liste des figures

Fig. 1 : Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6.....	10
Fig. 2 : Illustration de l'« effet-dose » pour l'haplotype HLA-DQ2.5.....	14
Fig. 3 : Illustration de l'« effet-dose » pour l'haplotype HLA-DQ2.5.....	15
Fig. 4 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.....	19
Fig. 5 : Prévalence de la maladie cœliaque en Europe pour 100.000 habitants.....	21
Fig. 6 : Répartition par tranche d'âge.....	24
Fig. 7 : Répartition selon le sexe.....	25
Fig. 8 : Répartition des patients selon l'origine géographique.....	26
Fig. 9 : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale ; b : maladie cœliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion.....	47
Fig. 10 : Les différentes classifications histologiques de l'atrophie villositaire.....	49
Fig. 11 : Biopsie duodénale normale (HE x100) (Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina, Rabat).....	52
Fig. 12 : Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire totale (Hématéine-Eosine x 100) (Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina, Rabat).....	53
Fig. 13 : Aspect histologique d'une hyperplasie des cryptes (HE x 200) (Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Sina Rabat).....	53
Fig. 14 : Aspect histologique d'une lymphocytose intra-épithéliale marquée (HE x 200) (Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Sina Rabat).....	54
Fig. 15 : Physiopathogénie de la maladie cœliaque et cibles thérapeutiques.....	102

Liste des tableaux

Tab. 1 : Prévalence de la maladie cœliaque.....	20
Tab. 2 : Les données épidémiologiques de la maladie cœliaque chez l'adulte.....	22
Tab. 3 : Fréquence des principaux signes extra-digestifs de la maladie cœliaque.....	39
Tab. 4 : Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie coeliaque ou d'atrophie villositaire.....	48
Tab. 5 : Sensibilité et spécificité des différents auto-anticorps dans la maladie cœliaque.....	64
Tab. 6 : Principales complications de la maladie coeliaque.....	75
Tab. 7 : comparaison de la fréquence et la sévérité de complications et affections reliées à la maladie coeliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten.....	83
Tab. 8 : Effets de régime sans gluten sur les manifestations associées de la maladie cœliaque.....	88 ;89

Sommaire

Introduction.....	1
Objectif.....	3
Matériel et méthode.....	4
Chapitre I : Définition-Historique.....	5
Chapitre II : Physiopathologie.....	8
A. Gluten.....	8
B. Prédisposition génétique.....	9
C. Réponse mmunitaire.....	15
D. Autres facteurs déclenchant.....	16
a. Infections intestinales virales.....	16
b. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée.....	17
E. De maladie purement intestinale, la maladie coeliaque devient une maladie générale.....	18
Chapitre III :	
Epidémiologie.....	20
A. Epidémiologie de la maladie coeliaque.....	19
a. Prévalence.....	20
b. Age.....	21
c. Sexe-Race.....	22
d. Répartition géographique.....	23
e. Etude d'une série au Maroc : Résultat.....	23
1. Age.....	23
2. Sexe.....	25
3. Origine géographique.....	26
Chapitre IV : Que génère la maladie coeliaque.....	27
A. Circonstances de découverte.....	27
B. Signes digestifs.....	28
1. Diarrhée.....	28
2. Douleurs abdominales.....	29
3. Autres signes digestifs.....	30
C. Signes extra-digestifs.....	30
1. Signes généraux.....	30
a. Amaigrissement.....	30
b. Asthénie.....	31
2. Syndrome anémique.....	32
3. Signes ostéo-articulaires.....	33
4. Signes cutanéomuqueux.....	33
5. Signes génitaux.....	34

6.	Signes neuropsychiques.....	35
a.	Les neuropathies périphériques.....	35
b.	L'atteinte neurologique centrale.....	35
c.	Les troubles psychiques.....	36
7.	Retard staturo-pondérale.....	37
8.	Œdème des membres inférieurs.....	37
9.	Obésité.....	37
10.	Manifestations pulmonaires.....	38
11.	Autisme.....	38
D.	Qu'on est- il de la série marocaine ?.....	40
1.	Signes digestifs.....	40
a.	Diarrhée.....	40
b.	Douleurs abdominales.....	40
c.	Autres signes digestifs.....	40
•	Météorisme abdominale.....	40
•	Nausées, vomissements et dysphagie.....	40
2.	Signes généraux.....	41
a.	Amaigrissement.....	41
b.	Asthénie.....	41
3.	Le syndrome anémique.....	41
4.	Signes ostéo-articulaires.....	41
5.	Signes cutanéomuqueux.....	42
6.	Signes génitaux.....	42
7.	Atteinte neurologique centrales.....	43
8.	Retard staturo-pondérale.....	43
9.	Œdème des membres inférieurs.....	43
Chapitre V :	Diagnostic.....	44
A.	Éléments paracliniques.....	44
B.	Histologie.....	45
1.	Aspect d'une muqueuse intestinales normale.....	45
2.	Diagnostic histologique de la maladie coeliaque.....	46
a.	L'atrophie villositaire totale ou subtotale avec des villosités rudimentaires ou absentes.....	46
b.	L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux.....	50
c.	L'altération de l'épithélium de surface.....	51
d.	L'hyperplasie des cryptes de Lieberkuhn.....	51
e.	L'épaississement de la membrane basalesous-épithéliale.....	54
C.	Sérologie.....	56
a.	Evolution des sérologies dans le diagnostic.....	56
b.	Sensibilité (Se) et spécificité(Sp) des principaux marqueurs.....	57
1.	Les anticorps anti-réticuline.....	57
2.	Les anticorps anti-gliadine d'isotype IgG et IgA.....	58
3.	Les anticorps anti-endomysium.....	59
4.	Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire.....	61
5.	Les nouveaux marqueurs de la maladie coeliaque.....	64
•	Les anticorps anti-gliadine déamidés.....	64
D.	Génétique et diagnostic de la maladie coeliaque.....	65

E. Diagnostic par traitement d'épreuve.....	67
Chapitre VI : Les complications.....	70
A. Complications directes ou reliées.....	70
1. Complications nutritionnelles.....	71
a. La dénutrition.....	71
b. Le retard de croissance et la petite taille.....	71
c. Carences vitaminiques.....	71
2. Complication hématologiques.....	72
a. L'anémie et autres manifestations hématologiques.....	72
b. Hyposplénisme.....	72
3. Complications osseuses.....	72
a. L'ostéoporose.....	72
b. Rachitisme et ostéomalacie.....	73
B. Complications indirectes et maladies associées.....	73
1. Les troubles de fécondités.....	73
2. Accidents cardiovasculaires.....	75
3. Les neuropathies.....	76
4. Maladies auto-immunes.....	77
5. Colite microscopique.....	77
6. Hépatopathies.....	78
7. Affections diverses.....	79
C. Cancers et lymphomes.....	79
1. Cancers digestifs.....	80
2. Lymphomes.....	80
a. Lymphomes B.....	80
b. Sprue réfractaire et lymphome cryptique.....	81
c. Le lymphome T intestinale (EATL).....	83
D. Effet du régime sans gluten et mortalité.....	84
1. Preuves de l'effet du régime sans gluten.....	84
2. Mortalité.....	84
E. Conclusion.....	85
Chapitre VII : Traitement.....	86
A. Diète.....	86
1. But de l'éducation nutritionnelle.....	89
2. Le suivi du traitement.....	90
3. Le régime sans gluten en pratique.....	91
4. Liste des aliments permis et interdits.....	93
5. Attention à la contamination.....	98
6. Que manger du matin au soir ?exemple de menu type.....	99
B. Autres mesures thérapeutiques.....	100
1. Vitaminothérapie et oligo-éléments.....	100
2. Alimentation parentérale.....	100
3. Corticothérapie-Immunosupresseurs-Chimiothérapie.....	100
4. Autres.....	101
5.	

C. Perspectives : Un futur sans régime ?.....	101
1. Approches préventives.....	102
2. Nouvelles thérapeutiques.....	104
3. Les perspectives d'avenir.....	105
Conclusion.....	108

Introduction

La maladie cœliaque, est définie comme une entéropathie due à une réaction au gluten, constituant protéique majeur des céréales. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Cliniquement, elle se traduit en général par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale, ou subtotale de l'intestin grêle. Ce type de lésion régresse suite à un régime sans gluten.

Le tableau de manifestations gastro-intestinales a été décrit par Samuel Gee dès 1888, mais l'existence d'une atrophie villositaire à la biopsie intestinale et le rôle du gluten n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XX^e siècle. Dans les décennies suivantes, la reconnaissance des mécanismes auto-immun et la mise en évidence des auto-anticorps spécifiques, notamment anti-transglutaminase, ont bouleversé la vision épidémiologique de la maladie cœliaque. En montrant que les formes atypiques ou latentes étaient beaucoup plus nombreuses, ces données ont changé le statut de cette pathologie. En effet, d'une maladie pédiatrique rare, elle passe au rang des plus fréquentes à tous les âges. La récurrence intrafamiliale et l'association avec le génotype HLA DQ2 ou DQ8 a confirmé la responsabilité de facteurs génétiques [1].

Généralement la maladie cœliaque se révèle dans la petite enfance mais aussi chez l'adulte [2]. La présentation de la maladie est classiquement digestive et hétérogène avec des formes latentes, des formes silencieuses, asymptomatiques, et des formes symptomatiques moins fréquentes. Il existe des formes qui s'exprime en extradigestives, comme par une dermatite herpétiformes [3].

Jusqu'aux années 1990, le diagnostic de la maladie a été déterminé par sa symptomatologie digestive et ses stigmates de malnutrition mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques. Depuis, les progrès dans la compréhension de la physiopathologie ont permis la mise au point et l'utilisation généralisée des tests sérologiques de plus en plus spécifiques et sensibles. Ces tests ont complètement transformé les conditions du diagnostic et ont permis le dépistage des formes pauci-ou asymptomatiques [4].

La thérapeutique par le régime sans gluten est certes contraignante, mais efficace, à la fois sur les symptômes cliniques et sur la diminution des complications à long termes [5]. L'observance du traitement est évaluée par la recherche des anticorps ayant servi pour le diagnostic [6]. Il est à noter la découverte récente d'une enzyme capable de dégrader la partie toxique de la gliadine [7].

La maladie cœliaque au Maroc est diagnostiquée tardivement. La diarrhée élément clinique principal indicateur, se trouve étiquetée ayant d'autres étiologies plus probables. Les parents mettent suffisamment de retard avant de se rendre au médecin, qui lui-même ne peut demander des examens spécifiques qu'après plus de deux consultations. Le coût et la prise de conscience du niveau économique des populations lui imposent cette limite. Ce retard ne peut avoir que des conséquences sérieuses sur l'équilibre de l'état de santé du patient. Ces conséquences peuvent aller d'une simple malnutrition jusqu'au retard de croissance et à des troubles affectant les capacités cognitives de l'enfant.

Objectif

Vu l'importance de la maladie cœliaque sur le plan fréquence et conséquence du retard diagnostique, nous avons estimé utile de réaliser une synthèse de la littérature actuelle la concernant. Nous espérons préparer un document auquel les professionnels de la santé peuvent se référer pour s'informer en rétrospectif et en temps réel sur cette pathologie.

Matériels et méthodes

Dans un premier temps, nous avons réalisé une liste bibliographique sur la base de mots clés : maladie cœliaque, enfant, adulte, épidémiologie, physiopathologie, traitement.

Nous avons examiné les titres des publications, et nous avons par la suite pu sélectionner celles qui reviennent sur le vif de notre sujet.

Après une première lecture des documents sélectionnés nous avons procédé à une deuxième lecture qui nous a permis de dégager un plan provisoire de travail.

Les lectures se répètent sur certaines des publications que nous avons estimé être plus pertinentes, jusqu'à ce qu'on a commencé à être imprégné par pas mal de données sur cette maladie. Puis nous avons commencé la rédaction en dégageant des synthèses sur chaque rubrique.

Chapitre I. Définition-Historique

La maladie cœliaque (M.C) est la conséquence de l'un des premiers changements environnementaux associés à la civilisation humaine, le développement, il y a 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 produits céréaliers dérivés du blé, de l'orge et du seigle et propose le 1^{er}, et à ce jour, l'unique traitement de la maladie, le régime sans gluten [8].

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 [9]. 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 [10].

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 » [9].

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 [9] :

1. Syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse sous régime normal.
2. Guérison clinique avec réparation 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 [9].

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 » [11]. Cette définition spécifie que la sévérité de la malabsorption dépend de la longueur atteinte du grêle et suggère ainsi que la

présentation clinique varie de la forme sévère à la forme latente ou silencieuse en passant par des formes pauci-symptomatiques.

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 [12].

Actuellement on tend à substituer au concept de maladie cœliaque celui d'entéropathie sensible au gluten. Ce concept 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 [13].

Chapitre II. Physiopathologie

La maladie cœliaque est la conséquence de la rencontre entre un antigène alimentaire, (la gliadine, et les prolamines apparentées) et la muqueuse intestinale d'un individu génétiquement prédisposé. La gliadine contenu dans le gluten des céréales stimule les Lymphocytes T de la lamina propria qui induisent la plupart des anomalies muqueuses caractéristiques de la maladie cœliaque.

A. Gluten

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. Le gluten du blé contient environ 80 % de protéines. Les protéines responsables d'intolérance au gluten du blé sont les prolamines, riches en proline et glutamine, représentant 70 % des protéines totales. Parmi les prolamines de blé, on distingue des protéines monomériques, les gliadines et les gluténines. Celles-ci, mélangées à de l'eau, donnent à la farine sa structure élastique. De manière équivalente aux prolamines du blé, les fractions prolamines du seigle et de l'orge sont également toxiques dans la maladie cœliaque [6].

Une séquence spécifique de 33 acides aminés présente dans la gliadine a été récemment identifiée comme la partie la plus immunogène. Ce peptide résistant à l'acidité gastrique, aux protéases du pancréas et des membranes de la bordure en brosse, peut traverser l'épithélium digestif et entraîner dans la lamina propria une activation de lymphocytes T et une production de cytokines, notamment l'interleukine 15 [14].

Les transglutaminases sont responsables de la désamination des peptides de la gliadine et jouent un rôle clé dans la présentation de l'antigène ainsi que de l'activation lymphocytaire qui en découle. On a démontré une surexpression duodénale et une activité accrue des transglutaminases chez les patients cœliaques. Les anticorps développés dans la maladie cœliaque ne bloquent donc pas l'activité de la transglutaminase mais au contraire la stimule, ce qui sans doute, augmente la perméabilité épithéliale et vasculaire. Plusieurs mécanismes de transport transcellulaire et paracellulaire pouvant expliquer cette perméabilité accrue ont été récemment identifiés [14].

B. Prédisposition génétique :

Du point de vue génétique, la maladie cœliaque est une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque génétiques ou les gènes de prédisposition ne sont pas délétères comme les mutations des gènes responsables des maladies monogéniques. Il s'agit plutôt d'allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de maladie chez certains individus. Chaque facteur pris isolément peut être fréquent dans la population générale et c'est la combinaison de certains d'entre eux et de leur interaction avec les facteurs environnementaux qui induira le processus pathogène [15].

La maladie survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 (allèles DRA1*05-DQB1*02) ou DQ8 (allèles DRA1*03-DQB1*0302). Cette susceptibilité génétique n'explique pas à elle seule la maladie, puisque cette molécule est aussi présente chez 20 à 30% des sujets sains et que les jumeaux monozygotes n'ont une concordance, en termes de M.C, que dans 70 % des cas [16].

Le complexe HLA occupe une région de quatre millions de nucléotides sur le bras court du chromosome 6 (région 6p21.31) et forme un ensemble de plus de 200 loci de gènes. Partant de l'extrémité centromérique, trois régions sont individualisées : la classe II, la classe III, puis la classe I allant jusqu'au gène HFE de l'hémochromatose, jouent un rôle au sein du système immunitaire, codant notamment pour des protéines essentielles à l'apprêtement et la présentation antigéniques, pivots de la réponse immunitaire adaptative, qui est spécifique de l'antigène [17].

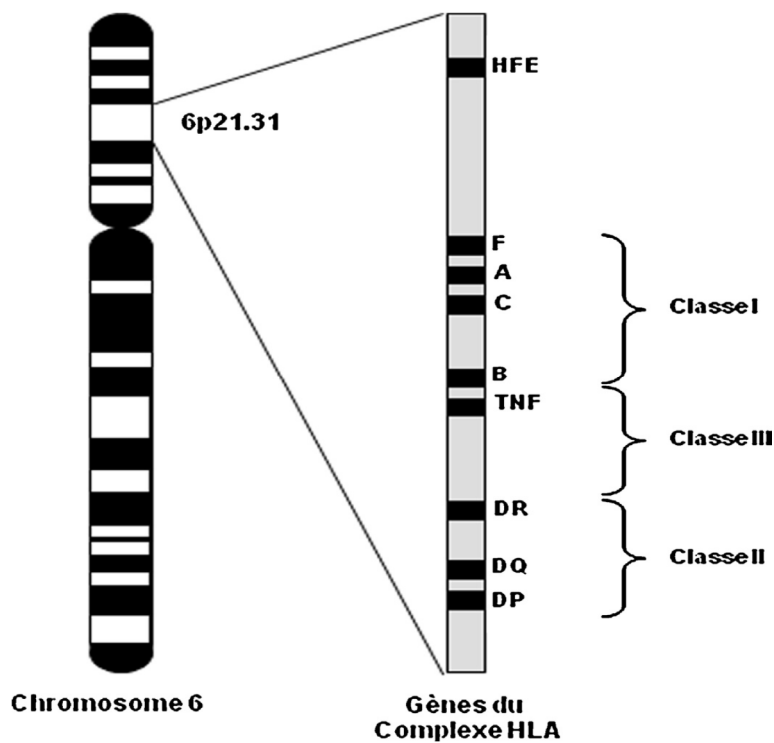


Fig. 1 Localisation et organisation du complexe HLA au sein du chromosome 6 [17].

La molécule HLA-DQ : structure et fonction

Pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la M.C on s'est retrouvé forcé de rapporter et même dans certaines détails la molécule HLA-DQ. Structuralement, comme toutes les molécules de classe II, DQ2 et DQ8 sont des hétérodimères comportant une chaîne « a » et une chaîne « b », codées par des gènes appelés DQA1 et DQB1 respectivement. Pour les molécules DQ, les deux chaînes « a » et « b » possèdent une variabilité allélique. Les domaines aminotermiaux « a1 » et « b1 » de chaque chaîne se lient de façon non covalente pour former le sillon permettant l'ancrage du peptide lors de l'apprêtement. Ce sillon est composé d'un « plancher » organisé en feuillet de type « b » et d'hélices de type « a » qui forment les « bords ». La forme du sillon et donc le répertoire de peptides qu'il peut accommoder dépendent des variants « a » et « b » que possède l'individu. De plus, ayant deux chromosomes 6, et donc probablement deux allèles DQA et DQB différents, un individu exprime à la surface des cellules jusqu'à quatre molécules DQ différentes, deux issues de l'association des chaînes « a » et « b » produites par le même chromosome (c'est-à-dire en cis) et deux produites par des chromosomes différents (c'est-à-dire en trans). Les études cristallographiques de complexes molécule HLA/ peptide ont mis en avant le rôle central de la forme particulière du sillon de ces molécules HLA et pas des autres, dans l'ancrage de peptides dérivés du gluten, comme nous le verrons plus loin. Entre 90 et 95 % des patients atteints de MC expriment l'hétérodimère HLA-DQ2 codé par les variants de gènes DQA1*05 et DQB1*02. Compte tenu des associations haplotypiques des gènes et de l'association cis/trans des chaînes protéiques, ces allèles peuvent être portés en cis sur l'haplotype DR3-DQ2 ou en trans, et dans

cette situation la chaîne « a » est codée par l'haplotype DR5-DQ7 sur le premier chromosome 6 et la chaîne « b » par l'haplotype DR7-DQ2 sur le second. L'haplotype DR3-DQ2, encore appelé DQ2.5 (DQA1*0501-DQB1*0201), contient à la fois la chaîne « a » et la chaîne « b » de la molécule HLA de classe II et représente le principal DQ2 ou DQ2.2 (DQA1*0201-DQB1*0202) ne confère pas un risque à lui seul. Pour cela il doit en effet être associé à l'allèle DQA1*0505 porté par l'haplotype DR5-DQ7 du second chromosome. Les chaînes « a » codées par DQA1*0501 et DQA1*0505 ne diffèrent que d'un acide aminé situé au sein du peptide signal de sécrétion. Ce dernier est clivé lors de l'exportation de la molécule HLA à la surface de la cellule, et donc ne fait pas partie de la molécule fonctionnelle et encore moins du sillon peptidique. Les chaînes « b » codées par DQB1*0201 et DQB1*0202 ne se distinguent quant à elles qu'au niveau d'un acide aminé appartenant au domaine proche de la membrane cellulaire, donc aussi en dehors du sillon peptidique. Fonctionnellement, en tout cas au moins du point de vue de la présentation peptidique, ces allèles DQA et DQB sont donc très probablement équivalents, même s'ils ne sont pas strictement identiques. Encore une subtilité de la génétique du HLA, qui montre bien de plus la différence entre la nomenclature et la fonction biologique. Cependant, une différence fonctionnelle reste possible (facilité d'expression membranaire, durée de vie à la membrane, capacité d'association dans l'hétérodimère. . .), même si rien ne le laisse entrevoir à ce jour. Les individus hétérozygotes DR5-DQ7/DR7-DQ2 expriment donc un hétérodimère DQ a/b quasi identique structurellement à celui codé en cis par les individus ayant l'haplotype plus fréquent DR3-DQ2, et probablement identique fonctionnellement, puisque les formes cis et trans de la molécule HLA-DQ2.5

confèrent le même risque vis-à-vis de la maladie. Les études de populations de patients ont montré que la MC peut atteindre des individus ne répondant pas aux critères HLA détaillés ci-avant. La majorité de ces patients non DQ2 exprime la molécule DQ8 codée en cis par les allèles DQA1*0301 et DQB1*0302 chez les individus porteurs de l'haplotype DR4-DQ8. Cela concerne entre 5 et 10 % des patients atteints de MC. Dans une étude européenne récente de 1008 patients atteints de MC, 61 n'étaient pas porteurs des hétérodimères DQ2 ou DQ8 de susceptibilité. Sur ces 61 patients, 57 portaient néanmoins au moins une des deux chaînes « a » ou « b » de l'hétérodimère DQ2 de la MC, associée à un allèle autre. L'absence totale de tous les allèles DQ2 et DQ8 n'a été retrouvée que chez quatre sujets, sans qu'il soit possible d'identifier un point commun à ces patients au niveau de leur HLA. Les situations où les gènes HLA DQ2 ou DQ8 ne sont pas impliqués sont donc très rares. Le risque de développer la maladie est multiplié par un facteur 4 à 6 chez les porteurs homozygotes de l'haplotype DQ2.5 en cis, ou lorsqu'il existe un second allèle DQB1*02 sur le second chromosome, par rapport aux sujets ne possédant qu'un seul exemplaire du gène de susceptibilité. La capacité de présentation de l'antigène, corrélée de façon positive avec le nombre de copies de ces allèles HLA, permet donc de parler « d'effet-dose ». Schématiquement, chez le sujet hétérozygote DR3-DQ2, une seule des quatre combinaisons possibles de chaînes « a » et « b » produit un hétérodimère capable de présenter le peptide alors que toutes le peuvent chez le sujet homozygote DQ2.5. L'hypothèse d'un « seuil de présentation » à atteindre pour déclencher la MC expliquerait que le sujet homozygote, capable de générer plus de complexes HLADQ2-peptide qu'un hétérozygote, puisse le franchir malgré une exposition moindre au gluten. Néanmoins, l'homozygotie pour DQ2

ne semble pas être associée à un début plus précoce ni à une évolution plus péjorative de la maladie [17].

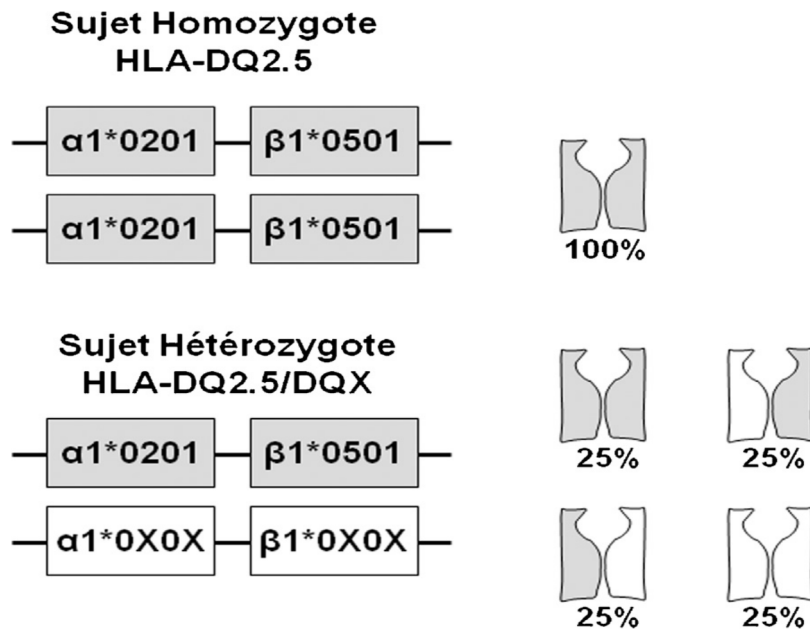


Fig 2. Illustration de l'« effet-dose » pour l'haplotype HLA-DQ2.5 [17].

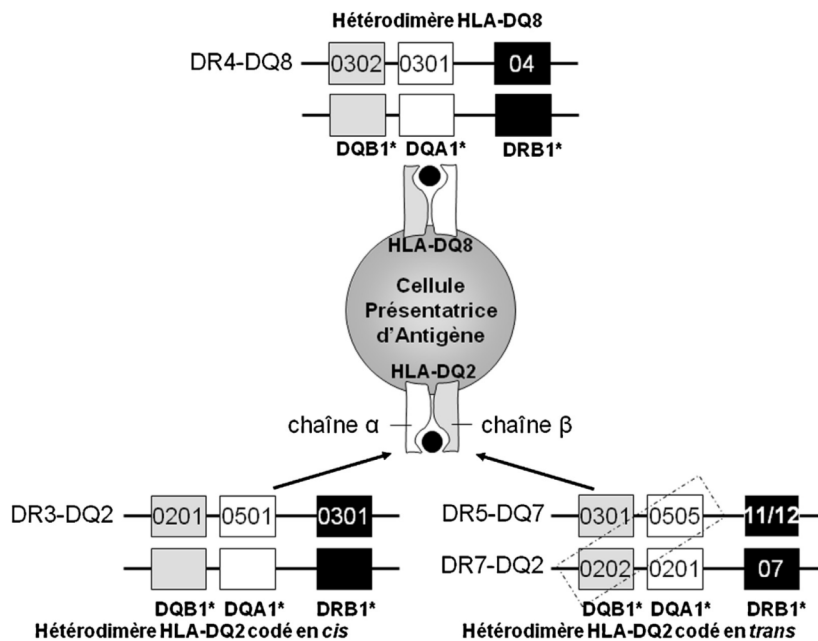


Fig. 3 Haplotypes associés aux hétérodimères HLA-DQ2 et HLA-DQ8 [17].

C. Réponse immunitaire :

La fraction toxique du gluten alimentaire est l' α -gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines [18]. Schématiquement, la gliadine (sous forme de glutamine) pénètre au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques.

La gliadine est ensuite transformée en acide glutamique par une enzyme, la transglutaminase tissulaire (qui est la cible antigénique des anticorps anti endomysium), et est captée par les cellules présentatrices d'antigènes disposant de poches d'affinité DQ2 (ou DQ8). L'acide glutaminique est présenté aux

lymphocytes T du chorion (de type CD4) qui sont activés et induisent une réaction inflammatoire de type TH1 γ [10] avec production d'interféron γ et de TNF α et une réaction immunitaire humorale avec production d'anticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase tissulaire et anti-endomysium. La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant justement la cible antigénique des anticorps anti-endomysium [19].

A côté de cette réponse immunitaire adaptative, la physiopathologie de la maladie cœliaque met en jeu une réponse innée qui s'accompagne de production d'interleukine 15 (IL 15) par les cellules épithéliales intestinales [20]. Cette synthèse accrue d'IL 15 est à l'origine d'une hyperplasie des lymphocytes intra-épithéliaux et de l'activation de leurs propriétés cytotoxiques entraînant l'atrophie villositaire [20]. De plus, in vitro, l'IL 15 prévient l'apoptose des lymphocytes intra-épithéliaux clonaux anormaux des patients avec sprue réfractaire, il est donc probable que les effets anti-apoptotiques puissants de l'IL 15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium, favorise l'émergence de lymphomes T à partir de lymphocytes intra épithéliaux anormaux [20].

D. Autres facteurs déclenchant :

Parmi les facteurs déclenchants :

a. Les infections intestinales virales :

L'adénovirus 12 possède une analogie structurale avec l' α -gliadine [21,22]. Il existe donc une réaction immunitaire croisée entre ces deux composés. Ainsi, l'hypersensibilité à la gliadine chez les sujets prédisposés pourrait être secondaire à l'infection virale par l'adénovirus 12, et ce n'est qu'au cours d'une

seconde stimulation qu'apparaîtraient les lésions intestinales. Le déclenchement de la maladie se ferait donc en deux temps [23] :

- Le 1^{er} temps : phase asymptomatique de l'infection virale intestinale par l'adénovirus 12,
- Le 2^{ème} temps : apparition des lésions muqueuses par immunisation contre le virus lors d'une réinfection ou lors d'ingestion de gluten.

De plus ce virus a un rôle oncogène important chez le rongeur, ce qui pourrait expliquer la fréquence accrue de lymphomes ou autres néoplasies dans la maladie coeliaque de l'adulte.

On a observé également une nette augmentation de la prévalence d'anticorps anti-adénovirus chez les sujets atteints de maladie coeliaque non traitée : 89% contre 17% dans la population générale, sachant que l'immunisation contre les virus à tropisme digestif notamment adénovirus 18 est identique aussi bien chez les patients que chez les témoins [23].

b. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée :

En Suède, au début des années 1980, s'est produite « l'épidémie suédoise » pendant laquelle les cas d'intolérance au gluten sous toutes ses formes ont doublé. Une structure de recherche a été mise en place avec suivi de cohortes qui a conclu que l'âge, les modalités de la diversification alimentaire et le contexte d'épidémie virale lors de cette diversification conditionnaient l'acquisition ou non d'une tolérance immunitaire. L'introduction du gluten avant l'âge de 3 mois était associée à une prévalence plus grande d'intolérance sous toutes ses formes. L'intolérance au gluten après 6 mois survenait après l'arrêt de

l'allaitement maternel, dans un pays où l'allaitement est la règle, et la dose de gluten était plus importante. L'allaitement est considéré comme favorisant potentiellement la tolérance immunitaire, par des facteurs immuno-modulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle. Les conseils sur la diversification sont donc importants, et paradoxalement il ne paraît pas anodin de retarder trop l'introduction du gluten, au risque de rater la fenêtre d'induction de l'immunotolérance qui s'étendrait de 4 à 6 mois. Le meilleur conseil semble être d'introduire le gluten en faibles doses entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel [24,25].

E. De maladie purement intestinale, la maladie cœliaque devient une maladie générale :

La présence de la transglutaminase 2 dans de nombreux tissus expliquerait en partie la multitude de pathologies actuellement connues comme associées à la maladie cœliaque. Le risque de cancer est accru dans la maladie cœliaque (lymphomes, cancers digestifs) chez l'adulte [26], ceci n'est pas constaté chez l'enfant et l'adolescent. Les données récentes ont largement revu à la baisse de ce risque chez l'adulte, en particulier dans les formes latentes. Si la littérature n'est pas claire sur le point précis de la responsabilité directe de la maladie cœliaque sur la survenue de pathologies auto-immunes, il est admis que l'incidence de maladies auto-immunes augmente avec la durée d'exposition au gluten. L'autre hypothèse serait un terrain dysimmunitaire commun. Un argument pour un terrain immunitaire particulier serait le fait que les malades cœliaques répondent moins bien à certaines vaccinations, comme celle contre l'hépatite B, ou seraient plus vulnérables vis à vis de la tuberculose.

Quoi qu'il en soit, une intolérance au gluten doit être recherchée devant chacun de ces tableaux, et traitée si elle est prouvée dans le but, entre autres, de ne pas favoriser la survenue d'une autre pathologie auto-immune ou d'un cancer [27].

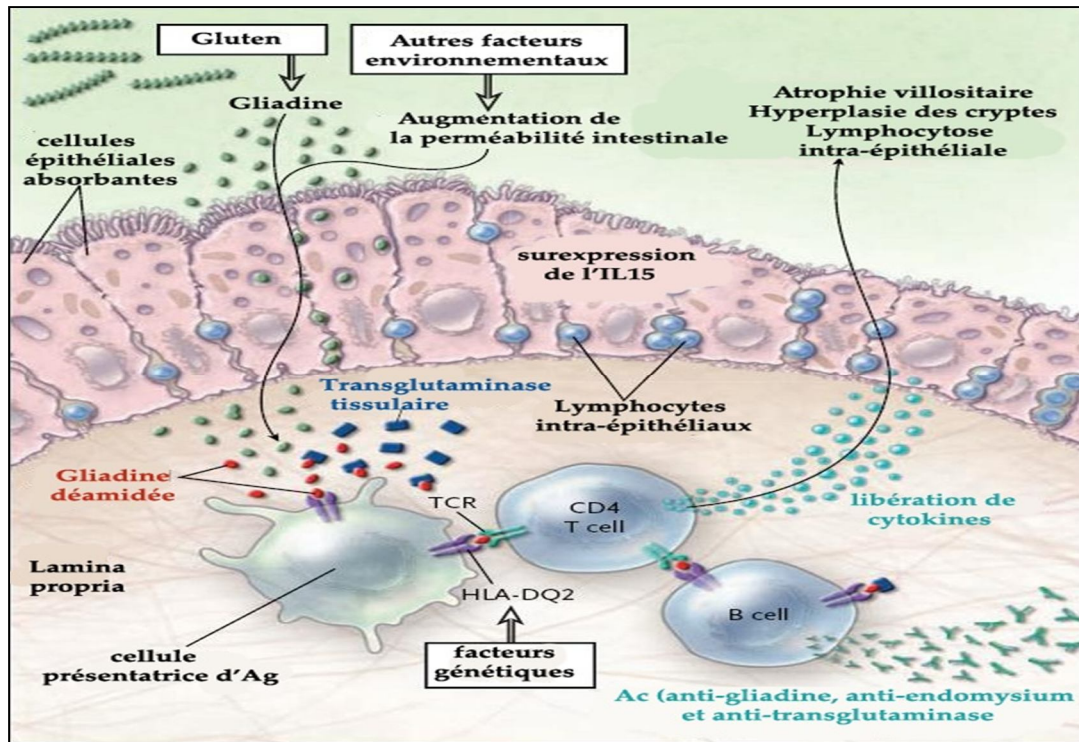


Fig.4 Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie coeliaque [28].

Chapitre III. Epidémiologie

A. Epidémiologie de la maladie cœliaque :

a. Prévalence :

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 [29-30]. Le dépistage sérologique aurait ainsi augmenté de 12% l'incidence de la maladie [31].

Aucune étude n'a précisé à ce jour la prévalence de la maladie cœliaque au Maroc.

Tableau 1 Prévalence de la maladie cœliaque [13].

Pays	Prévalence de la maladie cœliaque	Références
Etats-Unis	1-2/100	[30]
Turquie	1,3/100	[32]
Tunisie	2,8/100	[33]
Tunisie	1/700	[34]
Algérie	3,4/100	[35]
Espagne	0,26/100	[36]
France	0,25/100	[36]
Italie	0,5/100	[36]
Angleterre	1/100	[36]
Suède	0,5/100	[36]

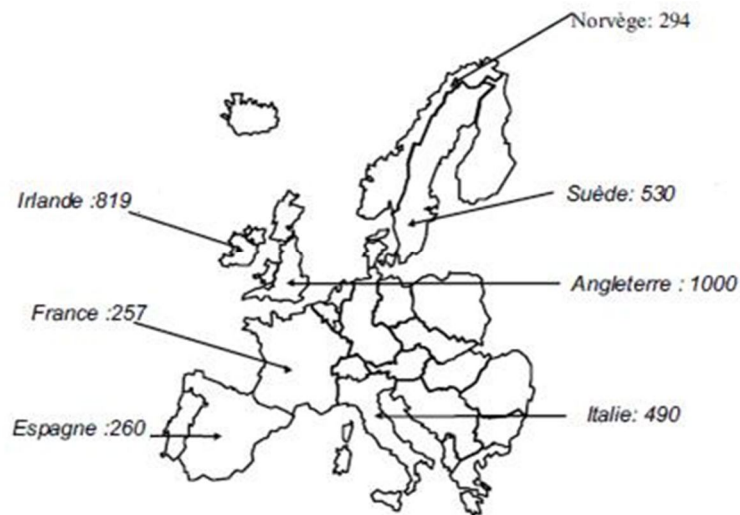


Fig.5 Prévalence de la maladie cœliaque en Europe pour 100.000 habitants [36].

b. Âge :

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 [37]. 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 [38]. Dans une étude marocaine [13], le diagnostic de maladie cœliaque a été posé au-delà de l'âge de 40 ans chez 36 patients, soit 25% des cas et dans 2 cas (1,4%) au-delà de l'âge de 60 ans. Aussi, dans la série marocaine [13], la maladie cœliaque présente un pic de fréquence entre 21 et 40 ans, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 32 ans.

c. Sexe – Race :

Cette maladie est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme [28]. Dans la série marocaine [13], le sexe ratio F/H est de 4,6 confirmant la classique prédominance féminine.

La maladie cœliaque affecte essentiellement les sujets de type caucasien, elle reste exceptionnelle chez les noirs africains, les chinois et les japonais [18].

Tableau 2 Les données épidémiologiques de la maladie cœliaque chez l'adulte [13].

Auteurs	Pays	Extrêmes d'âge	Âge (moyenne)	Sex-ratio
Rampertab [29]	Etats-Unis	16-83	43,4	2
Favre [30]	France	-	34,3	2
Fernandez [31]	Espagne	18-65	33	2,8
Volta [32]	Italie	12-65	31,5	1,85
Ellul [33]	Malte	14-79	31	3,2
Cottone [34]	Italie	-	34,7	3,2
Elsurer [22]	Turquie	-	36,5	1,85
Gueddana [23]	Tunisie	16-54	30	4,7
Série Marocaine [13]	Maroc	16-61	32	4,6

d. 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 [39].

Dans la série Marocaine, la grande majorité des patients provenait de la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaër, ce qui peut être expliqué par le fait qu'elle est une zone de culture de blé mais aussi par la proximité du centre hospitalier pour ces patients [13]. Ce qui facilitait leur repérage à travers une facilité d'accès relative aux services de l'établissement.

e. Etude d'une série au Maroc : Résultats.

Il s'agit d'une série de 145 patients atteints de maladie cœliaque de l'adulte suivis au service des maladies de l'appareil digestif du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, Maroc, durant une période de 11 ans, allant de janvier 1999 à novembre 2010.

Le diagnostic de maladie cœliaque a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, histologiques, sérologiques et par l'évolution des malades.

Cette étude s'est intéressée à analyser les données épidémiologiques, cliniques, paraclinique et évolutives de la maladie cœliaque de l'adulte.

1. Âge (Fig. 6)

Au moment de leur consultation, l'âge moyen des patients est de 32 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 61 ans.

L'âge des femmes oscillait entre 16 et 61 ans avec une moyenne de 31,8 ans.

L'âge des hommes oscillait entre 16 et 56 ans avec une moyenne de 33 ans.

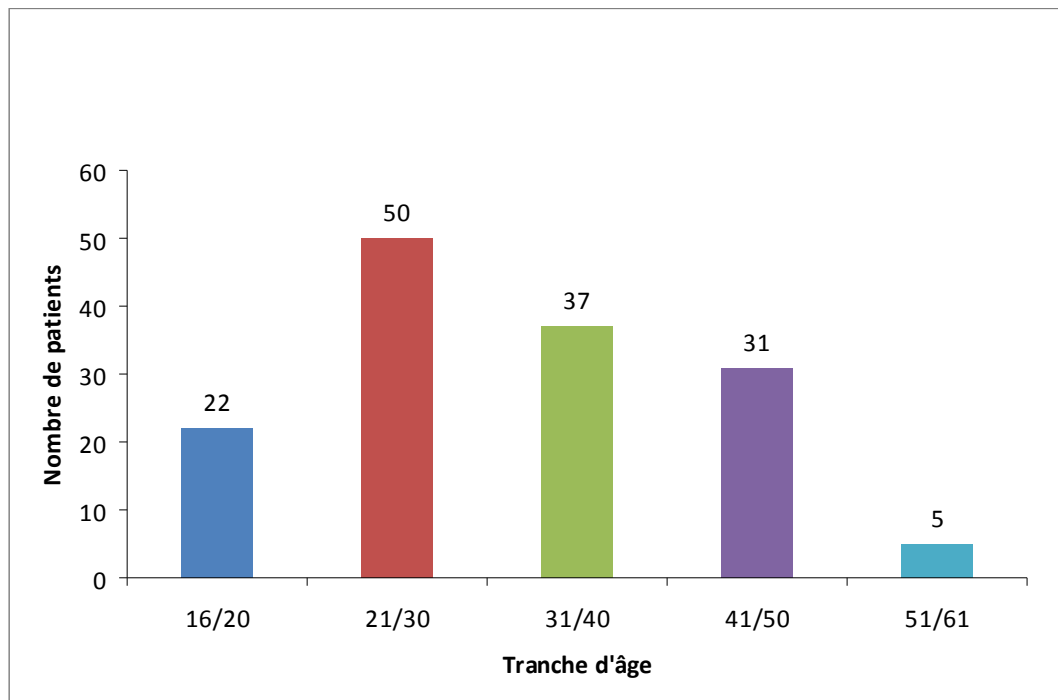


Fig.6 Répartition par tranche d'âge [13].

2. Sexe (Fig. 7)

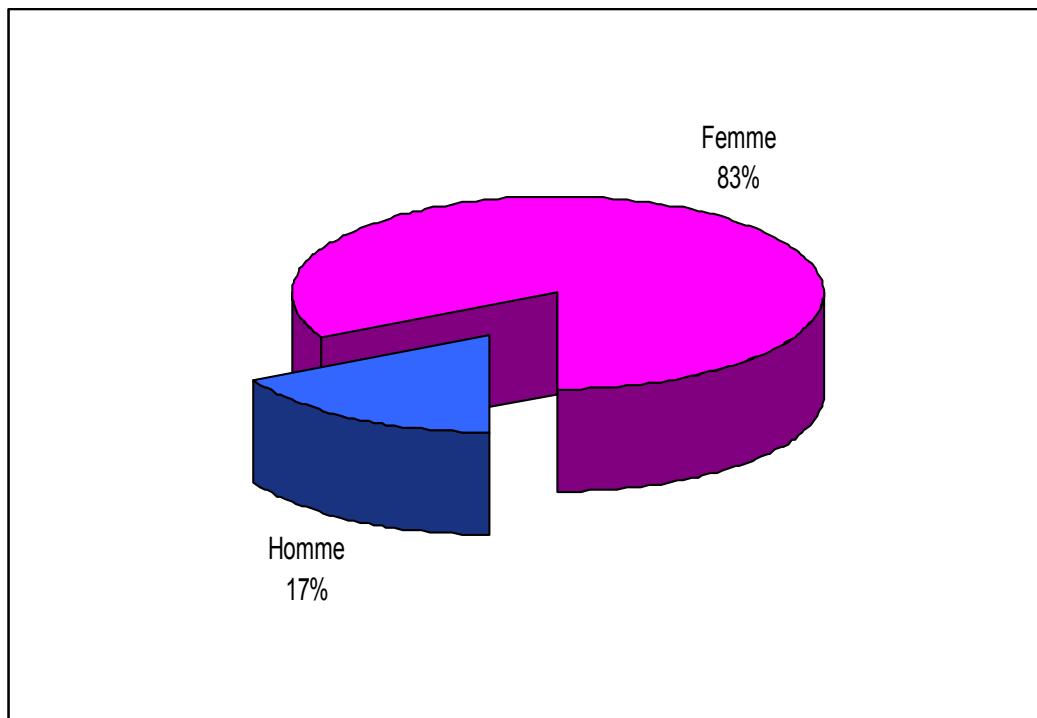
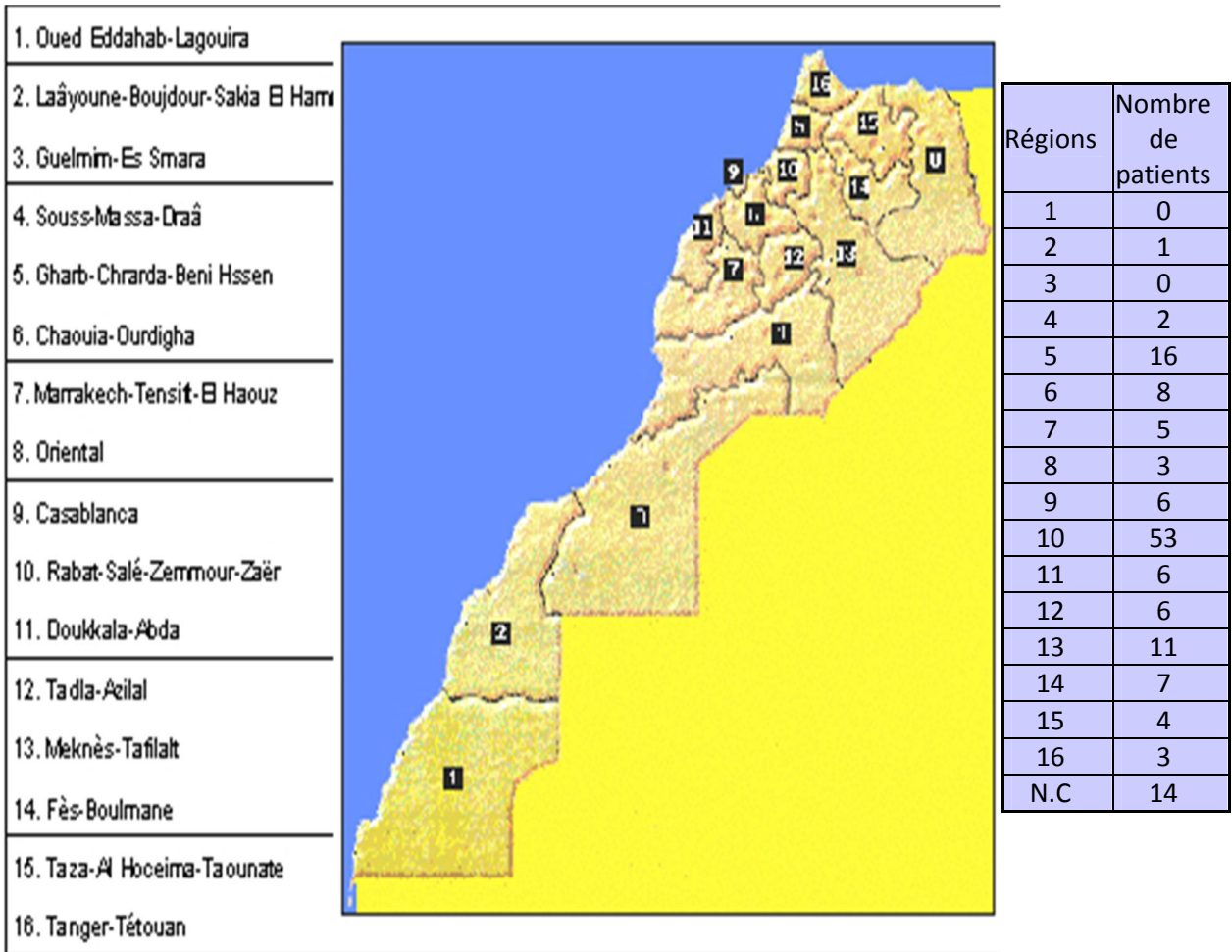


Fig. 7 Répartition selon le sexe [13].

On note une nette prédominance féminine chez les patients avec une sex-ratio F/H de 4,6.

3. Origine géographique (Fig. 8)



N.C : non communiqué

Fig.8 Répartition des patients selon l'origine géographique [13].

La majorité des patients est originaire des régions de Rabat-Salé-Zemmour-Zaër et du Gharb-Chrarda-Béni Hssen. Ceci est dû à la proximité du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat, comme déjà signalé auparavant [13].

Chapitre IV : Que génère la maladie cœliaque

A. Circonstances de découverte

L'expression clinique de la M.C est très polymorphe allant de la forme asymptomatique à la malnutrition sévère et varie avec l'âge [40]. 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, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années. Souvent, des signes digestifs et extra-digestifs sont associés rendant le diagnostic encore plus difficile [38, 41]. Le diagnostic de la M.C peut être évoqué devant une augmentation des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexplicée, une anémie isolée, une aphtose buccale récidivante ou encore des troubles fonctionnels intestinaux. Ainsi une étude suggère que certains cas de syndromes de l'intestin irritable avec diarrhée et bilans endoscopiques et histologiques normaux pourraient être secondaires à une M.C latente [42].

La fréquence de la maladie a donc été longtemps sous-estimée, en raison des formes atypiques « silencieuses », qui sont actuellement majoritaires. Il existe deux pics de révélation : un dans l'enfance, un à l'âge adulte (le plus souvent entre 20 et 40 ans), les formes à révélation tardive étant en constante augmentation. La prévalence de la maladie est passée de 1/2 500 (formes classiques symptomatiques) à 1/200 avec le dépistage sérologique de formes « silencieuses » (paucisymptomatiques ou atypiques) présentant des anomalies de la muqueuse intestinale. Par ailleurs, il existe des formes « latentes » pour

lesquelles on retrouve des anticorps positifs avec une muqueuse intestinale normale [40].

Les symptômes classiques (gastro-intestinaux) de la maladie cœliaque comprennent diarrhée, distension abdominale, douleurs abdominales, météorisme, vomissements, constipation, anorexie. Mais des symptômes non gastro-intestinaux sont fréquemment rencontrés et doivent être reconnus. Une anémie par carence martiale est fréquemment observée et peut constituer le seul signe inaugural. D'autres présentations sont le retard staturopondéral chez l'enfant, des troubles de la fertilité, des ulcérations buccales récidivantes, des altérations de l'émail dentaire, l'ostéoporose, la fatigue, la léthargie, la malnutrition et une atteinte hépatique. Les patients atteints de maladie cœliaque peuvent également souffrir de troubles neurologiques (ataxie cérébelleuse, par exemple). La dermatite herpétiforme en constitue également une manifestation extra-intestinale. La maladie cœliaque peut être associée au déficit en IgA, à la trisomie 21 et à des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 ou une thyroïdopathie auto-immune. Certains sujets ont une atrophie villositaire mais sans aucune manifestation clinique [43].

B. Signes digestifs

1. La diarrhée

C'est le maître symptôme, elle est intermittente ou permanente, alternant avec des épisodes de transit normal ou même de constipation [44]. Le mode de révélation le plus classique de la maladie cœliaque est une diarrhée chronique mais une diarrhée aiguë peut en être un [45].

Le poids des selles variant entre 300 et 400 g/24h. Cette diarrhée est faite de selles abondantes, molles ou pâteuses, grasses, luisantes, de couleur clair, d'odeur rance, flottant dans la cuvette. Elle est habituelle, au point que le malade n'a pas vraiment conscience d'avoir un volume de selles anormal.

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 [44]. Cette stéatorrhée s'associe fréquemment à une diarrhée hydro-électrolytique essentiellement due à une composante osmotique. Celle-ci est 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 [44].

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 Matuchansky et al [46]. Dans une étude tunisienne [33], la diarrhée a été retrouvée dans 97,5% des cas.

2. 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 formes non compliquées de la maladie, 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.

La fréquence des douleurs abdominales est variable. Dans la série de Matuchansky et al [46], ces douleurs ont été retrouvées dans 59% des cas. Dans l'étude tunisienne [33], elles ont été présentes dans 75% des cas.

3. 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.
- Des nausées et des vomissements sans rapport avec les repas peuvent être présents

C. Signes extra-digestifs

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

1. Signes généraux

a. Amaigrissement

Il représentait, dans les années 60, l'un des signes les plus fréquents de la maladie [47]. 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.

Récemment, une meilleure connaissance des formes pauci-symptomatiques de la maladie cœliaque et une plus large utilisation des tests sérologiques ont permis de détecter un grand nombre de patients 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 [47]. Dans une étude faite par Corazza et al en 1994, l'amaigrissement était retrouvé dans 53% des cas [47]. Ce signe était plus fréquent dans les formes classiques de la maladie (67%) que dans les formes pauci-symptomatiques (31%) [47]. 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 [46].

b. 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 [48]. 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 [49], chez 54% des patients de la série de Corazza et al [3], chez 87% des patients de la série de Matuchansky et al [46].

2. 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 [50], 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% [50], 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 [51].

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 [18].

3. Signes ostéo-articulaires

Dans une étude britannique réalisée par Lubrano et portant sur 200 adultes atteints de maladie coeliaque, 26% des patients présentait des signes ostéo-articulaires [52]. 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. 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 [53]. Elles sont plus fréquentes chez les patients non traités [48]. L'atteinte axiale est généralement représentée par des lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le régime sans gluten, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates. La prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les coeliaques a été étudiée par Green [54], environ 7% des patients atteints de maladie coeliaque ont une ostéopénie ou une ostéoporose. Une étude prospective réalisée par Stenson [55] a montré une prévalence de 3,4% de maladie coeliaque dans le groupe de patients ostéoporotiques contre 0,2% dans le groupe sans ostéoporose. La recherche de la maladie coeliaque serait donc justifiée en cas d'ostéoporose idiopathique.

4. Signes cutané-muqueux

À côté de la dermatite herpétiforme dont l'association à la maladie coeliaque a été clairement démontrée, d'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie coeliaque. On retrouve en effet une vascularite

cutanée nécrotique, avec nodules hypodermiques, purpura ou plaques nécrotiques parfois ulcérées, a été occasionnellement rapportée [56]. Un hippocratisme digital est observé dans près de 20% des cas, une hyperpigmentation cutanée et parfois, de la muqueuse buccale, liée à la malabsorption de fer et de vitamine C, un lichen plan et pyoderma gangrenosum, une glossite, une aphtose buccale récidivante [11], 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 [57]. Ces lésions cutanées sont toutes plus au moins sensibles au régime sans gluten [36].

5 . Signes génitaux

Corazza et al. [11] avaient retrouvé des troubles génitaux dans 23% des cas, Ciacci et al. [49] les avaient notés dans 33% des cas. Dans une étude menée par Meloni et al. [58] une maladie cœliaque a été retrouvée chez 3,3% des patientes explorée pour stérilité. La prédominance féminine conduit à envisager les conséquences de la maladie cœliaque sur la fertilité et sur la grossesse. Dans la série de Martinelli [55], il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliques non traités, risque qui disparaît après un an de régime sans gluten [59].

Le régime sans gluten permet, pendant la grossesse des femmes atteintes de maladie cœliaque, d'éviter le retard de croissance intra-utérin et de limiter l'hypotrophie à la naissance [60]. On note également une fréquence augmentée des aménorrhées et même de stérilité [58]. 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 [61]. Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale [61].

6. Signes neuro-psychiques

Des manifestations neurologiques isolées peuvent rarement être révélatrices de la maladie cœliaque [62]. Le plus souvent, les manifestations neuro-psychiques sont associées à d'autres manifestations digestives ou extra-digestives. Selon Banerji et al. [63], 37,5% des patients présentant une maladie cœliaque souffriraient de complications neurologiques. Selon Fernandez [64], cela ne concernerait que 5% des patients. Selon Bouhnik et al. [56], 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 [65] mais aussi de neuropathie périphérique [66] 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 [56].

Plusieurs études ont suggéré une association entre la maladie cœliaque et l'épilepsie. Une forte prévalence de l'épilepsie (3,5% - 5,5%) a 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 [67].

Le plus souvent, la symptomatologie consiste en une amaurose transitoire. Elles sont habituellement brèves mais des états de mal répétés sont possibles [68]. 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. [69] en 1970 et a été confirmée par la suite par plusieurs études. Toti et al. [70] 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 [67].

La prévalence de cœliaques souffrant de migraine est variable allant de 4,4% à 27,9% selon les séries [71,72]. La moitié de ces patients ont vu leur migraine s'améliorer avec le régime sans gluten [72].

c. Les troubles psychiques

Les troubles psychiques sont fréquents, à type d'irritabilité, d'anxiété ou de syndrome dépressif rapidement améliorés par le régime sans gluten [36].

7. 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 [73].

8. 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. [11], les œdèmes des membres inférieurs étaient présents chez 27% des patients. Dans une étude tunisienne [33], cela concernait 10% des patients.

9. L'obésité

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. 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 diagnostiques doivent donc être proposés aux patients présentant des symptômes évocateurs de la maladie cœliaque, et ce quelque soit leur indice de masse corporelle [74].

10. Manifestations pulmonaires

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 diagnostique 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 [75].

11. Autisme : lien non encore établi

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 [67].

Tableau 3 Fréquence des principaux signes extra-digestifs de la maladie cœliaque [13].

	Matuchansky	Modigliani	Fernandez	Elsurer	Barada	Gueddana	Série marocaine
Références	[40]	[42]	[31]	[22]	[41]	[23]	
Amaigrissement	77%	75%	22%	50%	82%	85%	69%
Anémie clinique	87%	50%	54%	-	-	65%	60,7%
Signes ostéo-articulaires	26%	35%	13%	-	-	-	29,7%
Signes cutanéomuqueux	-	22%	-	11,6%	-	20%	16,6%
Signes génitaux	-	-	-	-	-	10%	29,7%
Retard staturo-pondéral	-	-	-	11,6%	7,7%	-	5,5%
Signes neuromusculaires	-	-	5%	-	-	2,5%	15,2%
Œdèmes des membres inférieurs	-	32%	-	-	-	10%	6,9%

D. Qu'on est-il de la série marocaine ?

L'étude de la série marocaine rapporte les résultats suivants [13] :

1. Signes digestifs

a. Diarrhée

La diarrhée était présente dans 79,9% des cas. Elle 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 pauci-symptomatiques pourrait expliquer des chiffres inférieurs.

b. Douleur abdominale

94 patients présentaient des douleurs abdominales, représentant 65,3% des cas.

c. Autre signes digestifs

- **Météorisme abdominal**

Ceci a été rapporté par 14 patients, soit 9,7% des cas de cette série.

- **Nausée et vomissement et dysphagie**

Dans cette série, ils ont été notés dans 26 cas, soit 18,1%(nausées, vomissements). La dysphagie était décrite par 4 patients (2,8%) et pouvant nous orienter vers l'une des complications de la maladie cœliaque : le syndrome de Plummer-Vinson.

2. Signe généraux

a. Amaigrissement

Dans cette étude, ce signe était présent dans 69,4% des cas, ces résultats rejoignant ceux de la littérature.

b. Asthénie

Dans cette étude, ce symptôme a été rapporté par 58% des patients.

3. Le syndrome anémique

Dans cette série, ce syndrome a été retrouvé chez 88 patients soit 60,7% des cas.

4. Signe osteo-articulaire

Dans cette étude, les signes ostéo-articulaires étaient présents dans 31,8% des cas. 33,3% de ces patients présentaient au moment du diagnostic des polyarthralgies sans caractère inflammatoire touchant les petites et grosses articulations, elles sont non érosives et non déformantes. 6 cas (4,1%) d'arthrite ont été retrouvés. 4 cas de lombalgies ont été retrouvés soit 2,8% des cas. Une ostéodensitométrie de départ a été réalisée chez la totalité des patients et a révélé une ostéopénie chez 31 patients (21,4%) et une ostéoporose chez 18 patients (12,4%).

5. Signe cutanéomuqueux

Dans cette série, les troubles cutanéomuqueux notés chez 24 patients soit 16,6% des cas, répartis comme suit :

Signes cutanéomuqueux	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Glossite	6	4,51 %
Hippocratisme digital	4	3 %
Aptose buccale	4	3 %
Hyperpigmentation cutanée	4	3 %
Purpura ecchymotique	2	1,5 %
Alopécie diffuse	2	1,5 %
Phénomène de Raynaud	1	0,75 %
Dermatite herpétiforme	1	0,75 %

6. Signes génitaux

Chez la femme, les signes génitaux, tous troubles confondus sont retrouvés dans cette étude dans 29,7% des cas, rejoignant les résultats décrits dans la littérature. Les signes génitaux n'ont jamais été retrouvés de manière isolée, mais toujours associés à d'autres signes digestifs ou extra-digestifs. 3 patientes (2%) ont présenté des avortements à répétition. Aucun nouveau-né de mère

atteinte de maladie cœliaque n'a souffert de retard de croissance intra-utérin ni d'hypotrophie. On note une fréquence de 10% d'aménorrhée et 3,5% de stérilité. Aucun trouble n'a été retrouvé chez l'homme.

7. Atteinte neurologique centrale

Dans cette étude, ce trouble était présent chez 4 patients 2,8% des cas. Les signes neuro-psychiques, tout trouble confondus, étaient présents dans 15,2% des cas, dont la majorité est représentée par des myalgies. Ils n'ont jamais été retrouvés de manière isolée, mais toujours associés à d'autres signes digestifs ou extra-digestifs.

8. Retard staturo-pondéral

Dans cette étude, 8 cas de retards staturo-pondéraux ont été retrouvés soit 5,5% des cas.

9. Œdème des membres inférieur

Dans cette série, ils étaient présents chez 10 patients soit 6,9% des cas

Chapitre V : Diagnostic

Les éléments cliniques comme déjà signalés peuvent évoquer le diagnostic de la maladie cœliaque. D'autres éléments d'ordre paraclinique aident à conforter davantage une suspicion.

A. Éléments paracliniques ;

Les éléments à rechercher et les examens à effectuer pour le diagnostic de la maladie cœliaque sont :

- les électrolytes;
- le calcium, le magnésium ;
- les albumines, les protéines;
- le cholestérol et le bêta-carotène;
- la formule sanguine complète;
- le dosage de la vitamine B12, l'acide folique;
- le bilan martial;
- le PTT, l'INR;
- l'examen des selles (graisseuses et malodorantes) pour la recherche de gras ou une collecte de 72 heures des selles pour le dosage quantitatif des gras fécaux;
- le test de tolérance au D-xylose peut révéler une malabsorption des hydrates de carbone;
- La pierre angulaire du diagnostic est l'endoscopie haute avec une biopsie du duodénum [76].

B. Histologie

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 x10, x40, x100). 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 normale 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 $\alpha\beta$. A proximité d'un follicule lymphoïde, le relief villositaire est pauvre ou absent [77].

2. Diagnostic histologique de la maladie cœliaque :

Des biopsies de la partie proximale de l'intestin grêle sont indiquées chez les sujets qui ont une sérologie positive et chez les patients qui présentent des symptômes évocateurs de 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. L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes–villosités. Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport villosités/cryptes de deux à trois. Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature. La classification de Marsh est la plus utilisée. Elle comporte cinq types. En pratique, dans la gradation des AV au cours de la MC (lors du diagnostic ou dans le suivi), seuls les types II et III de Marsh sont couramment utilisés [3].

L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses. L'AV peut être plus ou moins étendu le long de l'intestin grêle et de degré variable au moment du diagnostic. L'AV semble toujours présent et plus marquée au niveau du duodénum qu'au niveau du jéjunum et est donc le plus souvent accessible à une

endoscopie oeso-gastroduodénale classique. La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au degré d'atrophie. Bien que pathognomoniques, les lésions d'AV ne sont pas spécifiques de la MC [3].

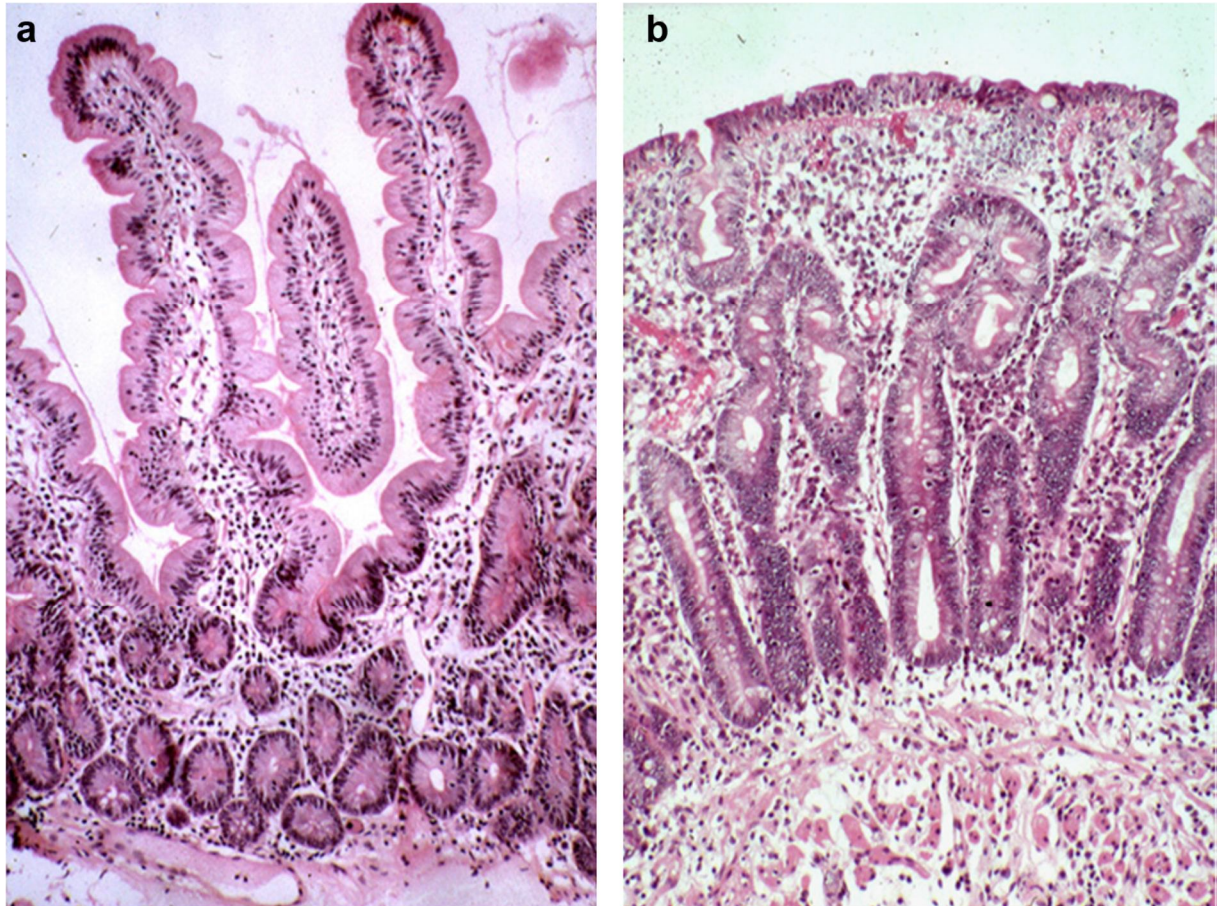


Fig .9. a : muqueuse intestinale normale : villosités de hauteur normale ; b : maladie coeliaque : atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes, augmentation des lymphocytes intraépithéliaux et de la cellularité du chorion [3].

Tableau 4 Classification utilisée pour grader les lésions de la maladie coeliaque ou d'atrophie villositaire. AV : atrophie villositaire ; LIE : lymphocytes intraépithéliaux ; V/C: rapport villosité sur crypte. a La classification simplifiée ne tient compte que des lésions d'atrophie. b (> 30 lymphocytes/100 cellules épithéliales [3]).

Classification de Marsh	Classification simplifiée*
Marsh 0 : muqueuse normale	Muqueuse normale : rapport V/C > 2 à 3
Marsh I : augmentation isolée des LIE ^b	
Marsh II : augmentation des LIE + hyperplasie des cryptes sans atrophie	
Marsh IIIa : AV partielle	AV partielle : $2 < \text{rapport V/C} < 1$.
Marsh IIIb : AV sub-totale	AV sub-totale : le rapport V/C < 1
Marsh IIIc : AV totale	AV totale : disparition totale des villosités. Aspect de muqueuse plate.

AV : atrophie villositaire ; LIE : lymphocytes intraépithéliaux ; V/C : rapport villosité sur crypte.

La classification de Marche et Matuchansky, se base sur l'évaluation de 3 paramètres [78] :

- 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 anatomo-pathologiques :

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

La figure suivante permet de comprendre les différentes classifications existantes [79] :

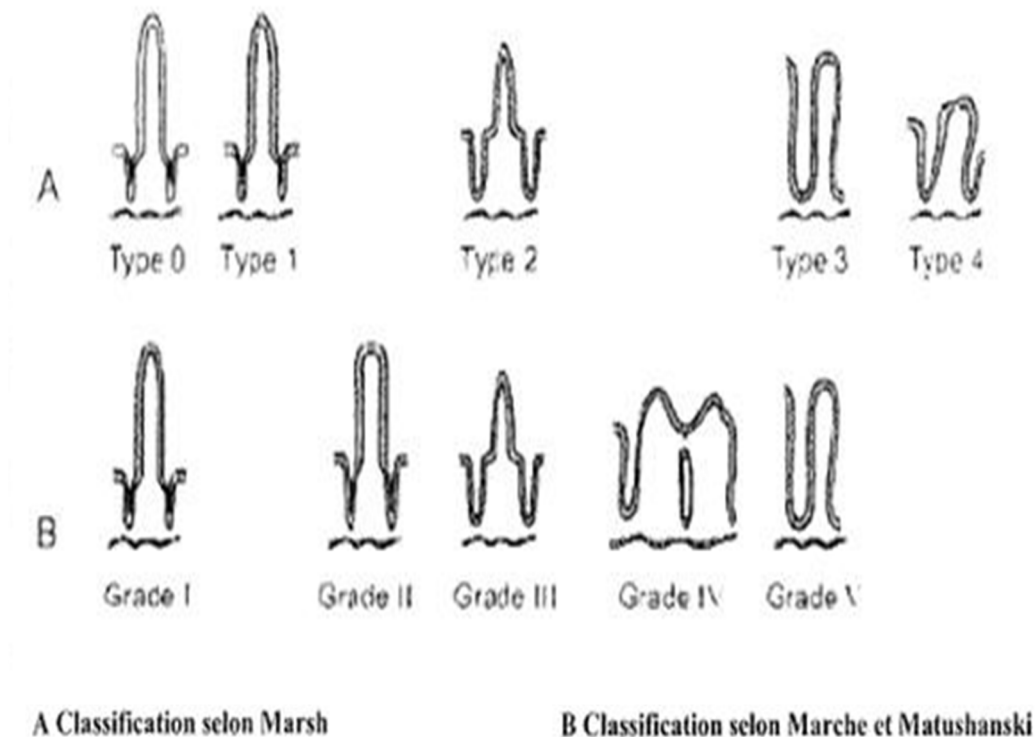


Fig. 10 Les différentes classifications histologiques de l'atrophie villositaire [79].

b. L'augmentation constante du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux : [3]

Le nombre normal de LIE est inférieur à 30 pour 100 cellules épithéliales (CE) (30 %) (40 % pour Ferguson et Murray; < 25 % pour Hayat et al.). A l'état normal, les LIE de l'intestin représentent une population hétérogène de lymphocytes T mémoires (90 % CD45RO+) dont 20 % contiennent des granules cytotoxiques (TiA1 et granzyme B) et 60 % expriment des marqueurs natural killer comme le CD94. Leur adhésion aux CE s'effectue grâce à l'expression pour 90 % d'entre eux, de l'intégrine α Eb7 ou CD103 (HML1), ligand de la E-Cadhérine impliquée dans la formation des jonctions serrées. Il existe trois populations distinctes de LIE. Les trois-quarts des LIE sont de phénotype CD3+ CD8+ et expriment le récepteur Tab (TCR α); moins de 15 % sont CD3+ CD4- CD8- et expriment le TCRgd ; et moins de 10 % sont CD7+ mais n'expriment ni le CD3 en surface (sCD3e-), ni les TCR. Enfin, contrairement aux lymphocytes T du chorion et aux lymphocytes T circulants périphériques, les LIE CD3+ CD4+ sont minoritaires.

Dans la MC, l'augmentation des LIE (40 à 150 pour 100 CE), est considérée comme un des critères histologiques majeur et indispensable pour le diagnostic. Les LIE sont augmentées dès les premiers stades histologiques de la MC, avant l'apparition des lésions épithéliales (stade I infiltratif de la classification de Marsh). Cette hyperplasie intéresse plusieurs sous-populations de LIE présentes à l'état normal avec une augmentation quasi spécifique de la population de LIE exprimant le récepteur T TCRgd (> à 20 pour 100 CE, N < 10). L'augmentation des LIE TCRgd est également observée dans la dermatite

herpétiforme, les MC asymptomatiques (MC silencieuses), chez les patients atteints de MC devenus tolérants au gluten et chez les sujets sains apparentés partageant l'haplotype HLA-DQ2. Il peut être utile de réaliser une quantification du nombre de LIE exprimant le TCRd sur une biopsie pour appuyer le diagnostic de MC dans les cas difficiles sans AV mais cela nécessite d'avoir des biopsies congelées.

En pratique, l'étude phénotypique des LIE par un examen immunohistochimique avec les anticorps CD3 et CD8 est utile soit pour conforter le diagnostic notamment lorsque l'interprétation des lésions est difficile, par exemple du fait d'une mauvaise orientation et/ou de critères histologiques incomplets, soit au cours d'une aggravation de la maladie [3].

c. L'altération de l'épithélium de surface

En cas d'atrophie villositaire totale, les cellules de la surface épithéliale sont cuboïde, basophile avec un cytoplasme vacuolisé. Les entérocytes 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 entérocytes dans les stades avancés de la maladie cœliaque [79].

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, polymorphe,

comportant essentiellement des plasmocytes, des lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles [79].

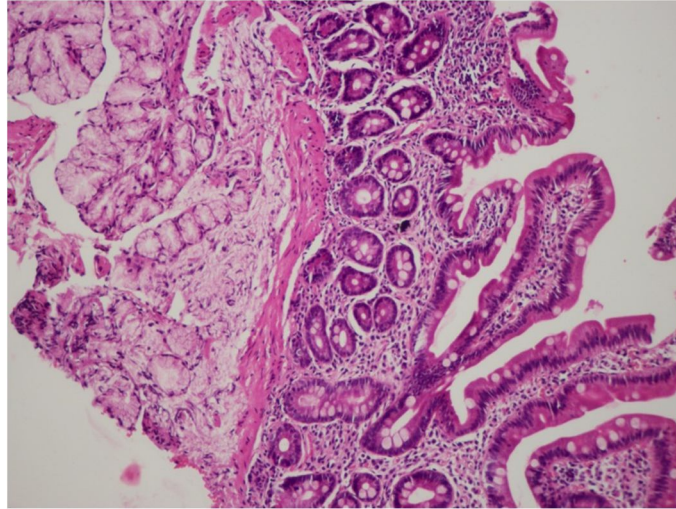


Fig. 11 Biopsie duodénale normale (HE x100) (Service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina, Rabat) [13].

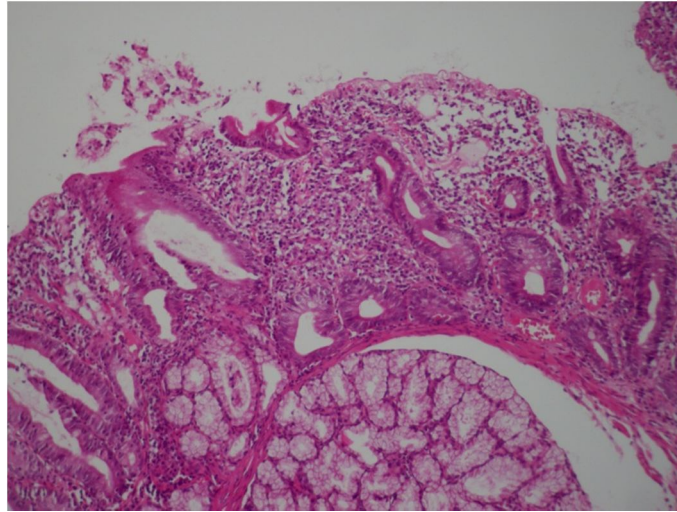


Fig. 12 Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire totale (Hématéine-Eosine x 100) (Service d’anatomie pathologique, CHU Ibn Sina, Rabat) [13].

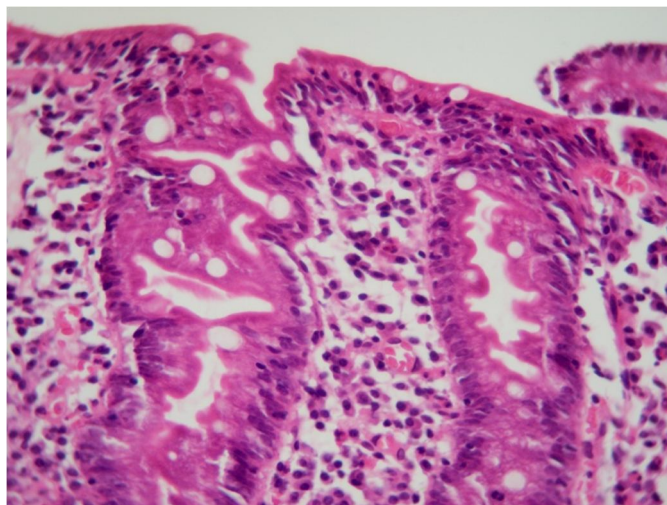


Fig. 13 Aspect histologique d’une hyperplasie des cryptes (HE x 200) (Service d’anatomie pathologique CHU Ibn Sina Rabat) [13].

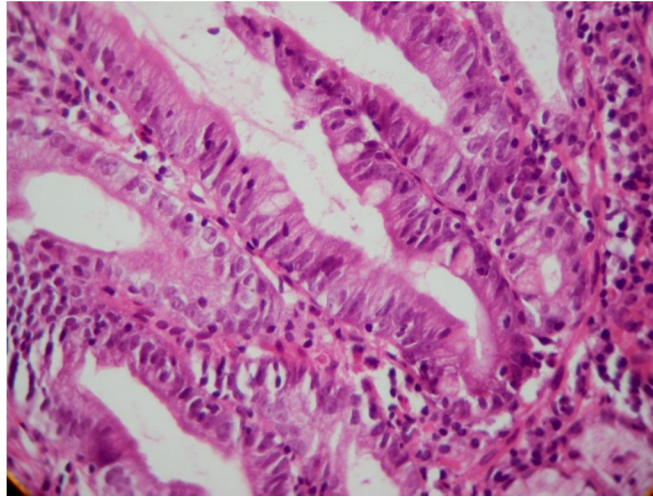


Fig. 14 Aspect histologique d'une lymphocytose intra-épithéliale marquée (HE x 200) (Service d'anatomie pathologique CHU Ibn Sina Rabat) [13].

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

Lorsqu'elle mesure plus de 10 μm , elle réalise un aspect de sprue collagène. Cette dernière a été mise en évidence dans 36% des cas d'une série de maladie coeliaque de l'adulte et sa fréquence serait associée à une longue durée d'évolution de la maladie [79]. 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 classés comme cas subcliniques ou silencieux. Ces lésions, bien que caractéristiques, ne suffisent pas pour le diagnostic de la maladie coeliaque car elles sont retrouvées aussi dans la lombliose 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 [80,81].

D'autres lésions ont été décrites en association avec l'atrophie villositaire comme la gastrite lymphocytaire retrouvée chez 39% des malades cœliaques non traités [82].

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 qui est l'atrophie villositaire totale ou partielle associée à une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%.

Dans la série marocaine, l'atrophie villositaire était présente à des grades différents selon les patients :

- Grade II : 3,5%
- Grade III : 6,7%
- Grade IV : 37,5%
- Grade V : 52,1%

Concernant la lymphocytose intra-épithéliale, elle n'a été précisée que dans 81 cas. On retrouve :

- 08 cas de lymphocytose intra-épithéliale comprise entre 20 et 30%.
- 73 cas de lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%, dont 23, supérieure à 50% [13].

C. Sérologie:

La découverte des mécanismes physiopathologiques de la MC, de nouveaux marqueurs biologiques ont vu le jour et ont été mis à profit à la fois dans le diagnostic et le suivi des patients astreints au RSG. L'évolution des tests sérologiques ces dernières années leur permet aujourd'hui d'atteindre une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) proches de 100 %. Ils sont peu invasifs car un prélèvement sanguin suffit. Reste désormais à mieux définir leur place dans les stratégies de diagnostic et de suivi, le débat entre partisans et opposants de la biopsie ne semblant pas proche d'une issue consensuelle.

De nouvelles recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) permettent de guider le prescripteur dans le maniement de ces outils diagnostiques. Les recherches d'autoanticorps antigliadine (AGA) et anti-réticuline (ARA) ayant des performances jugées insuffisantes par le comité d'experts ont été abandonnées au profit de marqueurs plus sensibles et plus spécifiques tels que les autoanticorps anti-transglutaminase (ATG) de découverte plus récente. Avec la recherche d'autoanticorps anti-endomysium (AEM) ce sont désormais depuis 2008 les deux seuls examens sérologiques préconisés et remboursés par la Sécurité sociale dans le diagnostic et le suivi de la MC en France [86].

a. Evolution des sérologies dans le diagnostic

Les critères diagnostiques Interlaken de l'European Society of Paediatric Gastroenterology, établis en 1969, négligeaient la présence d'autoanticorps circulants retrouvés chez les enfants atteints de MC. Malgré leur réactualisation en 1990 par la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology

and Nutrition (ESPGHAN), l'histologie et la réponse clinique au RSG sont restés les deux seuls critères diagnostiques obligatoires.

Nombreux sont ceux qui ont souhaité faire évoluer ces critères en y intégrant les sérologies. La North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) a publié, en 2005, le premier algorithme dans lequel la recherche d'IgA-ATG fait figure de première étape diagnostique dans la MC [86].

b. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des principaux marqueurs

La variabilité lors du recrutement des patients, du choix de la technique et du kit (et donc de la source antigénique), ainsi que des seuils de positivité retenus expliquent les résultats parfois très discordants obtenus par les différentes équipes qui ont comparé la Se et la Sp des principaux autoanticorps utilisés dans le diagnostic de MC. Globalement, quel que soit le marqueur utilisé, la recherche d'autoanticorps d'isotype IgA s'avère être plus sensible et plus spécifique que celle d'isotype IgG. Cependant, il existe un cas particulier, celui des patients déficients en IgA chez qui l'interprétation des tests sérologiques est plus délicate [86].

1. Les anticorps anti-réticuline

Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes de rongeurs. La réticuline est une structure fibreuse qui contient du collagène de type III, de la fibronectine et au moins une autre glycoprotéine. Il existe en fait différents types d'anticorps anti-réticuline, et seul le type R1 est typique de la MC. Ces anticorps se recherchent sur des coupes de foie et de rein de rongeurs. Ils donnent une fluorescence nodulaire autour des espaces portes du foie, une

fine fluorescence de la paroi des sinusoides hépatiques, et une fluorescence autour des tubules rénaux et de la capsule de Bowman.

La recherche d'IgA-ARA se fait depuis maintenant 40 ans par IFI sur des lames trois substrats (foie, rein et estomac de rat) couramment utilisées pour le dépistage d'autres autoanticorps. La HAS, tous âges confondus, rapporte une Se très variable allant de 50 à 90 % (mais seulement 35 % chez les enfants d'âge inférieur ou égal à deux ans) et une Sp entre 93 et 100 %. Les ARA sont très spécifiques de la MC, mais leur manque de Se, notamment face aux AEM, les rend aujourd'hui désuets dans la stratégie diagnostique de la MC [86].

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

Ces anticorps sont dirigés contre la fraction alcool-soluble du gluten de blé, qui constitue une partie importante des protéines de cette céréale. La présence des AGA dans le sang est généralement recherchée par une technique immuno-enzymatique (Elisa), en utilisant comme antigène de la gliadine non purifiée.

Diverses techniques se sont succédées depuis 50 ans pour mettre en évidence les anticorps dirigés contre les protéines du blé, notamment l'hémagglutination passive (Taylor et al. 1961), la précipitation en gel d'agarose (Kenrick et Walker-Smith, 1970), l'IFI (Eterman et Feltkamp, 1978 ; Stern, Fisher et Gruttner, 1979) et plus récemment les techniques Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Elisa) (Huff et al, 1979). Rostom et al. retrouvent dans leur revue de la littérature de 2005 une grande hétérogénéité des résultats des tests Elisa de dépistage des IgA-AGA et des IgG-AGA.

La Se des IgA-AGA peut être évaluée aux alentours de 80 % chez l'adulte tout comme chez l'enfant. Tous âges confondus, la Sp se situe entre 80 et 90 %. La HAS indique une Se allant de 64 à 95 % et une Sp entre 65 et 94 %. Les performances diagnostiques sont globalement meilleures chez l'enfant, mais restent très inférieures à celles d'autres autoanticorps.

La Se et la Sp des IgG-AGA sont encore plus hétérogènes mais se situent toutes les deux aux alentours de 80 % chez l'adulte et entre 80 et 90 % chez l'enfant. D'après la HAS, tous âges confondus, la Se varie de 73 à 100 % et la Sp de 65 à 98 % [86].

Dans la série marocaine, le dosage des anticorps anti-gliadine a été effectué chez 46 patients. Il était positif dans 30 cas soit 65,2% et négatif chez les 16 autres patients [13].

3. Les anticorps anti-endomysium

Comme ils ont été déjà définis, les anticorps anti-endomysium reconnaissent une structure de type réticuline située dans la substance intermyofibrillaire des muscles lisses de primates. L'antigène est particulièrement bien exprimé au niveau de l'oesophage de singe et au niveau des fibres de muscle lisse des vaisseaux de cordons ombilicaux humains. Sur coupe d'oesophage de singe (tiers inférieur de l'oesophage), ces anticorps donnent, au niveau de la muscularis mucosae, une image en nid d'abeille du tissu conjonctif qui entoure

les fibres de muscle lisse. Sur cordon ombilical humain, ces anticorps donnent une image positive autour des fibres de muscle lisse de la paroi des vaisseaux ombilicaux. Comme les anticorps anti-réticuline, les EMA reconnaissent des

antigènes de type réticuline appartenant à la matrice extracellulaire. Les antigènes correspondant aux anticorps anti-réticuline et aux EmA sont probablement très proches mais varient par les tissus différents utilisés pour la détection des anticorps. Il existe donc sans doute des réactions croisées entre ces deux types d'anticorps.

En 1983 Chorzelski et al. découvrent les AEM et mettent au point le premier test de dépistage sérologique fiable des AEM d'isotype IgA par IFI sur coupes d'œsophage de singe. La recherche d'IgA-AEM en IFI utilisant de l'œsophage de singe a chez l'adulte une Se et une Sp estimées respectivement à 97,4 % (74 à 100 % d'après la HAS) et 99,6 % (97 à 100 % d'après la HAS). Chez l'enfant la Se est de 96,1 % (75 à 98 % d'après la HAS) et la Sp est de 97,4 % (89 à 98 % d'après la HAS). Dans les études associant adultes et enfants, la Sp est globalement supérieure à 98 % et la Se varie de 86 à 98 %. Ce substrat est le plus répandu, mais il existe également des tests utilisant des coupes de cordon ombilical humain.

En ce qui concerne l'IFI sur coupes de cordon ombilical humain, la majorité des études rapportent une Sp de 100 % chez l'adulte. La Se est plus variable, entre 87 et 100 %. Globalement la Se est de 90,2 % et la Sp de 99,6 % chez l'adulte. Chez l'enfant il n'a pas été calculé de Sp, mais les auteurs concluent qu'elle est au moins aussi bonne que chez l'adulte, avec une meilleure Se (96,9 %). Des deux études incluant à la fois des patients adultes et enfants ressortent une Se de 93 % et une Sp de 100 %. Malgré des résultats excellents, la recherche d'AEM par IFI impose des contraintes : subjectivité de la lecture, difficultés de réalisation et d'approvisionnement en substrat (œsophage de singe macaque), main d'œuvre et coût élevés. Les coupes de cordon ombilical humain

n'étant pas commercialisées, seule la recherche sur œsophage de singe est réalisée en pratique courante. Une précaution indispensable est l'utilisation de conjugués adsorbés sur tissus de singe afin d'éviter les réactions faussement positives dues à la reconnaissance non spécifique des immunoglobulines de singe par les conjugués habituels [86].

Dans la série marocaine, le dosage des anticorps anti-endomysium a été effectué chez 102 patients. Il était positif chez 72 patients soit 70,6% des cas, et négatif chez les 30 autres patients [13].

4. Les anticorps anti-transglutaminases tissulaires :

La transglutaminase tissulaire (TG2 ou tTG) intestinale est l'autoantigène majeur dans la maladie coeliaque. Elle est très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale et catalyse la désamidation et la transamidation (cross-linking) des peptides de la gliadine. Les peptides désamidés de la gliadine ont une forte affinité pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Présentés par ces molécules, les peptides désamidés de la gliadine sont reconnus spécifiquement par des cellules T. Les liaisons (cross-linking) de la gliadine désamidée avec la tTG pourraient jouer un rôle dans l'induction des anticorps [43].

La présence d'ATG dans le sérum signe de façon très spécifique une MC active et leurs titres décroissent lors d'un RSG bien suivi. Il existe différentes techniques pour rechercher les ATG : méthodes radio-immunologiques, Elisa et immunodiffusion (Dot Blot). Depuis la découverte de Dieterich et al. les études tentent de démontrer la supériorité des ATG par rapport aux AEM. Certains tests Elisa utilisent de la TG de foie de cobaye, mais la TG purifiée d'érythrocytes et

la TG recombinante humaine tendent à devenir les substrats de référence. En effet, en raison d'une meilleure Sp globale la TG humaine est aujourd'hui préférée à la TG de cobaye utilisée dans les premiers tests Elisa mis au point.

L'automatisation, l'économie de main d'œuvre, la facilité d'utilisation ainsi que l'objectivité d'interprétation expliquent l'intérêt croissant vis-à-vis des techniques Elisa IgA-ATG et IgGATG par rapport aux AEM en IFI. La source antigénique varie dans les différents coffrets commerciaux disponibles, mais ceux utilisant la TG humaine sont les plus performants. Le laboratoire peut être amené à déterminer ses propres seuils de positivité pour exploiter au mieux le test, permettant ainsi d'augmenter nettement la Se au prix d'une perte minimale de Sp.

L'American Gastroenterological Association estime la Se des tests Elisa IgA-ATG de cobaye chez l'adulte aux alentours de 90 % et la Sp à 95,3 %. Chez l'enfant on retrouve une Se de 93,1 % et une Sp de 96,3 %. Les études mixtes adultes-enfants montrent une Se de 93,7 % et une Sp de 95,4 %. Avec la TG humaine recombinante, les tests disponibles pour détecter les IgA-ATG ont globalement une Se de 95,1 % (100 % pour la seule étude retenue par la HAS) et une Sp de 98,3 % (100 % pour la seule étude retenue par la HAS) chez l'adulte. Chez l'enfant on obtient une Se de 95,7 % (90 à 96 % d'après la HAS) et une Sp de 99 % (entre 98 et 100 % d'après la HAS). Il ne semble pas exister de différence significative entre les tests utilisant de la TG humaine recombinante et ceux utilisant de TG issue d'érythrocytes, mais la TG humaine recombinante reste le substrat le plus répandu dans les coffrets disponibles. Une équipe estonienne a récemment montré l'intérêt de coupler la TG à de la fibronectine pour améliorer les performances diagnostiques des tests Elisa ATG chez

l'enfant. La conformation stérique tridimensionnelle des épitopes y est mieux respectée.

La TG est une enzyme présente de manière physiologique dans le compartiment intracellulaire des érythrocytes. De nouveaux tests diagnostiques sur sang total utilisent comme substrat la TG endogène apportée par les érythrocytes du patient (grâce à une étape de lyse). Maki et Korponay-Szabo ont mis au point un test de diagnostic rapide pour les IgA-ATG dont le principe (immunochromatographie), l'aspect et la facilité d'utilisation et d'interprétation se rapprochent des tests de grossesse vendus dans le commerce. Sa Se est proche de celle des AEM en IFI et des ATG en Elisa (96,7 %), mais sa Sp est légèrement inférieure (93,5 %).

L'intérêt de ce test pourrait résider soit dans son utilisation à visée diagnostique par le médecin généraliste au cabinet, soit dans le cadre du suivi par le patient lui-même au domicile. Sur le même principe, cette équipe finlandaise a également conçu un test Elisa sur sang total (Se de 91 % et Sp de 98 %) [86].

Outre les EmA et les anticorps anti-tTG, des anticorps contre des formes désamidées de la gliadine sont également spécifiques de la maladie coeliaque. Les performances (sensibilité, spécificité) de ces anticorps anti-peptides désamidés de la gliadine (DPG) sont supérieures à celles des anticorps anti-gliadine. Les taux élevés d'IgG anti-DPG ont en particulier une forte spécificité. La recherche d'IgG EmA, anti-tTG ou anti-DPG est indiquée pour le diagnostic de maladie coeliaque chez les sujets porteurs d'un déficit en IgA. Seuls de rares patients atteints de maladie coeliaque sont séronégatifs.

La sérologie peut être utilisée pour surveiller la réponse au régime sans gluten. Le titre des anticorps diminue quand ce régime est bien suivi, et ils deviennent habituellement indétectables au bout de six à douze mois [43].

Dans l'étude marocaine, le dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire a été réalisé chez 6 patients. Il était positif dans 4 cas [13].

Tableau 5 Sensibilité et spécificité des différents auto-anticorps dans la maladie coeliaque [13]

	Anti-endomysium (IgA)	Anti-transglutaminase (IgA)	Anti-gliadine (IgA)	Anti-gliadine (IgG)
Sensibilité	75-98%	98,5%	53-100%	57-100%
Sensibilité (série marocaine)	70,6%	66,7%	65,2%	-
Spécificité	96-100%	98 %	65-100%	42-98%
Valeur prédictive positive	98-100%	—	28-100%	20-95%
Valeur prédictive négative	80-95%	—	65-100%	41-88%

5. Les nouveaux marqueurs de la maladie coeliaque

Les anticorps anti-gliadine déamidés

Une nouvelle génération d'anticorps utilisant comme substrat, en remplacement de la gliadine, de la gliadine déamidée semble prometteuse surtout lorsque ces nouveaux tests sont couplés aux anticorps antitransglutaminase. Un test Multiplex qui détecte en un seul test des IgA antigliadine déamidée, des IgA antitransglutaminase et met en évidence un éventuel déficit en IgA a de bonnes performances par rapport aux tests unitaires standards [40]. Ces tests de seconde génération utilisant des peptides issus de la gliadine désamidés de façon synthétique (DGP) montrent une Se (91 %) et une Sp (98 %) diagnostiques proches de celles des ATG et une meilleure Se (91 % versus 80 %) par rapport aux AEM. Leur haute Sp (99,2 %) leur conférerait un intérêt, soit en association, soit dans certains cas particuliers : les enfants de moins de deux ans et les rares cas où les ATG et AEM sont négatifs. Les taux de ces anti-DGP seraient mieux corrélés à l'atteinte muqueuse, ce marqueur pourrait être plus sensible que les AEM et ATG dans le suivi des patients traités. Des études supplémentaires permettront de mieux évaluer leur intérêt et leur place dans la stratégie diagnostique de la MC [86].

D. Génétique et diagnostic de la M.C

Dès 1972, les techniques sérologiques de groupage HLA permettent de mettre en évidence une association génétique entre la molécule HLA de classe I dénommée plus tard B8 et la survenue de la MC. En 1976, un lien encore plus étroit est établi avec le sérotype HLA de classe II DW3, défini aujourd'hui par

DR3. Plus tard, le sérotype DR7 est à son tour impliqué, mais ce dernier nécessite alors une association en trans (sur l'autre chromosome parental) avec DR3 ou DR5. Enfin, en 1989, c'est la molécule HLA-DQ2 qui est finalement identifiée comme facteur de risque HLA principal. Ces résultats qui semblent à première vue très différents, ne sont pas pour autant si incompatibles entre eux. En effet, il existe un fort déséquilibre de liaison entre les gènes codant les molécules de classe II DR et DQ, car ils sont très proches au sein de la région HLA, portée par le chromosome 6, et sont donc presque toujours transmis ensemble à la génération suivante. Le DR3 et le DR7, premièrement impliqués dans la survenue de la MC, sont le plus souvent associés au DQ2. Le déséquilibre de liaison est plus faible entre les gènes codant pour les molécules de classe I, ces derniers étant plus éloignés que ceux codant pour la classe II. Néanmoins, les gènes HLA B8, DR3 et DQ2 appartiennent à l'haplotype ancestral étendu A1-B8-DR3-DQ2, également appelé haplotype 8.1. Cet haplotype, très conservé chez les caucasoïdes, explique la toute première relation établie avec le B8. Il est à noter que la MC est fréquemment associée au diabète de type 1 et à certaines atteintes thyroïdiennes auto-immunes, ces pathologies étant elles aussi associées à l'haplotype 8.1. La molécule HLA-DQ8 est un autre facteur de risque HLA identifié, mais dans un plus petit pourcentage de MC, notamment car elle est moins fréquente dans la population. Cependant, les gènes HLA ne suffisent pas à eux seuls à expliquer la maladie, puisque environ 30 % des caucasoïdes sont DQ2 ou DQ8, et que la maladie touche environ 1 % de la population, même en incluant les formes non diagnostiquées [17].

Comme plus de 95 % des patients cœliaques sont DQ2 ou DQ8, la réalisation du typage HLA II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et/ou DQ8. Une fois le diagnostic de MC posé, un certain nombre d'examens complémentaires sont réalisés pour compléter l'exploration du syndrome de malabsorption et dépister d'éventuelles complications : NFS, dosage du fer sérique, des folates, de la vitamine B12, des facteurs de la coagulation (TP), calcémie et magnésémie, tests hépatiques pour rechercher une hépatopathie associée. En revanche, les tests d'absorption (D-xylose, dosage des graisses fécales, test de Schilling), le transit du grêle, la coloscopie ou la tomodensitométrie sont rarement nécessaires. Tout patient atteint de MC devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse [16].

Le typage HLA peut être utile chez les patients séronégatifs, chez les patients pour qui les résultats histologiques sont équivoques et le diagnostic incertain, et chez les patients sous régime sans gluten. Un résultat négatif pour la recherche de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 a une valeur prédictive négative élevée. En revanche la présence de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 n'a qu'une faible valeur prédictive positive : en effet ces molécules sont présentes dans environ 30 % de la population générale, et la maladie coeliaque ne touche qu'environ 1 personne sur 30 exprimant ces molécules. Ainsi, le rôle essentiel du typage HLA-DQ est d'exclure le diagnostic de maladie coeliaque ou de le rendre peu probable [43].

E. Diagnostic par traitement d'épreuve

Le RSG nécessite l'éviction de tous les aliments contenant une des trois céréales toxiques (blé, orge et seigle) et leur substitution par le maïs et le riz.

L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée [38]. Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse et constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance. L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi. L'augmentation des transaminases associée à la MC régresse totalement dans 90 % des cas après un an d'éviction du gluten et une biopsie hépatique n'est requise qu'en cas d'échec du régime bien suivi. Quelques cas d'hépatopathies sévères justifiant d'une transplantation hépatique et associées à une MC ont même été spectaculairement améliorées par un RSG. Les troubles neurologiques centraux, à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré, mais a été rapporté [38].

La réponse au régime sans gluten est jugée sur :

- Clinique : 3-6 mois :
 - Prise de poids
 - Amélioration des symptômes

Biologie : 3 - 6 mois :

- NFS, Ferritinémie,...
- Normalisation des constantes perturbées

Histologie : 12 à 24 mois :

- Reconstitution : lente, de l'iléon vers duodénum
- BJ => repousse villositaire voire normale
- Chez adulte : persistance AV partielle : 30%

Sérologie : 12 mois :

- non indispensable mais proposée
- disparition après 6 à 12 mois de RSG
- Intérêt : si persistance d'AV partielle : ++++
- Positif : écart RSG
- Négatif : bonne observance

Ostéodensitométrie : 12 mois :

- si au départ anormale
- elle peut se normaliser surtout âge jeune [87]

Chapitre VI. Les complications

Le pronostic à long terme de la maladie coeliaque (MC) est dépendant du développement de complications, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes. Les complications peuvent révéler la maladie, car l'atrophie villositaire peut n'avoir aucune expression digestive, surtout chez l'adulte, c'est le cas souvent des complications hématologiques et endocriniennes. Elles peuvent aussi apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée. Dans la plupart des cas, elles se développent à cause d'une mauvaise observance du régime sans gluten (RSG). En effet, en théorie, la suppression du gluten de l'alimentation guérit la maladie sur les plans clinique, biologique (disparition des anticorps) et histologique et la poursuite définitive, à vie, du RSG maintient cette « guérison » symptomatique, donc prévient le développement des complications, et normalise l'espérance de vie. Cependant, la frontière entre complications proprement dites et maladies associées n'est pas clairement définie et il est souvent difficile devant une pathologie donnée, par exemple une neuropathie, d'en reconnaître le mécanisme. Nous avons distingué trois types de complications, les complications directes ou reliées, les complications indirectes et maladies associées, et les affections malignes [88].

A. Complications directes ou reliées

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. Elles sont en règle prévenues par le RSG et une fois constituées, très améliorées, voire guéries, par le régime (Tableau6).

1. Complications nutritionnelles

a. La dénutrition

C'est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui, car apanage de formes évoluées, avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypoalbuminémie et complications carencielles multiples. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous RSG et de supplémenter en vitamines et minéraux.

b. Le retard de croissance et la petite taille

Le retard staturo-pondéral est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée, de la MC chez l'enfant. La croissance se normalise rapidement après l'instauration du RSG, et les cœliaques ayant suivi le RSG pendant l'enfance ont une taille adulte normale. L'absence de normalisation de la croissance par le RSG doit faire rechercher et traiter un déficit en hormone de croissance. Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée (près de 10 cm) par rapport à une population contrôle.

c. Carences vitaminiques

Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des cœliaques, et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées. Les différentes carences

en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec dénutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B induit par la suppression des céréales alimentaires sous RSG.

2. Complications hématologiques

a. L'anémie et autres manifestations hématologiques

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, puis si la carence n'est pas corrigée, anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques. Par ailleurs, la MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.

b. Hyposplénisme

L'hyposplénisme est observé chez 30 % des cœliaques. Il est reconnu sur l'hémogramme par la présence de corps de Howel Jolly et une hyperplaquettose. Il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque.

3. Complications osseuses

a. L'ostéoporose

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3,4 % vs 0,2 %). Il existe également une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic. Cela justifie la

réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie. L'ostéoporose peut être observée chez un patient coeliaque asymptomatique. Ainsi, Matysiak-Budnik et al. ont mis en évidence dans leur série de 42 patients asymptomatiques la présence dans 57 % des cas d'anomalies de la densité minérale osseuse. Une fois dépistée, l'ostéoporose doit être traitée. En effet, chez l'adulte, le RSG permet une amélioration des anomalies de l'ostéodensitométrie et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas. La poursuite du RSG est importante pendant l'adolescence, période clé de la constitution du capital osseux, ce d'autant qu'un déficit acquis pendant cette période est irréversible.

b. Rachitisme et ostéomalacie

Il s'agit de complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui dans des contextes particuliers. La présentation sous forme d'une myopathie des racines, isolée, est particulièrement trompeuse.

B. Complications indirectes et maladies associées

Seront rapporté ici les pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi et l'effet bénéfique du RSG non démontré. Nous les avons signalées dans un chapitre précédent (Que génère la maladie cœliaque). Nous allons les reprendre dans un autre cadre avec plus de précision d'informations.

1. Les troubles de la fécondité

Les patientes cœliaque non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire. Par

ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15 % vs 6 %), de diminution de la fertilité (1,9 vs 2,5 naissances), de petit poids de naissance. La pathogénie de ces troubles est inconnue. Le RSG, chez la femme adulte, diminue le taux de fausses couches spontanées et la fréquence des naissances d'enfant de petit poids. Il n'existe pas d'étude comparative de la fécondité de femmes cœliaques diagnostiquées dans l'enfance ayant poursuivi ou non le RSG à l'âge adulte, mais les données observées chez la femme adulte suggèrent que celles ayant maintenu le RSG ont un risque moindre d'hypofécondité, même si elles ont des enfants plus tard, comparativement aux femmes récemment diagnostiquées.

Tableau 6 Principales complications de la maladie cœliaque [88].

Principales complications de la maladie cœliaque.	
Complications nutritionnelles	Amaigrissement, dénutrition Retard de croissance (enfant), petite taille Carence en vitamine K Fractures, ostéoporose, ostéomalacie
Complications hématologiques	Anémie ferriprive, hypoferritinémie Anémie macrocytaire, macrocytose Hyposplénisme
Complications endocriniennes	Retard pubertaire, ménopause précoce, Aménorrhée, infertilité, fausses couches
Complications neurologiques	Neuropathie périphérique, ataxie, épilepsie Anxiété, dépression, troubles du comportement démence
Complications cardiovasculaires	Thromboses veineuses Coronaropathies
Complications digestives	Colite microscopique Sprue réfractaire Lymphomes EATL Lymphomes B Cancers digestifs, carcinomes hépato-cellulaires
Complications diverses et/ou maladies associées	Hépatopathies Maladies auto-immunes (diabète, thyroïdite...etc.)

2. Accidents cardiovasculaires

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale. Cela est observé alors même que le pourcentage de fumeurs est inférieur à celui de la population générale. La cholestérolémie est souvent abaissée, mais surtout sur la fraction HDL. Une hyperhomocystéinémie est trouvée plus fréquemment (20 % vs 5 % dans la population générale) et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté. Le risque de thrombose veineuse est aussi augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents

cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée.

3. Les neuropathies

Six à 10 % des cœliaques développent des complications neurologiques. Ces complications doivent faire éliminer une étiologie carencielle, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie. Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leucoencéphalopathie multifocale.

L'ataxie cérébelleuse, probablement d'origine auto-immune (présence d'anticorps antiganglioside), est habituellement d'évolutivité faible. La comitialité est la plus fréquente des complications neurologiques, souvent associée dans le cadre du syndrome de calcifications cérébrales, surtout dans les populations d'origine italienne. Inversement, il n'est pas exceptionnel de découvrir une MC en cas d'épilepsie réfractaire au traitement conventionnel et la MC est dix fois plus fréquente en cas de comitialité comparativement à la population générale. La neuropathie périphérique revêt une expression clinique variable et est peu ou pas améliorée objectivement par le RSG.

Enfin, les troubles cognitifs et les manifestations psychiatriques peuvent avoir une évolution progressive éventuellement fatale. Au total, la diversité des complications neurologiques et leur mauvaise réponse au RSG font que la

responsabilité de la MC dans leur déterminisme est discutée. Un danger potentiel chez les malades neurologiques est de faire le diagnostic de MC par excès (par exemple sur la seule positivité des anticorps antigliadine) et de conseiller sans preuve un RSG inutile et contraignant.

4. Maladies auto-immunes

Quinze à 25 % des cœliaques, soit cinq à dix fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre maladie auto-immune : essentiellement diabète insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive etc. Inversement, la MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population de diabétiques insulino-dépendants ou de patients atteints de thyroïdite. La prévalence de la MC chez les patients diabétiques insulino-dépendants est de 3 à 8 %. L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité. Le RSG semble avoir un effet protecteur : le risque de développer une maladie auto-immune est multiplié par deux chez les patients qui ne suivent pas le RSG. En revanche, le RSG ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la maladie auto-immune constituée.

5. Colite microscopique

La colite microscopique est définie par une diarrhée hydrique associée à un infiltrat inflammatoire de la muqueuse colique avec hyperlymphocytose intraépithéliale, avec (colite collagène) ou sans (colite lymphocytaire) épaissement de la membrane basale sous-épithéliale. Elle doit être distinguée de la présence en excès de lymphocytes parfois observée dans le côlon au cours

d'une MC banale. Le diagnostic de colite microscopique est souvent fait chez un patient respectant le régime mais dont la diarrhée persiste, cette situation imposant la pratique d'une coloscopie avec biopsies multiples. Avoir une MC multiplie par huit le risque de développer une colite microscopique. Une fois constituée, la colite microscopique évolue pour son propre compte et n'est pas améliorée par le RSG. Elle est en revanche, sensible au budésotide, avec un risque élevé de corticodépendance.

6. Hépatopathies

On distingue deux formes d'atteinte hépatique liées à la MC. D'une part, l'hypertransaminémie d'origine cryptogénétique et, d'autre part, les hépatopathies d'origine auto-immune. L'élévation isolée, généralement modérée, des transaminases est l'atteinte hépatique la plus fréquente, retrouvée chez près de 50 % des MC non traitées. Inversement, 10 % des élévations chroniques inexplicables des transaminases seraient dues à une MC. L'élévation des transaminases est l'expression d'une dysfonction hépatique modérée avec à l'histologie une hépatite réactionnelle non spécifique ou « hépatite coeliaque », se normalisant après six à 12 mois de RSG. Le mécanisme physiopathologique est inconnu (rôle de la malabsorption et malnutrition chronique, pullulation microbienne intestinale, augmentation de la perméabilité intestinale, inflammation chronique intestinale). Dans de rares cas, il existe une hépatopathie plus sévère au diagnostic caractérisé par une hépatite chronique et parfois une cirrhose. De façon surprenante et parfois controversée, une amélioration de la fonction hépatique a également été décrite sous RSG dans ces formes sévères avec régression de l'ascite, de l'ictère ce qui a permis d'éviter une transplantation hépatique dans trois cas rapportés sur quatre avec régression

de la fibrose à l'histologie. En cas de persistance des perturbations des tests hépatiques, malgré un RSG bien suivi, après avoir éliminé une mauvaise observance du régime, une ponction biopsie hépatique est à envisager afin d'éliminer une maladie auto-immune hépatique associée. Ainsi, la MC est retrouvée chez 3 à 7 % des patients ayant une cirrhose biliaire primitive (CBP), 3 à 6 % une hépatite auto-immune et 2 à 3 % une cholangite sclérosante primitive (CSP). Lors de ces maladies, contrairement aux formes précédentes, il n'y a généralement pas d'amélioration de la fonction hépatique sous RSG.

7. Affections diverses

La MC est également associée à d'autres affections rares qui ne peuvent être reconnues comme des complications, notamment l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, la pancréatite aigüe, certaines formes de cardiomyopathie, l'hyperplasie nodulaire régénérative etc.

C. Cancers et lymphomes

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de population récentes démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée. Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG. De même, les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps. Enfin, chez l'adulte symptomatique, le RSG bien suivi et prolongé au

moins cinq ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les lymphomes.

1. Cancers digestifs

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la MC sont les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx (standardized incidence ratio [SIR] respectivement de 2,3 et 4,2), l'adénocarcinome du grêle, le cancer du côlon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas. En revanche, le risque de cancer du sein est diminué (SIR 0,3). L'augmentation très particulière de l'incidence des cancers des voies digestives supérieures a fait évoquer la responsabilité de la carence en vitamine A.

2. Lymphomes

Le risque relatif de lymphome dans la population coeliaque est augmenté de trois à 80 selon les études. Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal (enteropathy-associated T cell lymphoma [EATL]), qui est une complication très particulière. Le risque individuel d'EATL est de l'ordre d'un pour 1000, et l'incidence annuelle d'un cas pour 10 000. Nous avons regroupé dans ce paragraphe la sprue réfractaire car elle peut être l'expression initiale d'un lymphome cryptique.

a. Lymphomes B

La MC est associée à un sur-risque de lymphomes B non hodgkiniens, de localisation intestinale ou non. Le risque de maladie de Hodgkin est aussi augmenté, mais non celui de leucémie lymphoïde chronique. Le sur-risque de lymphome, globalement de l'ordre de cinq sur un, tend à diminuer depuis les

années 1990. Ce sur-risque est partagé par les parents du premier degré non cœliaques, ce qui suggère une forte participation génétique [88].

b. Sprue réfractaire et lymphome cryptique

L'échec du RSG impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de MC. Si le diagnostic initial de MC est confirmé, la principale cause de mauvaise réponse au RSG est une observance incorrecte de celui-ci dans plus de 50 % des cas. Une analyse réalisée par une diététicienne avertie et les dosages sériques d'anticorps anti-transglutaminase et antigliadine doivent être pratiqués. La positivité des anticorps cœliaques doit alors faire suspecter une mauvaise observance du régime. Si la diarrhée persiste, alors que l'atrophie villositaire a régressé, il faut rechercher une cause associée, en particulier une colite collagène ou lymphocytaire. Si cette colite microscopique n'est pas toujours améliorée par le RSG, elle peut néanmoins bénéficier d'un traitement spécifique tels que les aminosalicylés ou les corticoïdes. Finalement, après avoir exclu une mauvaise observance du régime, une résistance primitive ou secondaire au RSG doit faire suspecter une complication grave telle que la sprue réfractaire clonale, voire un lymphome T intestinal [42].

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime et serait observé dans 1 à 5 % des maladies cœliaques de l'adulte. Il impose un bilan morphologique exhaustif à la recherche d'un adénocarcinome du grêle ou d'un lymphome T, bilan comprenant une endoscopie digestive haute

avec biopsies, une coloscopie totale, une tomодensitométrie abdominale, un PET-Scan. L'entéroscopie poussée et la vidéocapsule peuvent compléter ces examens. Si cette recherche est négative, et, a fortiori, s'il existe une jéjunolite ulcérée, il faut, pour classer la sprue réfractaire, analyser les lymphocytes intraépithéliaux par immuno-marquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du récepteur TCR. Dans la sprue réfractaire de type I, les lymphocytes intraépithéliaux sont normaux. Dans la sprue réfractaire de type II, ils sont anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale témoignant d'un lymphome cryptique [88]. les LIE 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 [16].

La présentation clinique de la sprue réfractaire de type II (SR II) est généralement bruyante avec une entéropathie exsudative sévère liée à la fréquente jéjunite ulcéreuse associée. Au diagnostic les patients ont d'ailleurs une hypoalbuminémie nettement plus sévère qu'en cas de sprue réfractaire de type I (SR I) [42].

Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif et la survie est de 44 % à cinq ans, alors que le pronostic de la sprue réfractaire de type I est bien meilleur, avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie de 93 % à cinq ans. Le mauvais pronostic de la sprue réfractaire de type II justifie le recours à des traitements agressifs, corticoïdes, thiopurines, ciclosporine, infliximab, cladribine, jusqu'à la greffe de moelle.

c. Le lymphome T intestinal (EATL)

Le lymphome T intestinal constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il est plus fréquent chez l'homme et autour de 60 ans. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradigestifs. Le diagnostic peut être difficile (cf supra), et parfois nécessiter une coelioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire de grêle. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 %.

Tableau 7 comparaison de la fréquence et la sévérité de complications et affections reliées à la maladie coeliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten [88].

Comparaison de la fréquence et de la gravité de complication et affections reliées à la maladie coeliaque suivant le suivi ou non du régime sans gluten.

	Groupe comparatif	Effet favorable du régime sans gluten
Petite taille définitive	Coeliaques adultes non diagnostiqués symptomatiques dans l'enfance	+
Stérilité	Coeliaques non diagnostiqués	Non (mais grossesses à un âge + jeune)
Enfant de petit poids de naissance	Coeliaques non diagnostiqués	+
Fractures osseuses	Coeliaques non compliants	+
Ostéodensitométrie	Coeliaques non compliants	+
Risque de maladies auto-immunes	Coeliaques non compliants	+
Insulinothérapie du diabète	Coeliaques non compliants	Non
Risque de cancers (lymphome exclu)	Coeliaques non compliants	Non
Sprue réfractaire	Coeliaques non compliants	Non (?)
Risque de lymphome	Coeliaques non compliants	+
Accidents cardiovasculaires	Pas d'étude	
Mortalité	Coeliaques non compliants	+

D. Effet du régime sans gluten et mortalité

1. Preuves de l'effet du régime sans gluten

Les complications de la MC sont diversement prévenues et améliorées par le RSG. Comme indiqué plus haut, il existe un très large éventail dans l'efficacité du RSG depuis les troubles de la croissance staturale, que le RSG prévient et corrige, jusqu'à la sprue réfractaire de type II qui peut se développer et progresser vers le lymphome T malgré un régime parfaitement suivi. Les éléments de preuve en faveur de l'efficacité du RSG d'une complication à l'autre sont souvent modestes, car portant sur la comparaison d'observations faites chez des cœliaques suivant le RSG versus des cœliaques ne suivant pas le régime. Or il s'agit de populations différentes, par exemple concernant le pourcentage de fumeurs, la qualité du suivi médical, le respect des prescriptions non diététiques.

2. Mortalité

Une grande étude de cohorte italienne ayant inclus plus d'un millier de patients a montré que la surmortalité observée dans la MC prédominait au cours des trois premières années suivant le diagnostic et était l'apanage des patients ne suivant pas, ou suspects de ne pas suivre le RSG. Cette donnée constitue le meilleur argument en faveur du bénéfice du RSG à long terme, lorsqu'on vient d'établir le diagnostic de MC chez un patient donné. Un problème encore non résolu, car les données sont contradictoires, est celui de l'intérêt du RSG chez les sujets asymptomatiques.

E. Conclusion

Les complications de la MC font toute sa gravité. Le RSG permet de prévenir la majorité de ces complications, et un patient suivant rigoureusement et définitivement le régime doit être considéré comme ayant une espérance de vie normale. Il ne faut toutefois pas méconnaître qu'un tel patient justifie une surveillance médicale prolongée pour vérifier le suivi du RSG (enquête alimentaire, anticorps), l'évolution lésionnelle (ferritinémie, biopsie) et l'ostéodensitométrie, et reste exposé au développement de maladies associées, telles que certaines maladies auto-immunes [88].

Chapitre VII. Traitement

A. Diète

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 [89]:

- 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 (Tableau8).

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 d'autres céréales, 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 [90].

En théorie, le régime sans gluten parait 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 dans des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux produits agro-alimentaires (en particuliers les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses sauces) peuvent aussi en contenir ; la présence de gluten ajouté pour des raisons de texture ou de stabilité, n'y est pas nécessairement signalée [91]. 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 [89].

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 [92]. Au Maroc, « l'association marocaine des intolérants au gluten » a été fondée en 2001 avec pour mission d'aider, d'assister et de défendre les personnes atteintes de maladie cœliaque. Elle s'est étendue à quelques villes, notamment : Meknès, Fès, Errachidia. [13]

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse et constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance. L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80 % des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi. L'augmentation des transaminases associée à la MC régresse totalement dans 90 % des cas après un an d'éviction du gluten et une

biopsie hépatique n'est requise qu'en cas d'échec du régime bien suivi. Quelques cas d'hépatopathies sévères justifiant d'une transplantation hépatique et associées à une MC ont même été spectaculairement améliorées par un RSG. Les troubles neurologiques centraux, à type d'ataxie ou de migraine, ou périphériques à type de neuropathie semblent aussi bénéficier de l'éviction du gluten. En revanche, le bénéfice du RSG en cas de troubles de la reproduction n'est pas clairement démontré, mais a été rapporté. Le RSG ne permet habituellement pas la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme, le psoriasis ou l'alopécie [16].

Tableau 8 Effets de régime sans gluten sur les manifestations associées de la maladie coeliaque [13].

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 gynéco-obstétricaux	Amélioration des manifestations
Retard staturo-pondéral	Peu efficace chez l'adulte

1- But de l'éducation nutritionnelle

- Expliquez à la personne concernée ce qu'est la maladie cœliaque.
- Rassurez le patient atteint de la maladie cœliaque.
- Améliorer son état en lui expliquant les règles du RSG.
- Corriger les erreurs alimentaires : **Yaourt** avec arôme, shwingum, paprika,
- Un exemple de menu donne au patient l'assurance et la sécurité nécessaires [93].

2. Le suivi du traitement :

Le régime sans gluten doit être prescrit à vie, quelle que soit l'expression clinique de la maladie. La surveillance de l'efficacité du régime sans gluten est appréciée par l'amélioration des signes cliniques (très rapide) et biologiques : les anticorps antitransglutaminase diminuent puis disparaissent après 6 à 12 mois de régime sans gluten bien suivi. Le délai peut être légèrement plus long si les taux d'anticorps initiaux étaient très élevés. Leur persistance évoque une mauvaise observance du régime sans gluten [40].

Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant six à 24 mois de RSG. Un contrôle de la reminéralisation osseuse par ostéodensitométrie après plus d'un an de RSG est souhaitable s'il existait une ostéopénie sévère lors du diagnostic. Le RSG doit être préconisé à vie, en particulier chez l'adulte, car il prévient en partie le risque de complications malignes, osseuses ainsi que la survenue de maladies auto-immunes. L'échec du RSG impose d'abord et avant tout la réévaluation du diagnostic initial de M.C. Si le diagnostic initial de M.C est confirmé, la principale cause de mauvaise réponse au RSG est une observance incorrecte de celui-ci dans plus de 50 % des cas. Une analyse réalisée par une diététicienne avertie et les dosages sériques d'anticorps tTG et antigliadine doivent être pratiqués. La positivité des anticorps coeliaques doit alors faire suspecter une mauvaise observance du régime. Si la diarrhée persiste, alors que l'atrophie villositaire a régressé, il faut rechercher une cause associée, en particulier une colite collagène ou lymphocytaire. Si cette colite microscopique n'est pas toujours améliorée par le RSG, elle peut néanmoins bénéficier d'un traitement

spécifique tels que les aminosalicylés ou les corticoïdes. Finalement, après avoir exclu une mauvaise observance du régime, une résistance primitive ou secondaire au RSG doit faire suspecter une complication grave telle que la sprue réfractaire clonale, voire un lymphome T intestinal [16].

3. Le régime sans gluten en pratique :

Le RSG consiste à supprimer les quatre céréales contenant du gluten et tout aliment fabriqué à partir de ces dernières. Ainsi, l'IG doit supprimer de façon systématique, et tout à fait évidente, le pain, les pâtes, les pizzas, les tartes, les gâteaux et autres pâtisseries qui sont fabriqués traditionnellement à partir de farine de blé. Mais, à côté de ces évidences, il faut savoir que le gluten est en fait présent dans la composition de beaucoup de produits et préparations alimentaires industriels. Le RSG qui paraît simple en théorie est en fait un régime contraignant, difficile à suivre en collectivité ou au restaurant et on estime qu'il serait mal suivi dans 50% des cas. Les médecins gastro-entérologues, pédiatres et généralistes en charge de ces patients se doivent donc de convaincre l'IG de l'intérêt du RSG et de le motiver sur la rigueur et le caractère définitif de ce régime. En pratique, il est possible de faire du pain, des gâteaux, pizzas sans gluten avec différentes farines naturellement sans gluten (maïs, châtaigne, riz, sarrasin. . .) ou avec des farines spéciales exemptes de gluten. On trouve également de plus en plus de produits de base et des plats préparés sans gluten distribués par correspondance, en magasins de diététique, en pharmacie, en grandes surfaces ou par Internet. Ils ont le désavantage d'être plus onéreux qu'un produit similaire avec gluten. Certains produits bénéficient du logo « épi de blé barré dans un cercle » qui apporte une sécurité appréciable

pour tout IG. Ce logo est la propriété de l'Association coeliaque du Royaume-Uni qui en a cédé les droits aux autres Associations cœliaques européennes membres de l'Association Of European Coeliac Societies (AOECS). Après validation et contrôles réguliers demandés par l'Association coeliaque, l'autorisation d'apposition de ce logo par l'industriel garantit un produit fini, prêt à consommer, non contaminé dont la teneur en gluten est inférieure à 20 mg/kg, seuil défini par le règlement européen no 41/2009. Ce seuil a été défini pour apporter une sécurité maximale à l'ensemble des IG qui semblent pouvoir supporter de très faibles quantités de gluten, avec cependant des variabilités interindividuelles. Les produits diététiques sans gluten ayant un numéro d'agrément peuvent être partiellement remboursés et sont identifiés par une vignette avec un code-barres. La prise en charge n'est possible que pour les M.C prouvées histologiquement par la présence d'une atrophie villositaire. La MC est prise en charge en ALD non exonérante (à 65 %). Cependant, elle est parfois acceptée par certains médecins-conseil des caisses de Sécurité sociale au titre de l'ALD « Hors Liste » (HL) (à 100 %). L'IG doit apprendre à connaître les aliments et les préparations alimentaires interdits et autorisés dans le cadre du RSG et à lire l'étiquetage des denrées alimentaires. Compte tenu de la complexité du RSG et de ses éventuels risques nutritionnels (notamment les déficits en vitamines du groupe B), la consultation avec une diététicienne expérimentée est indispensable pour l'explication, puis le suivi du RSG. L'inscription à une Association coeliaque¹ doit être recommandée car elle peut apporter une aide pratique mais aussi psychique. Des informations sur la maladie, la recherche, le RSG sont données régulièrement soit par l'intermédiaire de leur revue, soit sur leur site Internet. Des réunions

d'informations médicales et des rencontres culinaires ou sportives sont également organisées au niveau départemental ou régional. En plus des problèmes liés aux aliments, l'IG doit aussi être informé que des médicaments peuvent contenir du gluten de part leurs excipients (amidon de blé). Il doit signaler sa MC lors de toute consultation médicale entraînant une prescription médicamenteuse [101].

4- Liste des aliments permis et interdits

Ce régime est fondé sur l'éviction de tous les aliments contenant une des trois céréales (blé, orge, seigle) ainsi que leurs dérivés, et leur substitution par le maïs, le riz. L'avoine est autorisée actuellement.



Céréales, féculents

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">-Riz, maïs, soja, avoine, quinoa, pomme de terre, légumes secs, et leurs dérivés: Farine, semoule, pâte, couscous,- maïzena.-Pain, pâtisserie, gâteaux issus de farine de céréales autorisées.- Amidon extrait d'une céréale autorisée.	<ul style="list-style-type: none">-Blé, orge, seigle et leurs dérivés: semoule, farine, pâtes, couscous... - Pain, pâtisserie, gâteaux et biscottes commerciaux.- Amidons d'origine non précise.

Viandes, Poissons Œufs

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Frais, surgelés, conservés au naturel.-Œufs, tous autorisés.- Steaks hachés.	<ul style="list-style-type: none">- Cuisinés du traiteur ou de commerce.- Saucisson.- Poissons conservés de commerce.- Préparations à base de viandes hachées industrielles.

Laits et dérivés

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Lait frais, fermenté nature,- yaourt nature,- fromages frais et blanc nature.	<ul style="list-style-type: none">- Laits parfumés, en poudre,- Certaines préparations industrielles à base de lait : flans, crèmes, laits gélifiés- Yaourts aux fruits ou parfumés,- Crèmes de gruyères,- fromages à moisissures, fromages à tartiner, et fromage fondu.

Matières grasses

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Huile, beurre traditionnel.	<ul style="list-style-type: none">- Beurre industriel sauf certaines marques.- Margarine, crèmes industrielles- Matières grasses allégées

Légumes et fruits

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Fruits et légumes frais, ou conservés au naturel,- Fruits oléagineux frais,- légumes secs,- Fruits secs.	<ul style="list-style-type: none">- Légumes et fruits en conserves, - Fruits oléagineux grillés à sec.

Produits sucrés

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Sucre, miel naturel, confiture et gelées pur fruits naturels.	<ul style="list-style-type: none">- Nougats, dragées, bonbons, chewing-gum, confiture en conserves, chocolats, glaces, sucre glace.

Boissons

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Eau,- Jus de fruits naturel,- Thé, infusion, grain de café.	<ul style="list-style-type: none">-Boisson gazeuse,- Jus de commerce,-Café acheté moulu,-Poudres pour boisson.

Divers

Autorisés	Déconseillés
<ul style="list-style-type: none">- Épices pur, sel, fines herbes, paprika +++++- levure : de boulanger (type Germa) ,- levure chimique: Idéal	<ul style="list-style-type: none">-Épices en poudre,- Médicaments contenant le gluten,-Tout les conserves +++++- levures chimiques,- Sauce du commerce, sauce béchamel,- bouillon cube.

Les médicaments (Du gluten masqué peut-être présent en très petites quantités dans les excipients (l'enrobage), voire dans les principes actifs).

Consulter les données pharmacologiques sur :

- www.maladiecoeliaque.com ou,
- www.afdiag.org ou,
- La Banque de Données Automatisée sur les Médicaments, à l'adresse :
[Http://cri.ensmp.fr/biam/index.html](http://cri.ensmp.fr/biam/index.html),
- La composition des médicaments est également détaillée dans le Vidal.

5- Attention à la contamination

Les traces de gluten provenant de la contamination n'ont pas d'obligation de déclaration. L'ingestion, consciente ou non, de faibles quantités de gluten peut conduire à de nouvelles altérations de la muqueuse intestinale et à des maladies consécutives à la maladie cœliaque.

Important : ne pas paniquer, mais choisir des produits sans gluten de manière judicieuse et veiller à éviter la contamination des produits, en particulier à la maison.

- Attention au café moulu : il risque d'être mélangé à l'orge
- Ne pas faire griller de pain sans gluten dans le même grille-pain que pour le pain contenant du gluten.
- Attention au restaurant ou chez des amis : le patient doit auparavant s'informer de la manière dont les plats sont préparés.
- Attention avec les boissons lactées préparées : elles peuvent contenir du gluten.
- De manière générale, en cas de doutes, il faut éviter de manger.

6- Que manger du matin au soir ? Exemple d'un menu type

Petit déjeuner:

- Lait au café, ou thé sucré,
- Pain de maïs,
- Huile d'olive

Déjeuner:

- Salade de légumes variés,
- Tajine de viande de bœuf à la pomme de terre,
- Pain de maïs,
- Pêche

Dîner:

- Soupe de légumes,
- Œuf dur et Dattes,
- Pain de maïs,
- Banane.

Une alimentation stricte sans gluten durant la vie entière est actuellement la seule thérapie, et ce n'est pas la présence ou non de symptômes qui doit guider dans le suivi du régime. Tout malade cœliaque confirmé, doit être aidé par un diététicien qui doit être avisé de cette maladie. Malgré cette aide, les difficultés sont énormes car manque d'étiquetage dans la société marocaine. La diversité des produits alimentaires sans gluten permet d'éviter toute carence en substances nutritives tout en respectant une alimentation équilibrée. Les produits **alimentaires interdits** ne doivent en aucun cas être ingérés. Il impose de porter une grande attention aux exclusions d'aliments, à la composition en ingrédients des aliments et lors des repas à l'extérieur, en collectivité dans les cantines [93]

B. Autres mesures thérapeutiques :

1. Vitaminothérapie et oligo-éléments : [94]

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 cachectisantes, 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. [94]

3. Corticothérapie - immunosuppresseur- chimiothérapie : [95]

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 cœliaque. 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. [96] ont montré que la ciclosporine à dose thérapeutique avait entraîné une amélioration des lésions histologiques dans 61% des cas et une normalisation de celles-ci dans 31% des cas.

Certains 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 [97].

C. Perspectives : un futur sans régime ? [98]

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 (Fig. 14). 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.

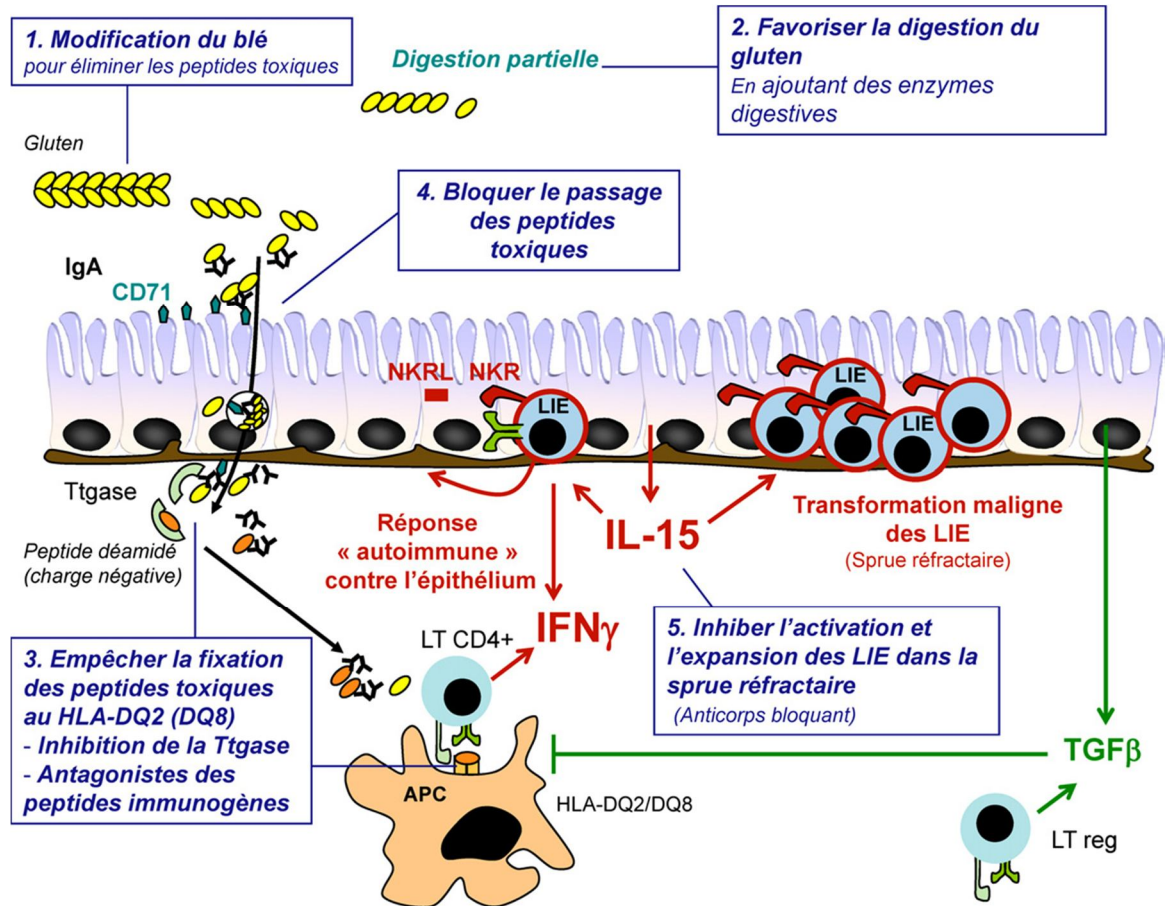


Figure 15 Physiopathogénie de la maladie coéliquaie et cibles thérapeutiques [98].

1. Approches préventives : [98]

Une première approche, au cœur de travaux menés par un consortium européen, concerne la prévention possible de la maladie coéliquaie 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 rotavirus était confirmé. Il est cependant nécessaire de vérifier que la vaccination anti-rotavirus n'est pas elle-même un facteur déclenchant de la maladie cœliaque [13].

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 redondance des épitopes T dans les gliadines et la complexité de la génétique du blé sont des obstacles majeurs à une stratégie basée sur la détoxification du blé. L'intérêt d'un retour à certaines espèces ancestrales de blé moins toxiques 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 :

La plupart des stratégies thérapeutiques visent à agir en aval de l'ingestion du gluten en proposant des enzymes d'origine bactérienne telles que des prolylendopeptidases pour augmenter la digestion intraluminale des peptides du gluten. Récemment, une équipe a même proposé d'utiliser des protéases issues des germes de blé pour contrer les effets néfastes du blé chez les cœliques. Ces protéases du blé clivent la gliadine in vitro en petits fragments a priori non toxiques car sans effet sur des cellules épithéliales en culture et sans effet inflammatoire sur des biopsies intestinales de patients cœliques. Des études complémentaires, en particulier in vivo, devront confirmer l'intérêt de cette piste thérapeutique. Une autre piste thérapeutique consiste à inhiber la zonuline qui augmente la perméabilité des jonctions serrées intercellulaires (tight junctions)

de l'épithélium intestinal pour diminuer l'entrée de la gliadine par la voie paracellulaire mais les résultats obtenus chez l'homme avec l'inhibiteur AT-1001 ne sont pas concluants.

3. Les perspectives d'avenir :

Alvine Pharmaceuticals, biopharma californienne, a obtenu la délivrance de 4 brevets du bureau de l'*United States Patent and Trademark* (brevets et marques déposées) pour des protéases permettant la dégradation du gluten, pour une méthode permettant d'isoler de telles protéases et pour des réactifs de diagnostic biologique de la maladie cœliaque (MC) ou intolérance au gluten. Disposant d'une exclusivité mondiale sur ses produits, c'est la première fois qu'une société pharmaceutique propose un traitement potentiel de la MC. Un essai thérapeutique de phase 2 est en cours : ALV 003. La dite société estime avoir de solides arguments pour développer avec succès des agents thérapeutiques potentiels pour la MC. La possibilité d'isoler d'autres protéases permettant de dégrader le gluten en fragments non immunogènes (la MC se traduit par une réaction auto-immune au niveau du grêle) est un objectif majeur, Alvine s'assurant potentiellement l'exclusivité de (presque) toutes les enzymes de dégradation du gluten, *in vivo* (tractus digestif) comme *ex vivo* (en boulangerie ?). Autre objectif : développer de nouveaux outils de diagnostic de la MC. L'essai ALV 003 est basé sur l'administration aux patients enrôlés d'une préparation orale comportant 2 protéases recombinantes dégradant le gluten avec pour cibles ses fragments immunogènes glutamine (protéase EP-B2) et

proline (protéase PEP). La MC est une affection auto-immune qui toucherait entre 1 et 2 % de la population occidentale. Son terrain est héréditaire. L'absorption de produits céréaliers contenant du gluten (protéine) : blé, orge, seigle entraîne une réaction immunitaire au niveau du grêle qui se traduit par des lésions auto-immunes de cet organe et peut toucher d'autres organes, avec des symptômes susceptibles d'égarer longtemps le diagnostic du fait de leur non spécificité et de leur variété. Son seul traitement actuel est un régime excluant toute présence d'aliments ou d'assaisonnements comportant les produits céréaliers incriminés [99].

Tout vient du contact entre les gliadines et l'immunité intestinale. Problème que pourrait résoudre un traitement qui aurait pour effet de séquestrer les gliadines au moment de leur arrivée dans la lumière intestinale, les inactivant et entraînant leur élimination vers le côlon, empêchant ainsi l'action des anticorps anti-gluten. Une biopharma israélienne, BioLine RX1 (Jérusalem) a peut-être la solution. Elle expérimente actuellement une molécule, le BL-7010, dont une étude de phase 1-2 a montré la sécurité et la bonne tolérance. Cette étude a montré que l'on pouvait augmenter les doses à volonté sans effet indésirable. L'étude n'est pas achevée, on attend les résultats au milieu de cette année, elle est réalisée au CHU de Tampere en Finlande, qui, paraît-il, est un centre de référence mondial pour la recherche et la prise en charge de la maladie. Il s'agit d'une petite étude : 24 patients, les choses sérieuses commenceront vraiment avec la phase 3. Le BL-7010 est un polymère administré par voie orale, il n'est pas absorbé par l'intestin. Il est doté d'une forte affinité pour les gliadines immunogènes, qu'il séquestre, ce qui empêche leur dégradation enzymatique dans le grêle et leur exposition aux anticorps naturels. Le tout est éliminé vers le côlon et l'extérieur,

avec absence de fragments de gliadines dans le sérum. Le BL-7010 a été développé en Suisse par le Pr Jean-Christophe Leroux, de l'Institut des sciences pharmaceutiques de Zurich (Département de chimie et des biosciences appliquées), BioLineRX en assure le développement sous licence mondiale exclusive. Selon Kinneret Savitsky, son DG, la prévalence mondiale de la maladie coeliaque est de 1 % [100].

Conclusion

La maladie coeliaque est une entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire 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.

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 digestives 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.

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. Chez les adultes, ce régime suivit pendant au moins 5 ans, réduit significativement le risque de complications, notamment, le risque de survenue de néoplasies. Par ailleurs, une nouvelle stratégie, basée sur la supplémentation enzymatique orale, paraît à ce jour la plus 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.

RÉSUMÉ

Titre : Maladie cœliaque : Synthèse de la littérature

Auteur : ARBAI SOUMAYA

Mots-clés : Maladie cœliaque, enfant, adulte, épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement.

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire qui est, la gliadine du gluten, et survenant chez des patients génétiquement prédisposés (HLA DQ2/DQ8). C'est une maladie fréquente, touchant environ 1 % de la population. Les manifestations cliniques de la maladie sont diverses allant d'un tableau typique d'entéropathie avec diarrhée chronique et dénutrition, mais elle est de plus en plus souvent reconnue devant des symptômes atypiques et frustes, voire silencieuses. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'argument comportant des tests sérologiques, de l'histologie, étude génétique et sur la réponse à un régime sans gluten. Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses, nutritionnelles, hématologiques (anémie), osseuses (ostéoporose fracturaire), gynécologiques (troubles de la fécondité), cardiovasculaires (coronaropathie et thromboses veineuses), neurologiques (neuropathie périphérique), et hépatiques (cytolyse, cirrhose). La maladie cœliaque est associée à un sur-risque de maladies auto-immunes (diabète type I, thyroïdites) et surtout de cancer. Sur le plan digestif, les principales complications sont la colite microscopique et la sprue réfractaire, marquée par une résistance au régime sans gluten. Celle-ci peut s'accompagner d'une hyperlymphocytose intraépithéliale monoclonale (sprue réfractaire de type II), véritable lymphome cryptique dont le risque évolutif est le lymphome T invasif, qui complique une maladie cœliaque sur 1000. Le régime sans gluten à vie protège en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications. Le traitement repose sur l'éviction à vie du gluten alimentaire (blé, seigle, orge). Il permet de prévenir les complications néoplasiques telles que les adénocarcinomes et lymphomes du grêle.

ABSTRACT

Title: Celiac Disease: Literature Synthesis

Author: ARBAI SOUMAYA

Keywords: Celiac disease, child, adult, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, treatment.

Celiac disease is a chronic inflammatory autoimmune enteropathy caused by a food antigen that is, gliadin of gluten, and occurring in genetically predisposed patients (HLA DQ2 / DQ8). It is a common disease, affecting about 1% of the population. Clinical manifestations of the disease are different from a typical table enteropathy chronic diarrhea and malnutrition, but it is increasingly recognized to atypical symptoms and rough or even silent. Diagnosis is based on the association of serological tests, duodenal biopsy and the response to a gluten free diet. Complications of celiac disease are many and varied, nutritional, hematological (anemia), bone (osteoporotic fractures), gynecological (impaired fertility), cardiovascular (coronary artery disease and venous thrombosis), neurological (peripheral neuropathy), and hepatic (cytolysis, cirrhosis). Celiac disease is associated with an excess risk of autoimmune diseases (type I diabetes, thyroiditis) and especially cancer. On the digestive plan, major complications are microscopic colitis and refractory sprue, marked by resistance to gluten free diet. This can be accompanied by a monoclonal intraepithelial lymphocytosis (réactaire sprue type II), whose real cryptic evolutionary lymphoma risk is invasive T lymphoma complicating celiac disease in 1000. The gluten-free diet for life protects much of the occurrence of most of the complications and mortality associated with the correct complications. Treatment is based on the eviction Lifetime dietary gluten (wheat, rye, barley). It prevents the neoplastic complications such as adenocarcinoma and lymphoma of the small intestine.

ملخص

العنوان: الداء الزلاقي : مراجعة للأدبيات

الكاتبة: أربعي سومية

الكلمات الرئيسية: الداء الزلاقي، الأطفال، الكبار، علم الأوبئة، الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، العلاج.

تتجه العناية حاليا إلى استبدال مفهوم الداء الزلاقي بمرض الامعاء الحساسة ضد الغلوتين الذي يتوافق مع استجابة مناعية غير ملائمة لبروتينات الغلوتين، و تحدث هذه الاستجابة لدى أشخاص لهم استعداد وراثي، ويتعلق الامر على المستوى النسيجي بخلل على شكل فرط في الكريات اللمفاوية قد يصل احيانا الى ضمور زغابي شامل. ويستند التشخيص على مجموعة من الاختبارات المصلية، خزعة نسيجية وجينية وإستجابة جيدة لنظام غذائي خالي من الغلوتين. أعراض هذا المرض تتمثل في إضطرابات الجهاز الهضمي كسوء التغذية، أمراض الدم (الأنيميا) والعظام (الكسور)، أمراض الجهاز التناسلي (ضعف الخصوبة)، القلب والأوعية الدموية (أمراض الشرايين التاجية والجلطة الوريدية)، عصبية (اعتلال الأعصاب المحيطية)، والكبد (انحلال خلوي وتليف الكبد). ويرتبط الداء الزلاقي بالمخاطر المتزايدة لحدوث أمراض المناعة الذاتية (النوع الأول من مرض السكري، الغدة الدرقية)، وخاصة السرطان. على مستوى الجهاز الهضمي، مضاعفات كبيرة يمكن أن تحدث كالتهاب القولون المجهري وذب الحرارية، التي تتميز بمقاومة لنظام غذائي خال من الغلوتين. ويمكن أن يصاحب خطر سرطان الغدد الليمفاوية بنسبة واحد في الالف. نظام غذائي خال من الغلوتين مدى الحياة يحمي بقدر كبير من وقوع معظم المضاعفات والوفيات المرتبطة بالمضاعفات الصحيحة. ويستند العلاج على تجنب الغلوتين الغذائي مدى الحياة (القمح والجاودار والشعير)، الذي يمنع المضاعفات الورمية مثل الغدية وسرطان الغدد الليمفاوية الأمعاء الدقيقة.

Références

1. T.Lamireau , H.Clouzeau. Epidémiologie de la maladie coeliaque. Pathologie Biologie 2013 : 61 ;e1-e4.
2. N. Cerf-Bensussan. La maladie coeliaque : axes de recherche du Xe congrès international . Journal de pédiatrie et de puériculture 2002 ;3 :176-177 .
3. V.Verkae, N.Brousse. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. Pathologie Biologie 2013 :61 ; e13-e19.
4. J.Schmitz, H.Garnier-Lengliné. Diagnostic de la maladie coeliaque en 2008. Archives de pédiatrie 2008 : 15 ;456-461.
5. H.Rousset. Les formes inaugurables inhabituelles de la maladie coeliaque chez l'adulte. Rev Méd Interne 2002 :23 ;27-31.
6. E.M.Tkoub. Maladie coeliaque de l'adulte. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008 : 48 ; S27-S31.
7. P Kocna, Z vanickova, J Hlavatà, K Topinková. Structure-Activity relationships of gliadin peptides in coeliac disease. Institute of clinical biochemistry and laboratory diagnostics, 1st. Medical faculty and general faculty. Hospital, Charles University. Prague, Czech republic.
8. Van De Kamer JH , Weijers HA , Dick WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with coeliac disease. Acta Paediatrica. 1953 :42(3) ;223-31.
9. Ferguson A. Coeliac disease research and clinical practice : maintaining momentum into twenty-first century. Baillieres Clin Gastroenterol .1995 :9(2) ;395-412 .

10. Nielson EM, Jahesen FL, Lundin KE, Joahnsen FE et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease . *Gastroenterology* 1998 : 115 ;551-63.
11. Corazza GR , Gasbarrini G. Coeliac disease in adults . *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1995 : 9(2) : 329-50.
12. Maki M , Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997 :349 ;1755-9
13. S Loudghiri, I Benelbaghdadi,. Profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de la maladie coeliaque de l'adulte au Maroc. 2010.
14. Catherine Wanty. Maladie coeliaque. Cliniques Universitaires St Luc et Université Catholique de Louvain , Département de Pédiatrie ,Bruxelle, Belgique. Wanty@uclouvain.be.
15. Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. *Gastroenterol lin Biol* 2001 :25 ;485-94.
16. G. Malamut, C. Cellier. Maladie coeliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie* 2010 :50 ;254-259.
17. P. Roujon, G. Guidicelli, J-F Moreau, J-L Taupin. Immunogénétique de la maladie coeliaque. *Pathologie Biologie* 2013 :61 ;e5-e11.
18. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 (3) :180-8.
19. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U et al.
Identification of tissue transglutaminase as the autoantigene of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3 : 797-801.
20. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U et al. Interleukine 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 730-45

21. Chamouard P, Duclos B, Baumann R. L'association maladie coéliquaie - complexe majeur d'histocompatibilité et ses implications étiopathogéniques. *Gastroentérologie clinique et biologique*. 1991 ; 15(3) : 211-19
22. Lawler M, Humphries P, O'Farrelly C, Hoey H. Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. *Gut*. 1994 ; 35 (9) : 1226-32.
23. Olives JP, Ghisolfi J. Données récentes sur la maladie coéliquaie de l'enfant. *Ann Pediatr* 1996 ; 43 : 224-31
24. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007 ; 37 (3) : 86-105
25. Farrell RJ. Infant gluten and celiac disease, too early too late, too much, too many questions. *Jama* 2005 ; 293 : 2410-12
26. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007 ; 17 : 1731-43
27. Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C. Le nouveau visage de la maladie coéliquaie. *Archives de Pédiatrie* 2008 ; 15 : 501-3
28. Peter HR G, Christophe C. Celiac Disease. *NEJM* 2007 ; 17 : 1731-43
29. 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.
30. 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.

31. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994 ; 35 : 61-4.
32. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH. Celiac Disease in the Turkish Population. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005. 50 (1) : 136-142
33. Gueddana S. Maladie cœliaque de l'adulte: étude rétrospective sur 10 ans.
Faculté de médecine de Tunis. Thèse N°:137/2000.
34. Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H. Prévalence de la maladie cœliaque chez des donneurs de sang tunisiens.
Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2006 ; 30 (1) : 33-36
35. Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 ; 23 : 415-8
36. Lepers S, Couignoux S, Colombel JF et al. La maladie cœliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *La revue de médecine interne* 2004 ; 25 : 22-34
37. Cellier C, Grosdidier E. Maladie cœliaque de l'adulte. *La revue du praticien*. 2001 ; 51 (9) : 959-63
38. Malamut G, Cellier C. Maladie cœliaque *La Revue de médecine interne*. 2010 ; 50 : 254–259
39. Mascart-Lemone F, Shmit A. Maladie cœliaque de l'adulte.
EMC. *Gastroenterology*., Elsevier, 1998 ; 9-053-A-20 : 1-6
40. Françoise Bienvenu. Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque. *Revue francophone des laboratoires* 2008 : 404 ;31-36.

41. El abkari M, Benelbarhdadi I, Essaid EA. La maladie coeliaque de l'adulte. A propos de 39 cas Médecine du Maghreb, 2006 ; 133 : 49-61
42. G.Malamut,C.Cellier.Manifestations de la maladie coeliaque de l'adulte.Pathologie Biologie 2013 ;61 :e47-e51.
43. Xavier Bossuyt.Le diagnostic de la maladie coeliaque au laboratoire :recommandations actuelles.Revue francophone des laboratoires 2014 ;464 :15-20.
44. Regan PT, DiMagno E. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: A cause of treatment failure. Gastroenterology 1980 ; 78 : 484-7
45. Mennecier D, Rimlinger H, Rapp C., Diarrhée aiguë révélatrice de maladie cœliaque. Presse Med 2004 ; 33 : 530-2
46. Matuchansky C. Maladie cœliaque de l'adulte : aspects récents. Concours médical. 1994 ; 116 (29) : 2405-13
47. Corazza GR, Di Sario A, Sacco G et al. Subclinical coeliac disease: An anthropometric assessment. J Int Med. 1994 .236 : 183 - 7
48. Cosnes J, Le-Quintrec Y. Maladie cœliaque de l'adulte EMC. Estomac-intestin 1990 ; 9053 A20-10
- 49.Ciacci C., Cirillo M., Sollazzo R., et al. Gender and clinical presentation in adulta coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1995 ; 30 : 1077-81
- 50.Takei N, Mukai Y et al. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. Ann Hematol. 2003 ; 82 : 53

51. Murray JA. Celiac disease with an affected member, type I diabetes, iron deficiency or osteoporosis?
Gastroenterology. 2005 ; 128 : S52-S56
52. Lubrano E, Ciacci C, Ames P et al. The arthritis of celiac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. British J of Rheumatology 1996 ; 35 : 1314-8
53. 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
54. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. Gastroenterology 2005 ; 128 : S48–74
55. Stenson 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
56. Bouhnik Y, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol 1991 ; 15 : 28-33
57. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N et al. Celiac disease and alopecia areata : report of new association .Gastroenterology 1995 ;109 :1333-7.
58. Meloni GF, Dessole S, Vargui N et al. The prevalence of celiac disease in infertility. Hum Reprod 1999 ; 14 : 2759-61
59. Martinelli P, Troncone R, Paparo F et al. Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. Gut 2000 ; 46 : 332-5

60. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT et al. Birth out-comes of women with celiac disease: a nation wide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94; 2435-40
61. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Celiac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001 ; 49 : 169-75
62. Luostarnien N, Pritilla T, Collin P. Celiac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol.* 1999 ; 42 : 132-5
63. Banerji NK, Hurwitz LJ. Neurological manifestations in adult steatorrhea (probable gluten enteropathy) *J Neurol Sci* 1971 ; 14 (2) : 125-41
64. Fernandez A, Gonzalez L, De-La-Fuente J. Coeliac disease : clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010. 102 (8) 466-71
65. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease : lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 ; 67 : 257
66. Polizzi A, Finocchiaro M, Parano E et al. Recurrent peripheral neuropathy in a girl with coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 ; 68 : 104-5
67. Khalafalla O, Bushara. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S92-S97
68. Cuvellier JC, Vallée L, Nuyts JO. Le syndrome maladie cœliquie, calcifications cérébrales et épilepsie. *Arch Pediatr.* 1996 ; 3 : 1013-9
69. Visakorpi J, Kuitunen P et al. Intestinal malabsorption: a clinical study of 22 children over 2 years of age. *Acta Paediatr Scand.* 1970 ; 59 : 273-80
70. Toti P, Balestri P, Cano M et al. Celiac disease with cerebral calcium and silica depositis. *Neurology* 1996 ; 46 : 1888-92

71. Gabrielli M, Cremonini F et al. Association between migraine and celiac disease: results of a preliminary case control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 627-8
72. Serratrice J, Disdier P, De Roux C et al. Migraine and celiac disease. *Headach* 1998 ; 38 : 627-8
73. Barada K, Bitar A, Mokadem M. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? *World J gastroenterol* 2010 ; 16 (12) : 1449-57
74. Arslan N, Esen I, Demircioglu F. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2009 ; 45 : 317-321
75. Kallel-sellami M, Laadhar L, Zitouni M. Atteinte rhino-pulmonaire révélatrice d'une maladie coeliaque de l'adulte. *Revue de pneumologie* 2008 ; 64 : 27-29.
76. Françoise Melançon, MD. La maladie coeliaque : un diagnostic difficile à avaler. *Le Clinicien* 2008 ; 1-3.
77. 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
78. Potey F, Barge G, Martin E et al. *Histopathologie du tube digestif* 2ème édition Masson. 1988 : 114-22
79. 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

80. Bai J, Zeballos E, Freid M et al. Recommandations pratiques de la WGO-OMGE. Maladie coeliaque. 2005
81. Wahab PJ, Meijer JW, Dumitra D et al. Celiac disease: more than villous atrophy. Rom J Gastroenterol 2002 ; 11 : 121-127
82. Niemla 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 :1111-6
83. Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990 ; 65 : 909-11
84. Seah PP, Fry L, Rossiter MA, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. Lancet 1971 ; 2 : 681-2.
85. Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C. Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac .Gastroenterol Clin Biol 1996 ;20 :931-7.
86. P.Roujon, A.Sarrat, C.Contin-Bordes, I.Pellegrin, G.Guidicelli, J.-L.Taupin, J.-F.Moreau, P.Blonco. Diagnostic sérologique de la maladie coeliaque. Pathologie Biologie 2013 ;61 :e39-e46.
87. I.Benelbarhdadi. Maladie coeliaque avancées diagnostiques en 2013. Service hépato-Gastroentérologie : Médecine C, CHU Ibn Sina 2013 :1-51.
88. J.Cosnes, I.Nion-Larmurier. Les complications de la maladie coeliaque. Pathologie Biologie 2013 ;61 :e21-e26

89. Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC. Maladie cœliaque de l'adulte: actualités du régime sans gluten. Feuilles Biol, 2005 ; 46 (264) : 49-54
90. Janatyuinen EK, Kemppainen P, Maki M et al. No harm from five years ingestion of oats in celiac disease. Gut, 2002 ; 50 : 332-5
91. Matuchansky C, Vahedi K, Morin MC et al. Régime sans gluten et maladie cœliaque de l'adulte. Gastroenterol. Clin biol. 1999 ; 23 :115-123
92. Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. Gastroenterol Clin Biol. 2001 ; 25 : 485-94
93. I.Belbehdadi, A-H. Ait El Kounnini. Le régime sans gluten. Journée de l'UPR des maladies de l'appareil digestif :1-24.
94. Modigliani R, Jos J. Maladie coeliaque. In: Bernier JJ ed. Gastroenterologie, Médecine-Science, 1986 : 725-42
95. Plane D, Pean JM, Lamouliatte H. La maladie cœliaque résistante au régime sans gluten : intérêt de la corticothérapie. Med 1980 ; 13 :1443-8
96. Wahab PJ, Crusuis JB, Meijer JW et al. Ciclosporin in the treatment of adults with refractory celiac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2000 ; 14 : 767-78
97. Mascart-Lemone F, Shmit A. Maladie cœliaque de l'adulte. EMC. Gastroenterology., Elsevier, 1998 ; 9-053-A-20 : 1-6
98. 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
99. J.-M.M. Premier traitement de la maladie coeliaque ?. Revue Francophone Des laboratoires 2011 ; 435 :1-23.

100. J.-M.M.Traiter la maladie coeliaque plutôt que la prévenir.Revue Francophone des Laboratoires 2014 ;464 :1-21.
101. Laurence Fayet,Esther Guex , Corinne Bouteloup.Le régime sans gluten :Les points pratiques.Nutrition clinique et métabolisme 2011 ;25 :196-198.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
والحمد لله رب العالمين

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 75

سنة: 2015

الداء الزلاقي:
مراجعة للأدبيات
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف
السيد: أربعي سومية

المزداد في 03 غشت 1988 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية الداء الزلاقي، الأطفال، الكبار، علم الأوبئة، الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص، العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: : طلال سعيدة أستاذ في الكيمياء الحيوية
المشرف	السيد: : بالوش الحسين أستاذ في الكيمياء الحيوية السيد : محمد الرامي أستاذ في علم الطفيليات
أعضاء	السيدة: سارة عوفي أستاذة في علم الطفيليات
	السيدة: إكرام الترابح أستاذة في الكبد و الجهاز الهضمي