



ت.و.ا.ب.ع.ف. د.ع.ا.ع. ع.ا.ع.ا.ا. ا.ب. ا.ب.ا.ب.ا.ب.
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ت.و.ا.ب.ع.ف. د.ع.ا.ع. ع.ا.ع.ا.ا. ا.ب. ا.ب.ا.ب.ا.ب.
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 090/19

**MALADIE COËLIAQUE DE L'ADULTE :
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE
DU CHU HASSAN II DE FES
(à propos de 77 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/04/2019

PAR

Mr. HAMDAOUI AYOUB

Né le 07 Juin 1992 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Maladie cœliaque - Gluten - Atrophie villositaire

JURY

Mr. DAFR-ALLAH BENAJEH..... Professeur de Gastro-entérologie	PRESIDENT
Mme. MOUNIA EL YOUSFI Professeur de Gastro-entérologie	RAPPORTEUR
Mme. MOUNIA LAKHDAR IDRISSEI..... Professeur de Pédiatrie	} JUGES
Mme. LAILA CHBANI..... Professeur d'Anatomopathologie	
Mme. HAKIMA ABID..... Professeur assistant de Gastro-entérologie	Membre associé

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION	10
MATERIEL ET METHODES	13
RESULTATS	16
I. Données épidémiologiques	17
1. Age.....	17
2. Délai diagnostique	18
3. Sex-Ratio.....	18
II. Circonstances de découverte.....	19
III. Antécédents	21
IV. Diagnostic positif	22
1. Signes cliniques	22
2. Paraclinique.....	22
2-1. Biologie.....	24
2-2. Sérologie	25
2-3. Endoscopie	25
2-4. Etude histologique	27
2-5. Radiologie.....	28
V. Pathologies auto-immunes associées	29
VI. Thérapeutique	30
1. Régime sans gluten	30
2. Education thérapeutique	30
3. Traitement adjuvant.....	30
4. Autres traitements	30
VII. Evolution.....	31
DISCUSSION	34
I. Rappel	34
1. Historique.....	35
2. Physiopathologie.....	36
II. Epidémiologie	39

III. Etude Clinique.....	43
1. Circonstances de découverte	43
2. Données cliniques	46
IV. Paraclinique	53
1. Diagnostic positif	53
2. Bilans complémentaires	70
V. Pathologies auto-immunes associées	73
1. Diabète insulino-dépendant de type I.....	74
2. Thyroïdites auto-immunes	75
3. Dermatite herpétiforme et autres pathologies dermatologiques.....	76
4. Pathologies auto-immunes hépatobiliaires	77
5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et colite microscopique.....	78
6. Syndrome de Gougerot-Sjörger.....	79
VI. Formes cliniques.....	79
VII. Diagnostic différentiel	80
1. Devant un syndrome de malabsorption	80
2. Devant une atrophie villositaire	82
VIII. Traitement.....	87
1. Objectifs.....	87
2. Moyens.....	87
3. Perspectives thérapeutiques.....	93
IX. Suivi et évolution	97
1. Evolution favorable	97
2. Evolution défavorable et complications.....	98
X. Qualité de vie des patients atteints de maladie cœliaque	105
XI. Pronostic.....	107
CONCLUSION	108
RESUMES	111
ANNEXE	117
BIBLIOGRAPHIE	120

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : *Fiche d'exploitation utilisée pour le recueil des données au cours de notre étude*

Figure 2 : *Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et Pourcentage %)*

Figure 3 : *Pourcentage des patients porteurs de la maladie cœliaque en fonction du sexe*

Figure 4 : *Circonstances de découverte de la maladie cœliaque dans notre série*

Figure 5 : *Antécédents personnels des patients dans notre série*

Figure 6: *Pourcentage des différents aspects endoscopiques évocateurs de la maladie cœliaque retrouvés dans notre série*

Figure 7 : *Pourcentage des différents stades histologiques selon la classification de Marsh-Oberhuber dans notre série*

Figure 8 : *Pourcentage de différentes pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque dans notre série*

Figure 9 : *Evolution à court, moyen et long terme des patients dans notre série*

Figure 10 : *Interaction du gluten avec les facteurs environnementaux, immunologiques, et génétiques dans la maladie cœliaque*

Figure 11 : *Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde*

Figure 12 : *Moyenne d'âge de diagnostic dans notre série en comparaison à d'autres séries*

Figure 13 : *Sex-ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats de la littérature*

Figure 14 : *Fréquence de la diarrhée chronique dans notre série comparée à celle retrouvée dans des séries récentes*

Figure 15 : *Aspect endoscopique d'une muqueuse duodénale normale*

Figure 16 : *Aspect crénelé de la muqueuse duodénale (Image prise au cours d'une entéroscopie haute réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès)*

Figure 17 : *Relief villositaire duodénal normal après insufflation (A) et en immersion (B)*

Figure 18 : *Modèle d'atrophie villositaire partielle avec endoscopie à base de NBI (A et B) et grossissement sans NBI (C) ; les images NBI montrent les motifs villositaires plus clairement que l'image conventionnelle*

Figure 19 : *Visualisation de la muqueuse duodénale par endoscopie avec zoom combinée à l'immersion : (A) Muqueuse duodénale normale (B) Atrophie villositaire totale*

Figure 20 : *Atrophie villositaire au cours de la maladie cœliaque (Flèche bleue) (Image du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)*

Figure 21 : *Grades histologiques des dommages de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque*

Figure 22 : *Exocytose lymphocytaire (flèche rose) au cours d'une maladie cœliaque (Image du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)*

Figure 23 : *Fréquence(%) des différents stades histologiques selon la classification de Marsh-Oberhuber de notre série comparée aux autres séries*

Figure 24 : *Fréquence du diabète de type I dans notre série en comparaison avec d'autres séries*

Figure 25 : *Nouvelles approches thérapeutiques : Utilisation de souches de blé avec une faible immunogénicité. Thérapies intra-luminales qui lient ou bien dégradent les peptides de gluten au niveau intestinal. Blocage du récepteur ZOT grâce à l'octapeptide AT-1001 pour diminuer la perméabilité intestinale est une autre option. Les inhibiteurs de la TG2 ou des peptides qui bloquent le DQ2 paraissent comme des possibilités pour prévenir l'inflammation. Une autre alternative très prometteuse, surtout pour les patients avec une sprue réfractaire, est de directement cibler les cellules immunologiques par blocage des lymphocytes (anti-IL-15, anti-CCR9, anti- $\alpha4\beta7$) ou en entraînant une tolérance*

Figure 26 : *Image suggérant une maladie cœliaque compliquée d'une jéjunite*

Figure 27 : *Adénocarcinome du grêle*

Figure 28 : *Entéroscopie haute mettant en évidence : (A) un aspect crénelé de la muqueuse duodénale et (B) processus ulcéro-bourgeonnant sténosant mais franchissable avec atteinte multi-segmentaire étendue sur environ 20 cm avec des caillots adhérent évoquant un lymphome du grêle (Image prise au court d'une entéroscopie haute réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès*

Figure 29 : *TDM abdominale avec injection de produit de contraste : (A) Nodules kystiques du mésentère (têtes de flèches) correspondant à des excavations ganglionnaires (B) : Contrôle après 1 mois de RSG : très nette régression en nombre et en taille des nodules (têtes de flèches) qui sont d'allure moins kystique*

Figure 30 : *Différentes modalités évolutives de la maladie cœliaque après institution d'un RSG*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : *Principales manifestations cliniques retrouvées dans notre série*

Tableau 2 : *Fréquence (%) des anomalies biologiques retrouvées dans notre série*

Tableau 3 : *Bilans sérologiques dans notre série*

Tableau 4 : *Fréquence(%) des principales manifestations digestives dans notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature*

Tableau 5 : *Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque et leurs mécanismes*

Tableau 6 : *Fréquence (%) des principales manifestations extradiigestives dans notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature*

Tableau 7 : *Tests sérologiques de dépistage de la maladie cœliaque*

Tableau 8 : *Résultats des tests sérologiques dans notre série comparés à d'autres études*

Tableau 9 : *Fréquence (%) des différents aspects endoscopiques dans notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature*

Tableau 10 : *Comparaison entre les différentes classifications histopathologiques*

Tableau 11 : *Principales anomalies biologiques retrouvées dans notre série en comparaison avec la série d'Abouelarais*

Tableau 12 : *Pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque*

Tableau 13 : *Autres causes d'atrophie villositaire*

Tableau 14 : *Aliment autorisés et interdits chez les malades cœliaques*

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac :	Anticorps
AGA :	Anti-Gliadin Antibody
ALAT :	Alanine Amino-Transférase
ASAT :	Aspartate Amino-Transférase
APC :	Antigen Presentating Cell
AV :	Atrophie Villositaire
CBP :	Cholangite Biliaire Primitive
CCMH :	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CCR9 :	Chemokine Receptor 9
CGM :	Cavitation Ganglionnaire Mésentérique
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CVC :	Circulations Veineuses Collatérales
DGP :	Deamidated Gliadin Peptides
EMA :	Endomysium Antibody
FOGD :	Fibroskopie Œsogastroduodénale
HAI :	Hépatite Auto-immune
HTP :	Hypertension Portale
Hb :	Hémoglobine
HDL:	High Density Lipoprotein
HMG :	Hépatomégalie
HLA :	Human Leukocyte Antigen
Ig :	Immunoglobulines
IL :	Interleukines

IMC :	Indice de Masse Corporelle
IPP :	Inhibiteur de la Pompe à Proton
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
LIE :	Lymphocytes Intra-épithéliaux
LT :	Lymphocytes T
MCA :	Maladie Cœliaque de l'Adulte
NBI :	Narrow Band Imaging
OCT :	Optical Coherence Tomography
PDV :	Perdu De Vue
RSG :	Régime sans gluten
SMG :	Splénomégalie
TCR :	T-Cell Receptor
TDM :	Tomodensitométrie
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TSH :	Thyroid-Stimulating Hormone
TTG :	Tissue Transglutaminase
VCE :	Vidéo-capsule endoscopique
VGM :	Volume Globulaire Moyen
ZOT :	Zonula Occludens Toxin

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune inflammatoire secondaire à l'ingestion de gluten chez des individus génétiquement prédisposés [1]. C'est une maladie fréquente dans le monde dont la prévalence est en augmentation continue, elle est de 1/300 environ dans les pays d'Europe et d'Amérique du nord avec beaucoup de cas diagnostiqués à l'âge adulte. Une prévalence élevée a été décrite au Moyen Orient et également en Afrique du Nord, notamment en Tunisie où elle est évaluée à 1/157, au Maroc on ne dispose pas d'étude de prévalence ni d'étude multicentrique mais la fréquence semble tout aussi élevée.

Les mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque ne sont pas totalement élucidés. Elle résulte de l'interaction entre le gluten et des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux.[1]

Le diagnostic positif est initié par des tests sérologiques et confirmé par un examen histopathologique des biopsies duodénales à la recherche des différentes lésions histologiques caractéristiques de la maladie.

La maladie cœliaque est souvent diagnostiquée tardivement. Elle se manifeste parfois par 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 une maladie silencieuse. La maladie cœliaque représente clairement un défi diagnostic. [2]

Le traitement repose essentiellement sur l'éviction du gluten avec généralement une évolution favorable chez les patients qui peuvent adhérer au régime. Cependant, dans les cas réfractaires, des complications peuvent se développer allant jusqu'à la survenue d'un lymphome T du grêle.

Ceci justifie le recours à des tests supplémentaires notamment des examens radiologiques et endoscopiques plus avancées, y compris l'imagerie par résonance magnétique(IRM), la tomodensitométrie (TDM), l'endoscopie par capsule et l'entéroscopie double ballon. [1]

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à propos de 77 patients adultes atteints de maladie cœliaque.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les patients atteints de maladie cœliaque lors de leur premier diagnostic ou de leur suivi, ayant consulté au niveau du service d'hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès.

Nous avons exclus de notre étude les patients ayant un dossier incomplet et les patients chez qui le diagnostic a été fait avant l'âge de 15 ans.

L'étude s'est déroulée sur une période de sept ans, allant de Janvier 2011 à Décembre 2017.

III. Matériels et Méthodes

- Provenance des patients : Consultation au niveau du Centre de diagnostic / Patients hospitalisés au niveau du service d'Hépatogastroentérologie du CHU HASSAN II

La collecte des données épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, histologiques et évolutives a été réalisée à partir des dossiers médicaux sur système informatique « Hosix » à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (*Figure 1*).

Le diagnostic de la maladie cœliaque a été suspecté sur des arguments cliniques et sérologiques, puis confirmé sur des données histologiques et sérologiques.

La fibroscopie a été réalisée chez des patients à jeun depuis 12 heures et l'aspect endoscopique permettait d'évoquer le diagnostic de la MC. Après la réalisation de biopsies duodénales, les prélèvements ont été placés dans des tubes

contenant du formol puis acheminés dans la journée au service d'Anatomopathologie du CHU HASSAN II.

Le recueil et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel informatique Excel et R-studio.

FICHE D'EXPLOITATION
Maladie Cœliaque chez l'adulte

I/ Identité :

-Nom et Prénom :

-Age :

-Sexe : Masculin Féminin

-Profession :

-Etat matrimonial : Marié(e) Non marié(e)

-Nb d'enfants :

-Milieu : Urbain Rural

-Adresse :

-N° de téléphone :

-Date de création du dossier :/...../.....

-IP :

-Médecin traitant :

III/ Délai Diagnostique :

-Date de début des symptômes :

-Date de diagnostic :

-Délai de diagnostic :

IV/ Examen physique :

Examen général :

-Poids :

-Taille :

-IMC :

-Conjonctives : NC DC

-OMI : Oui Non

-Autres :

Examen abdominal :

-Inspection : CVC

Tuméfaction (.....)

-Palpation : HMG

SMG

Hernie(s) (.....)

Autres(.....)

-Percussion : Matité déclive

-TR :

Examen cutanéomuqueux :

Trbles des phanères(.....)

Peau sèche

Taches purpuriques

Lésions papulo-vésiculeuses (siège :

Aphtes buccaux

Examen Neurologique :

	Positif	Négo
Ataxie :		
Signe de Romberg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epreuve marche yeux fermés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epreuve doigt-nez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropathie périphérique :		
Déficit moteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déficit sensitif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fasciculations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Examen Cervical :		
Normal	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Examen Rhumatologique :		
-Arthralgie : <input type="checkbox"/> Oui (.....) <input type="checkbox"/> Non		
-Arthrite : <input type="checkbox"/> Oui (.....) <input type="checkbox"/> Non		
Adres ganglionnaires :		
-Libres : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (.....)		
Autres :		

V/ Biologie :

-Hb :

-VGM :

-CCMH :

-Type anémie :

HM NN NMa

-TP :

-Albumine :

-Phosphorémie :

-Magnésémie :

-Vit D :

-Calcémie :

-GGT :

-GPT :

-BT :

-Glycémie :

-Fer sérique :

-Ferritinémie :

-Acide folique :

-Vit B12 :

-Triglycérides :

-Cholestérol T :

-HDL-Chol :

-LDL-Chol :

-Déficit en Ig A : Oui Non

Sérologies :

	Positifs	Négatifs	Non fait
-AC anti IgA *Ig A :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Titre :
*Ig G :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Titre :
-AC antiendomysium Ig A :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Titre :
-AC antitransglutaminase Ig A :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Titre :

VII/ Anato-pathologie :

	Oui	Non
Biopsies Oesophagiennes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsies Gastriques :		
-Antre :		
-Fundus :		
-Helicobacter Pylori :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsies Duodénales :		
-Triglycérides :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Cholestérol T :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-HDL-Chol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-LDL-Chol :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Hypertrophie des cryptes :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Hyperlymphocytose intraépithéliale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(..... UIE/100 enterocytes)		
-Infiltrat inflammatoire du chorion :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Atrophie villositaire :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
[stades : <input type="checkbox"/> Partielle <input type="checkbox"/> Subtotale <input type="checkbox"/> Totale]		
-Classification Marsh modifiée :		
[Grade: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3a <input type="checkbox"/> 3b <input type="checkbox"/> 3c]		
-Autres anomalies :		
Biopsies jéjunales :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsies Coliques :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI/ Endoscopie digestive :

FOGD :

Oesophage :

Estomac :

Bulbe :

Duodénum :

	Oui	Non
-Muqueuse normale :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Effacement des plis :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Aspect festonné « scalloping » :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Fissures ou crevasses :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Aspect en mosaïque :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Micronodules :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entéroscopie haute :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coloscopie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres :		

VIII/ Bilan morphologique :

Echographie abdominale :

Normale

Stéatose hépatique

Foie d'hépatopathie chronique

HTP

Angiomes hépatiques

Epaissement digestif (.....)

ADP mésentérique (.....)

Ascite

SMG

Autres :

Entéroscanner ou entéro-IRM :

.....

Ostéodensitométrie :

T-score :

>1

-2,5<T score<-1

T score<-2,5

Autres :

.....

III/ Antécédents :

Personnels :

-Pathologies auto-immunes :

Dermate herpétiforme Diabète de type I

MICI (Type :) Cirrhose Biliaire Ive

Thyroïdite auto-immune Polyarthrite Rhumatoïde

Autres :

-Déficit en Ig A : Oui Non

-Fractures : Oui (Nombre :) Non

-Nutritionnels : Perte de poids RDC

-Fausses couches : Oui (Nombre :) Non

-Tabagisme : Oui Non

-Alcool : Oui Non

-Traitement au long cours : Oui(.....) Non

Familiaux :

-Cas similaires dans la famille : Oui (Nb :) Non

[Degré de parenté : 1^{er} 2^{ème} 3^{ème} 4^{ème}]

-Autres :

II/ Circonstances de diagnostic :

Dépistage :

Digestives :

-Troubles de transit : Diarrhée (Type :) Constipation Diarrhée-constipation

-Ballonnement abdominal

-Douleurs abdominales

-Vomissements

-Cytolyse hépatique

-Autres :

Extra-digestives :

Gynéco-obstétricaux : Aménorrhée (1^{ère} 2^{ème})

Infertilité Fausses couches

Sd anémique

Sx cutanéomuqueux : Dermate herpétiforme Aphose buccale récidivante

Sx neuropsychiatriques Crises convulsives Migraine rebelle au ttt

Autres :

VIII/ Traitement :

-Régime sans gluten : Date de début.....

-Education thérapeutique :

Médecin :

Nutritionniste :

Adhésion à une association pour MC

-Mesures associées :

Vit B12

Fer

Folates

Vit D

Calcium

-Autres mesures thérapeutiques :

X/ Evolution :

Régime sans gluten :

Bien suivi

Mal suivi

-à 3 mois :

*Poids :

*IMC :

*Clinique :

-à 6 mois :

*Poids :

*IMC :

*Clinique :

-à 12 mois :

*Poids :

*IMC :

*Bilans biologiques :

-à 18 mois :

*Poids :

*IMC :

*FOGD+Biopsies :

***Ostéodensitométrie :**

T-score :

>1

-2,5<T score<-1

T score<-2,5

-Suivi au long cours :

Rémission

Complications :

Lymphome du grêle

Sprue réfractaire : Type I Type II

Rechute

Jéjuno-illéite ulcéreuse

Autres cancers :

Autres complications :

MALADIE

COELIAQUE

DE L'ADULTE

Figure 1 : Fiche d'exploitation utilisée pour le recueil des données au cours de notre étude

M. Hamdaoui Ayoub

15

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Age

1-1. Age moyen des patients au moment du diagnostic

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de 31,9 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 15 ans à 70 ans. L'âge moyen de diagnostic chez les hommes et les femmes est respectivement de 29,1 ans et de 32,7 ans.

1-2. Répartition des patients par tranche d'âge au moment du diagnostic

On note un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 31 - 40 ans (29 cas). La tranche d'âge la moins touchée est celle du sujet de plus de 61 ans avec un seul cas retrouvé dans notre série. (Figure 2)

Nombre de patients

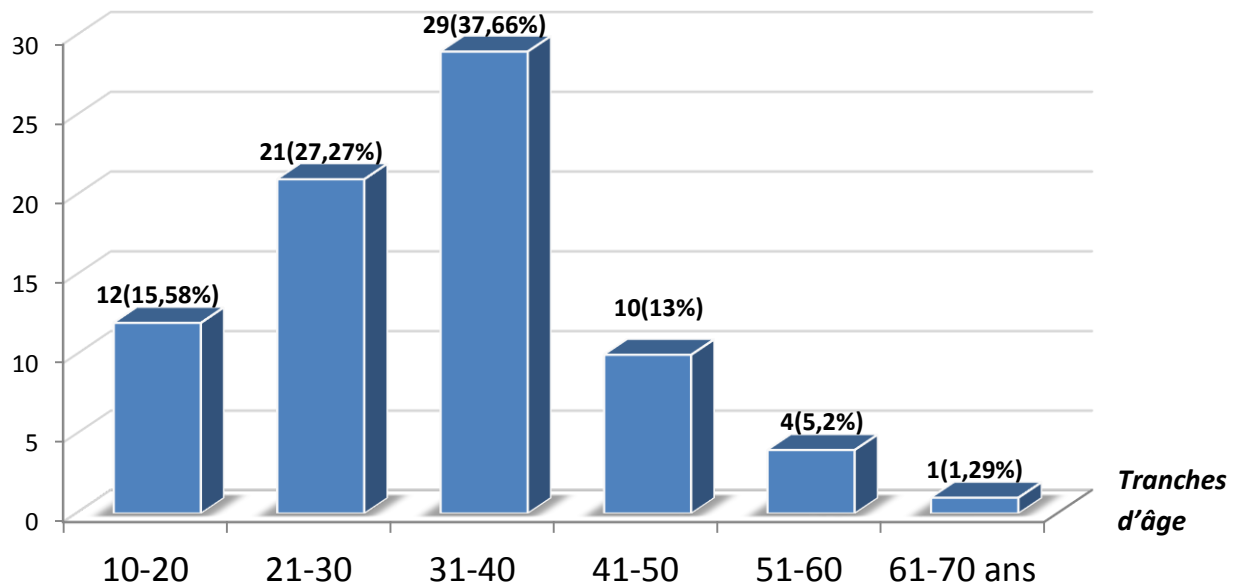


Figure 2 : Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et Pourcentage %)

2. Délai de diagnostic

Le délai de diagnostic s'étendait entre deux semaines et 12 ans avec une moyenne de 5,4 ans.

3. Sexe

Dans notre série, 61 patients étaient des femmes, soit 79,22%; et 16 étaient des hommes, soit 20,78%. On note ainsi une nette prédominance féminine avec un de sexe ratio Femmes/Hommes de 3,8. (*Figure 3*)

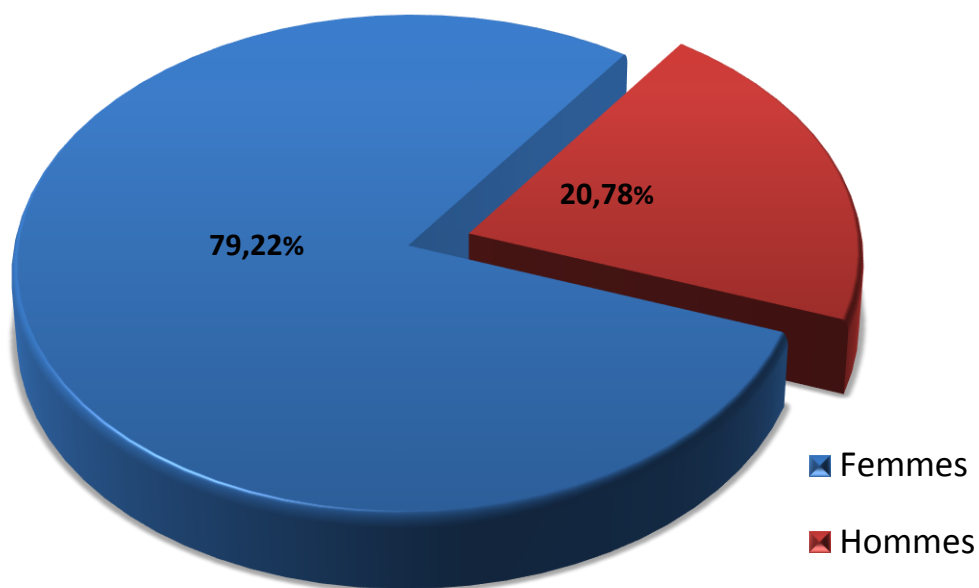


Figure 3 : *Pourcentage des patients porteurs de la maladie cœliaque en fonction du sexe*

II. Circonstances de découverte (Figure 4)

1. Circonstances de découverte typiques (classiques)

La MCA a été révélée par un tableau classique dominée par une diarrhée chronique dans 54 cas soit 70,13%. Les autres signes classiques retrouvés dans notre série sont : les douleurs abdominales chez 36 de nos patients (46,8 %), la perte de poids chez 35 patients soit 45,5%, le ballonnement abdominal et sensation d'inconfort intestinal dans 23,4% des cas et l'asthénie dans 22,1 % des cas.

2. Circonstances de découvertes atypiques :

Les circonstances de découverte atypiques (frustes ou extradigestives) ont été révélatrices dans 14 cas (18,18%), les principaux signes révélateurs étaient :

- Bilan d'une anémie ferriprive réfractaire
- Alternance diarrhée constipation
- Polyarthralgies
- Constipation
- Diarrhée aigue dans 02 cas
- Vomissements chroniques

3. Découverte fortuite :

La maladie cœliaque a été découverte de façon fortuite chez neuf de nos patients (11,69%) lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute pour une autre pathologie et mettant en évidence des signes en faveur de la maladie cœliaque:

- Deux patients suivis pour hypertension portale l'une sur Budd–Chiari et une autre d'origine indéterminée
- Trois patientes suivies pour un syndrome de Plummer–Vinson

- Une patiente ayant bénéficié d'une FOGD pour bilan d'une dysphagie
- Bilan endoscopique chez une patiente admise pour prise en charge d'une hépatite aigue grave avec des diarrhées glaireuses.
- Bilan endoscopique chez une patiente ayant une cholangite biliaire primitive
- Découverte d'un aspect crénelé avec effacement des plis duodénaux au cours du bilan étiologique d'une hémorragie digestive haute dans un cas

L'ensemble des différentes circonstances de découverte de la maladie cœliaque sont représentées dans la figure 4 :

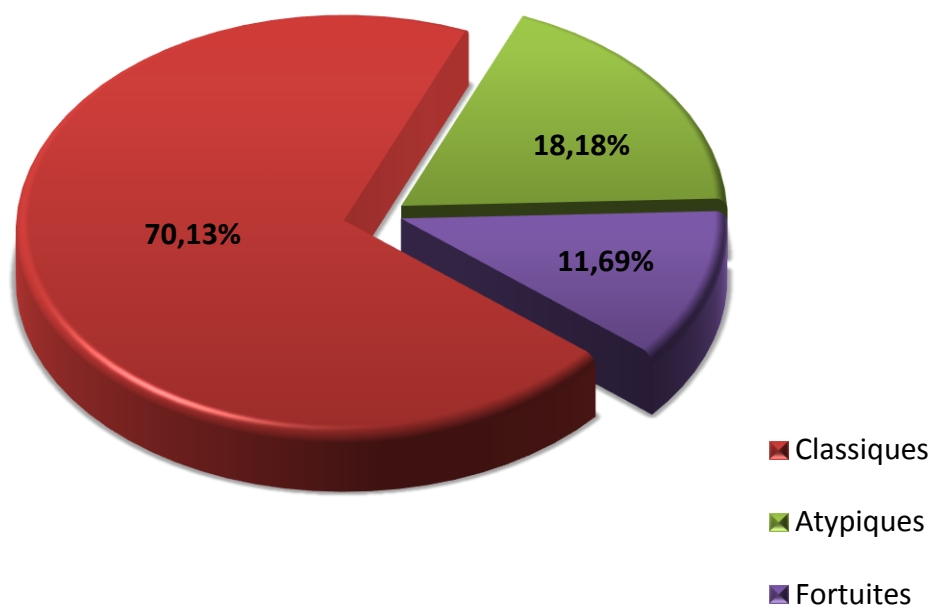


Figure 4 : *Circonstances de découverte de la maladie cœliaque dans notre série*

III. Antécédents

1. Antécédents personnels

Dans notre étude, nous avons noté la présence de plusieurs antécédents qui étaient dominés par les antécédents endocriniens (*Retard de croissance 10,4%, goitre multi-hétéronodulaire(3,9%), diabète de type II (3,9%), impubérisme (1,3%)*) suivi par les antécédents gastro-intestinaux (*syndrome de Plummer-Vinson(3,9%), HTP(3,9%), invagination spontanément résolutive(1,3%), appendicectomie(2,6%) et cholécystectomie(1,3%)*); Puis, les antécédents gynéco-obstétricaux (*aménorrhée (10,39%) et fausses couches (3,9%)*), les antécédents neuropsychiatriques (*dépression (3,9%), maladie de Parkinson (1,3%)*)

- Les antécédents de pathologies auto-immunes seront rapportés dans un chapitre ultérieur.

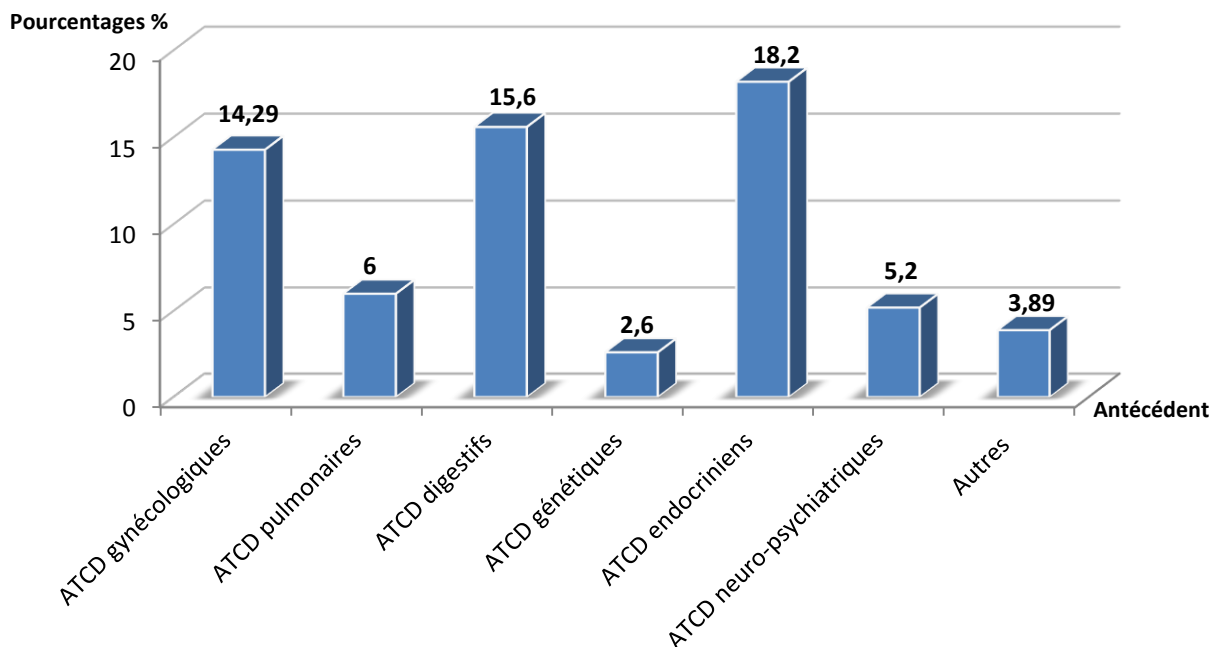


Figure 5 : *Antécédents personnels des patients dans notre série*

2. Antécédents familiaux :

Un antécédent dans la fratrie (1^{er} degré) de maladie cœliaque a été rapporté chez 2 de nos patients soit 2,60% des cas.

IV. Diagnostic positif

1. Signes cliniques

Les signes cliniques retrouvés étaient en rapport avec la malabsorption ou bien des manifestations secondaires à d'autres pathologies.

Tableau 1 : Principales manifestations cliniques retrouvées dans notre série

Manifestations	Types de manifestations et leurs %
Digestives	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité abdominale (7,79%) - HSMG (6,49%) - Méléna (1,30%)
Cutanéo-muqueuses	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions érythémato-squameuses prurigineuses (1,30%) - Perlèche (1,30%) - Tâches purpuriques (1,30%) - Dépigmentation (1,30%)
Ostéo-articulaires	<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies (9,09%) - Pas de Fractures/Arthrites
Neurologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Paraparésie (1,30%) - Tremblement de repos (1,30%)
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - OMI (3,90%) - Tuméfaction cervicale (3,90%)

2. Paraclinique

2-1. Biologie :

Les différentes anomalies biologiques retrouvées dans notre série sont résumés dans le tableau 2:

Tableau 2 : Fréquence (%) des anomalies biologiques retrouvées dans notre série

Anomalies Biologiques	Pourcentage (%)
Vitamine D basse	90,16
Anémie ferriprive	67,53
Hypoalbuminémie	35,62
HDL Cholestérol bas	30,36
Déficit en Vit B12	10,53
Cytolyse	7,14
Hypofolatémie	6,25
Hypomagnésémie	6
Cholestase	5,88
Hypocalcémie	5,6
Cholestérol total bas	3,57
Cholestérol total élevé	3,57
Taux de prothrombine bas	1,30

a. Anémie

Le dosage de l'hémoglobine, de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen a été réalisé chez tous nos patients.

L'anémie était retrouvée dans 58 cas soit 75,32%. Elle était ferriprive dans 52 cas (89,66%), normochrome normocytaire dans 04 cas (6,90%) et normochrome macrocytaire dans 02 cas (3,44%).

b. Cytolyse

Le dosage des ASAT/ALAT a été réalisé chez 70 patients. Une cytolysse a été retrouvé chez cinq patients soit 7,14%.

c. Cholestase

Une cholestase biologique a été objectivé chez quatre patients sur 68 soit 5,88%. Elle était liée à une cholangite biliaire primitive dans un cas et à une HTP dans un autre.

d. Taux de prothrombine

Le taux de prothrombine a été effectué chez tous nos patients. Il était bas chez une seule patiente soit 1,30% et qui était admise pour prise en charge d'une hépatite aiguë grave idiopathique associée à une maladie cœliaque.

e. TSH

Le dosage de la TSH a été réalisé chez 61 des patients. Il était normal dans tous les cas et même chez les patients ayant un goitre.

f. Dosage pondéral des Immunoglobulines

Le dosage pondéral des Ig a été réalisé chez 18 patients, aucun de nos patients n'avaient un déficit en Ig A.

2-2. Sérologies

Les tests sérologiques ont été réalisés chez 67 de nos patients (87,02%), chez le reste (12,98%), les sérologies n'ont pas été faites par manque de moyens (*tableau 3*):

Tableau 3 : Bilan sérologique dans notre série

Type d'anticorps	Nombre de cas avec sérologie positive	Pourcentage (%) de positivité
Ac anti-gliadine Ig A	01	11,11
Ac anti-gliadine Ig G	03	33,33
Ac anti-endomysium Ig A	29	61,7
Ac anti-endomysium Ig G	02	50
Ac anti-transglutaminase Ig A	50	78,12
Ac anti-transglutaminase Ig G	03	75

- Chez neuf de nos patients, un dosage des anticorps anti gliadine (AGA) de type Immunoglobulines (Ig) A et G a été effectué et s'est révélé positif respectivement chez un patient (11,11%) et trois patients (33,33%).
- Chez 47 patients le dosage des anticorps antiendomysium (EMA) de type IgA, qui se sont révélés positifs chez 29 patients (61,7%).
- 64 patients avaient bénéficié d'un dosage des Ac anti-tTg de type Ig A, qui se sont révélés positifs chez 50 patients soit 78,12%.
- Le dosage de l'Ac anti-tTG type Ig G a été réalisé chez quatre patients et était positif chez trois patients : deux patients avec les Ac type Ig A négatifs et qui avaient également des Ac antiendomysium Ig G positifs et un patient avait des Ac type Ig A positifs

Dans notre série, trois patients avaient des sérologies négatives avec une histologie en faveur de maladie cœliaque soit 4,92%.

2-3. Etude endoscopique (Figure 5)

a. Fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD)

Tous nos patients avaient bénéficié d'une fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies. Les aspects endoscopiques évocateurs de la MC retrouvés sont résumés sur la figure 6 :

A noter que la FOGD était normale dans sept cas (9,09%), chez trois d'entre eux, les sérologies étaient positives, un patient avait des sérologies négatives, le reste n'a pas bénéficié de bilan sérologique par manque de moyens.

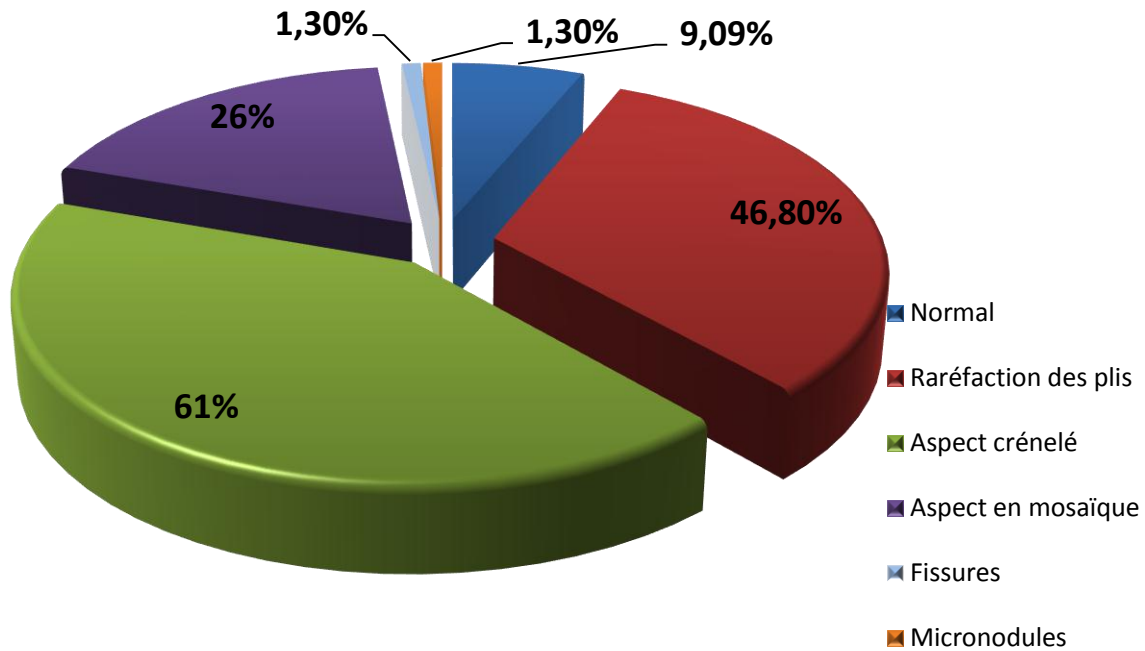


Figure 6: Pourcentage des différents aspects endoscopiques évocateurs de la MC retrouvés dans notre série

b. Entéroscopie haute

L'entéroscopie haute était indiquée chez quatre de nos patients pour suspicion d'une maladie cœliaque dégénérée.

- Chez un patient une complication inaugurale a été révélatrice de la MC avec mise en évidence d'un aspect crénelé de la muqueuse duodénale et présence d'un processus ulcéro-bourgeonnant à 40 cm de l'angle de Treitz évoquant un lymphome chez un patient se présentant pour des diarrhées chroniques et des mélénas. La FOGD et la coloscopie avaient trouvés respectivement un aspect crénelé de la muqueuse duodénale et iléale. La TDM a retrouvé un épaissement pariétal grêlique d'allure tumoral. L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un lymphome B du grêle.

- L'entéroscopie chez les trois autres patients avait retrouvé un aspect évoquant une maladie cœliaque sans autre signes.

2-4. Etude histologique

- Les stades histologiques selon Marsh–Oberhuber retrouvés sont les suivants (*Figure 7*) :
 - Une AV totale (grade 3c) dans 42 cas (54,50%).
 - Une AV subtotale (grade 3b) dans 25 cas (32,50%).
 - Une AV partielle (grade 3a) dans 10 cas (13%).
- L'hyperplasie cryptique et l'augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux (>25) était toujours présents.
- Le chorion était le plus souvent le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire .
- La présence de l'*Helicobacter Pylori* a été objectivée dans 39 cas (50,65%).

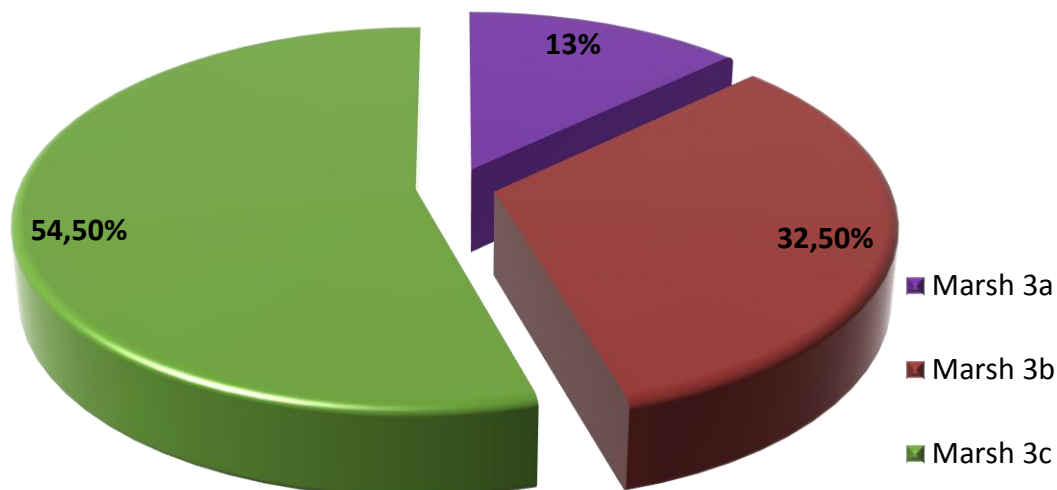


Figure 7 : Pourcentage des différents stades histologiques selon la classification de Marsh–Oberhuber dans notre série.

2-5. Radiologie :**a. Echographie abdominale**

L'échographie abdominale a été réalisée chez 18 patients, indiquée en général devant la persistance des douleurs abdominales et a révélé une anomalie hépatique chez huit patients (Foie d'hépatopathie chronique, stéatose hépatique, hypertension portale, thrombose porte) et un aspect d'invagination intestinale chez un cas.

b. Tomodensitométrie (TDM) abdominale

La TDM abdominale a été réalisée chez trois de nos patients vu un doute sur une complication néoplasique confirmé chez un seul patient.

c. Ostéodensitométrie

Dans notre étude, l'ostéodensitométrie a été réalisé chez 29 de nos patients, 15 avaient une ostéopénie soit 51,72% et 14 patients avaient une ostéoporose soit 48,28%

V. Pathologies auto-immunes associées

Notre étude a mis en évidence une association à plusieurs maladies auto-immunes, les résultats retrouvés sont synthétisés dans la figure 8 :

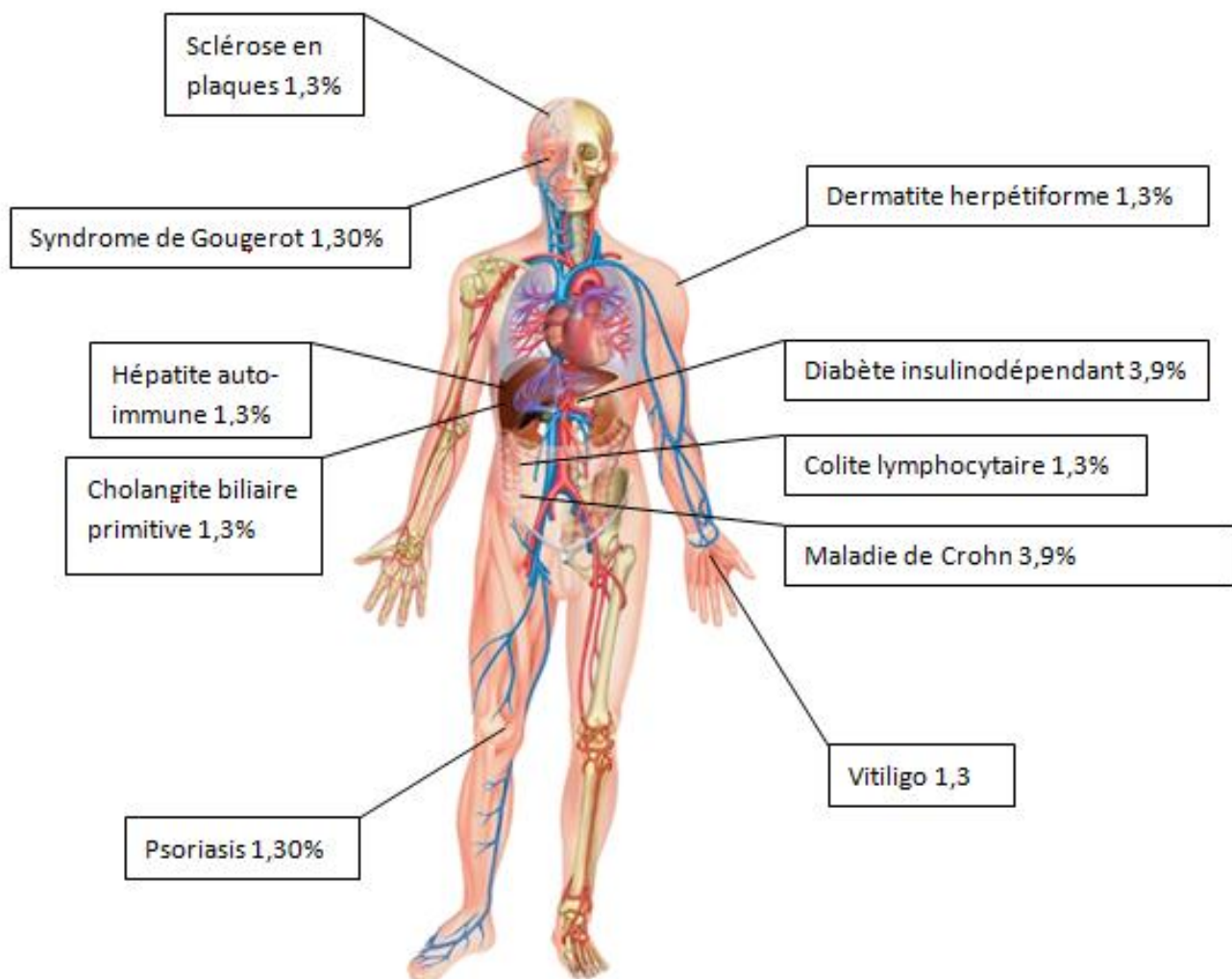


Figure 8 : Pourcentage de différentes pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque dans notre série

VI. Données thérapeutiques

1. Régime sans gluten

Le régime sans gluten (RSG) a été prescrit chez tous nos malades une fois le diagnostic retenu. Une liste des produits autorisés et interdits leur était remise. (Annexe).

2. Education thérapeutique

Après le diagnostic de MC, à chaque consultation, une partie est consacrée à l'éducation thérapeutique, ainsi le RSG était réexpliqué et l'adhérence à une association de MC était conseillée.

3. Traitement adjuvant

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

Une supplémentation calcique a été prescrite pour les patients présentant une hypocalcémie.

De la Vitamine B12 et de la Vitamine D ont été prescrite également en cas de carence.

4. Autres traitements

Un traitement séquentiel ou une quadrithérapie concomitante pour l'éradication de l'HP (IPP, amoxicilline, métronidazole, clarithromycine) ont été prescrits en cas de positivité et ce malgré que ceux-ci contiennent du gluten. En effet au moment du diagnostic, les lésions muqueuses duodénales étaient déjà présentes et n'allaient pas être aggravées par le traitement prescrit sur une courte durée.

VII. Evolution (Figure 9)

1. A court terme (à 3 mois)

L'évolution à court terme était marquée par :

- Une bonne évolution chez 71 patients, soit 92,2%.
- Une mauvaise évolution chez deux patients (2,60%), jugée sur la persistance des signes cliniques constatés à l'admission. Cela était secondaire à une mauvaise observance.
- Un cas de lymphome B compliquant une maladie cœliaque diagnostiqués simultanément chez un patient, et qui a été adressé en médecine interne pour chimiothérapie (1,30%) L'évolution n'a pas pu être évaluée car le patient a été perdu de vue
- Deux patients perdus de vue
- Une patiente décédée par une hépatite aigue grave idiopathique

Chez les 71 patients présentant une bonne évolution, on a remarqué:

- Une normalisation du transit.
- Un gain pondéral.
- Une amélioration du syndrome anémique.
- Une régression des œdèmes chez deux des trois patients présentant des œdèmes des membres inférieurs.

2. A moyen terme (à 6 mois et à 12 mois)

a. Evolution clinique

Chez les 71 patients ayant une bonne évolution initialement :

- 68 patients ont gardé une bonne évolution
- Trois patients ont été perdus de vue

Les deux patients ayant une mauvaise évolution ont amélioré leurs symptomatologies après ré-explication du RSG et l'adhésion stricte à celui-ci.

b. Evolution Biologique :

Le bilan de malabsorption de contrôle a été fait chez la plupart de nos patients, et qui a objectivé la correction des différents troubles biologiques.

La sérologie de contrôle a été réalisée chez 06 patients et était négatif.

3. A long terme (à 18 mois)

a. Clinique

Deux patients décédés suite à :

- un choc hémorragique secondaire à un ulcère de Dieulafoy chez 1 patient
- un choc septique sur infection du liquide d'ascite chez une patiente suivie pour une CBP associée à une maladie cœliaque

b. Endoscopique

28 de nos patients ont bénéficié d'une FOGD de contrôle, les résultats sont :

- Normale dans sept cas
- Raréfaction des plis dans neuf cas
- Aspect crénelé dans 14 cas
- Aspect en mosaïque dans cinq cas
- Présence de micronodules dans un cas
- La mise en évidence d'un processus ulcéro-bourgeonnant dont l'étude histologique est revenue en faveur d'un carcinome épidermoïde au niveau de la bouche de Killian chez une patiente suivie pour un Plummer-Vinson
- Aspect pseudo-trachéale de l'œsophage avec multiples pseudo-polypes pylorique sténosant infranchissable chez une patiente suivie pour un Crohn iléo-cœcal et duodéal et maladie cœliaque

c. Etude anatomopathologique

La repousse villositaire a été observée dans tous les cas ayant bénéficié de biopsies de contrôle.

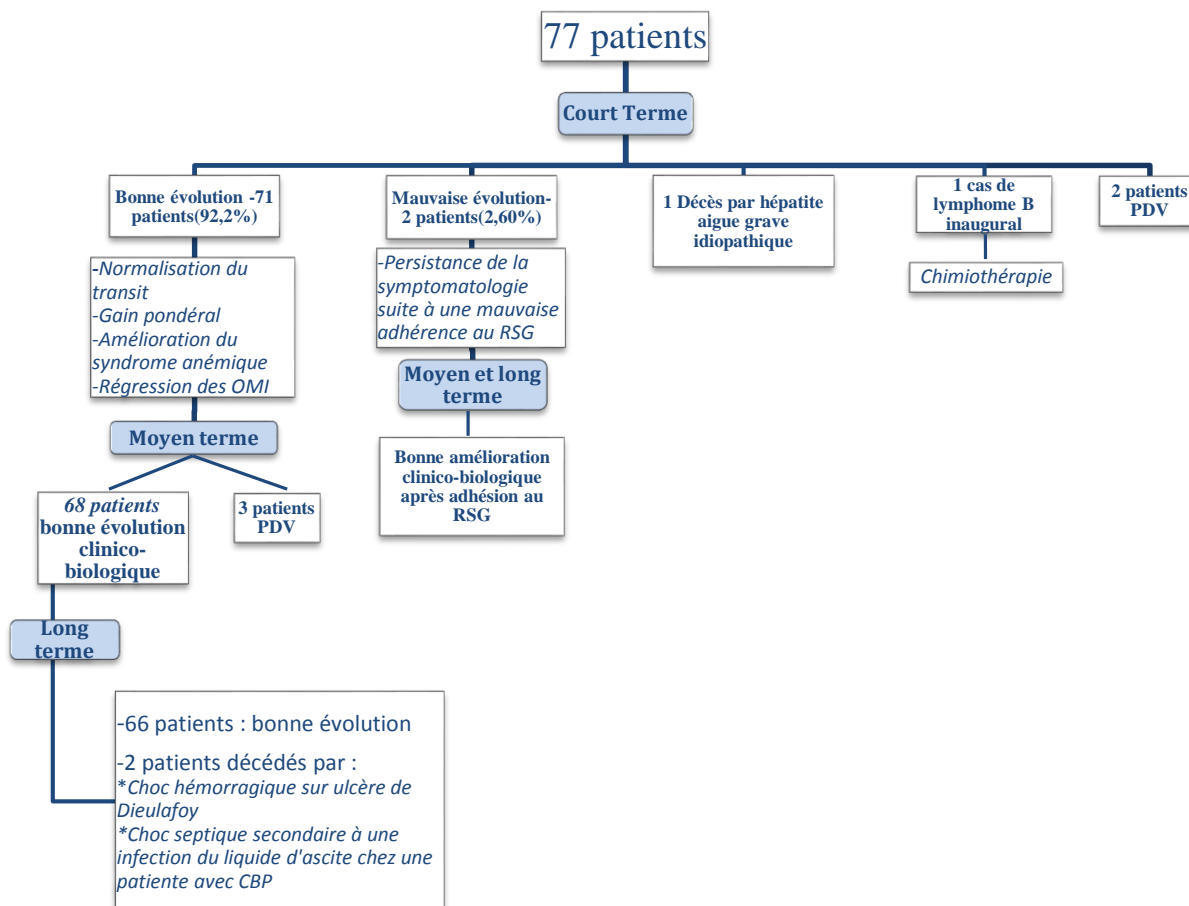


Figure 9 : Evolution à court, moyen et long terme des patients dans notre série

DISCUSSION

I-RAPPEL

1. Historique :

La première description de la maladie cœliaque remonte aux 1^{er} et 2^{ème} siècles après JC. Cependant, la première description claire a été donnée par Samuel Gee en 1888. Il suggéra que le régime alimentaire comme traitement pourrait être bénéfique. Au début du XX^e siècle, divers régimes ont été essayés, avec un certain succès, mais sans préciser la nature des composants toxiques. La thèse de doctorat de Wim Dicke de 1950 a établi que l'exclusion du blé, du seigle et de l'avoine de l'alimentation a conduit à une amélioration spectaculaire.

L'antigène responsable s'est révélée être un composant protéique : le gluten. Les collègues de Dicke, Weijers et Van de Kamer ont montré que la mesure de la graisse dans les selles est le reflet de cette pathologie. Les premières études portaient sur des enfants, mais des mesures de la graisse dans les selles ont montré que cet état pouvait être reconnu chez l'adulte. Les anomalies histologiques de la muqueuse de l'intestin grêle ont été démontrés hors de tout doute par Paulley en 1954 et les techniques de biopsie per-orale décrites par Royer en 1955 et Shiner en 1956 permettaient un diagnostic fiable. La présence de jumeaux monozygotes atteints de MC suggère une composante génétique, confirmée par des études sur les antigènes HLA.[1]

Des facteurs non génétiques supplémentaires semblent probables. Les anticorps circulants suggèrent un mécanisme immunologique de dommage et fournissent des tests de dépistage non invasifs.

Une relation avec la dermatite herpétiforme a été suggérée par Samman en 1955 et confirmée par Shuster et Marks en 1965 et en 1968.[1]

2. Physiopathologie :

La maladie cœliaque résulte de l'interaction entre le gluten et des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. (*Figure 10*)

a. Rôle du gluten :

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. Les fractions protéiques du gluten de blé sont les prolamines et la gluténine. La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines dont fait partie la gliadine. Celle-ci est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous-groupes (α , β , γ et ω), alors que la gluténine comprend des séquences polymériques. La gliadine, résistante aux enzymes duodéno-pancréatiques, est susceptible d'induire des lésions intestinales chez les sujets prédisposés.[2]

b. Facteurs immunologiques :

La réponse immunitaire aux fractions de gliadine favorise une réaction inflammatoire, principalement dans l'intestin grêle proximal, caractérisée par une infiltration de la lamina propria et de l'épithélium par des cellules inflammatoires et une atrophie vilieuse. Cette réponse immunitaire dépend à la fois du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif.

La réponse adaptative fait intervenir les lymphocytes T(LT) CD4 + réactives à la gliadine dans la lamina propria qui reconnaissent les peptides de gliadine qui sont liés aux molécules DQ2 et DQ8 du système HLA II ; en conséquences les LT CD4+ produisent des cytokines pro-inflammatoires particulièrement l'interféron- γ [3].

La transglutaminase tissulaire est une enzyme qui déamide les peptides de la gliadine, augmentant ainsi leurs immunogénicité. La cascade inflammatoire qui s'en suit libère des métalloprotéinases et d'autres médiateurs qui provoquent une hyperplasie cryptique et des lésions vilieuses[4].

Les peptides de gliadine activent également une réponse immunitaire innée au niveau l'épithélium intestinal qui se caractérise par une expression accrue de l'interleukine-15 par les entérocytes, entraînant l'activation de lymphocytes intraépithéliaux exprimant le récepteur activant NK-G2D, un marqueur des cellules Natural Killers (NK).

Ces cellules activées deviennent cytotoxiques et tuent les entérocytes qui expriment à leur surface le complexe d'histocompatibilité majeure classe A liée à la chaîne (MIC-A), un antigène de surface cellulaire induit par le stress, comme une infection[5].

Le mécanisme de l'interaction entre les processus dans l'épithélium et la lamina propria n'a pas encore été élucidé.

c. Facteurs génétiques :

La maladie cœliaque est liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), notamment avec les gènes HLA de classe II qui incluent DR, DQ et DP sur le bras court du chromosome 6. L'HLA DQ2 est retrouvée chez 95 % des cœliaques et l'HLA DQ8 chez les 5 % restant.[6]La concordance pour la maladie entre frères germains (non jumeaux) HLA identiques est de l'ordre de 30 %, alors qu'elle n'est que de 70 % entre jumeaux homozygotes. Cela suggère, dans la susceptibilité à la MCA, d'autres facteurs génétiques surajoutés au système HLA.[7]

d. Facteurs environnementaux :

Des études épidémiologiques ont suggéré que des facteurs environnementaux auraient un rôle important dans le développement de la maladie cœliaque. Ainsi l'allaitement au sein aurait un effet protecteur et l'introduction précoce du gluten avant l'âge 4 mois est associé à un risque accru de développer une maladie cœliaque[8].

La survenue de certaines infections gastro-intestinales, telles que l'infection à rotavirus, augmente également le risque de maladie cœliaque en bas âge[9]. Une étude plus poussée des facteurs environnementaux pourrait faciliter le développement de stratégie de prévention primaire de cette maladie.

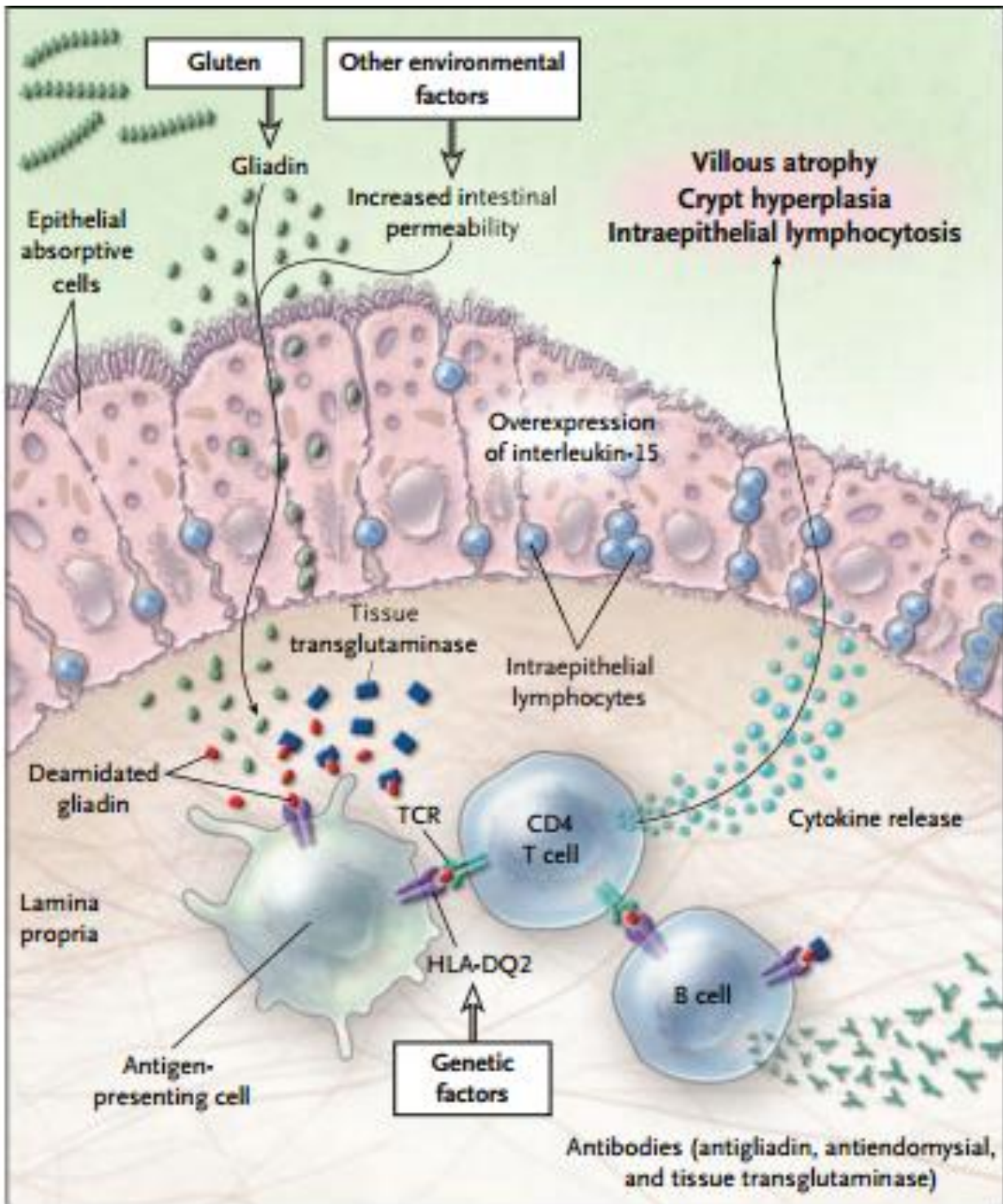


Figure 10 : Interaction du gluten avec les facteurs environnementaux, immunologiques, et génétiques dans la maladie cœliaque[10]

II-Epidémiologie :

1-prévalence :(Figure 11)

La prévalence de la MC a été estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe et aux Etats-Unis avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte. Plusieurs études menées dans les différentes régions du monde confirment cette estimation. Ainsi, aux Etats-Unis, elle est estimée entre 0,5 à 1% de la population générale.[11]

En Amérique du Sud, la maladie cœliaque a longtemps été considérée comme étant une pathologie rare, mais de récentes études ont montré une prévalence plus élevée : au Brésil une étude réalisée chez les donneurs de sang sains a retrouvé une prévalence de 1/681[12] et une étude réalisée en Argentine sur un échantillon de 2000 personnes une prévalence de 1/167[13].

La prévalence globale de la MC chez les populations européennes est proche de 1% (1:100) et peut être plus élevé dans le Nord.[14]

Deux études séro-épidémiologiques récentes réalisées chez l'adulte en France ont confirmé ces données avec des prévalences de 1/388 (cohorte MONICA du NORD de la France) et 1/643 (cohorte SU.VI.MAX). [15]

Une étude marocaine réalisée à Rabat entre 2000 et 2007 par Benkirane, incluant 22 malades cœliaques adultes a estimé la prévalence de la maladie à 32/1000.[16]

Elle affecte essentiellement les sujets de type caucasien. La maladie cœliaque reste exceptionnelle chez les Noirs africains, les Chinois et les Japonais. En revanche, la prévalence de la MC en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe. [17]

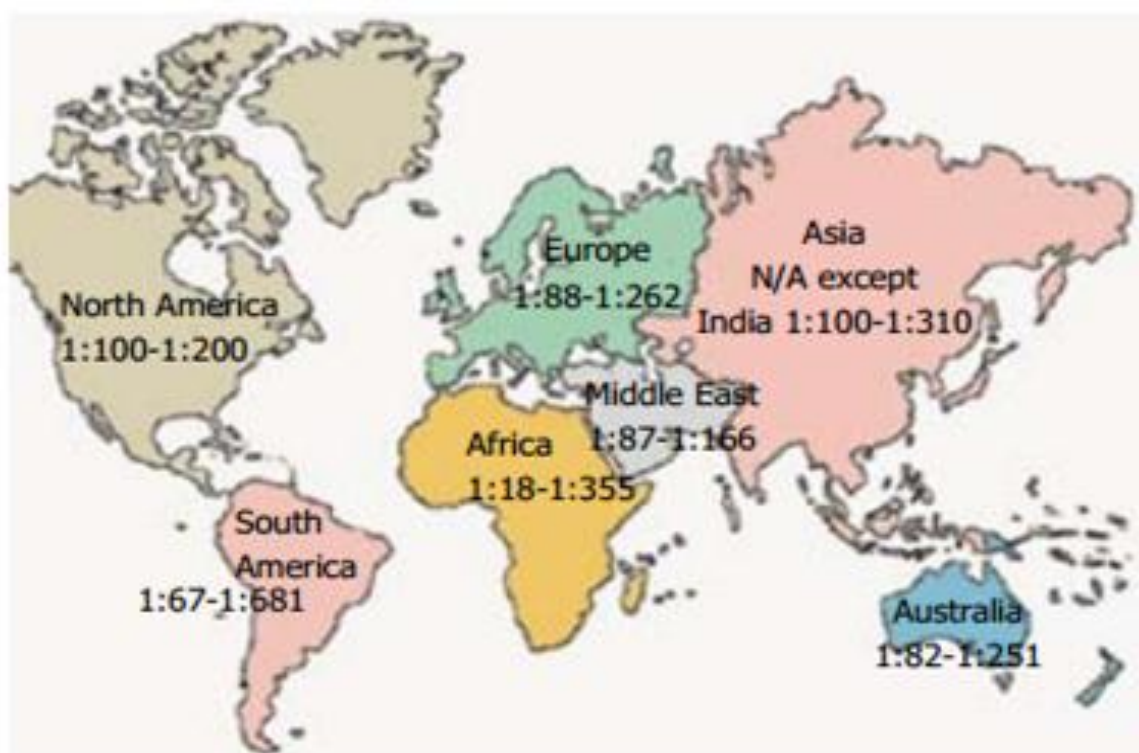


Figure 11 : *Prévalence de la maladie cœliaque dans le monde*[18]

2-Age :

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, soit à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans. La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation.[19]

Makharia et al ont rapporté une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 28.7 ans[20]. Une valeur proche a été rapportée par Benkirane et al. [16]et qui était de 28 ans. Un âge plus élevé (41 ans) était retrouvé par Fernández et al[21]; et chez Rampertab et al. qui a retrouvé une moyenne d'âge de diagnostic de 44.9 ans[19].

Dans notre série, la moyenne d'âge de diagnostic était de 31.1 ans, valeur qui se rapproche des résultats des séries de Makharia et al. et de Benkirane et al. (*Figure 12*)

Un pic de fréquence entre 31 et 40 a été observé dans notre étude ce qui rejoint les données de la littérature.

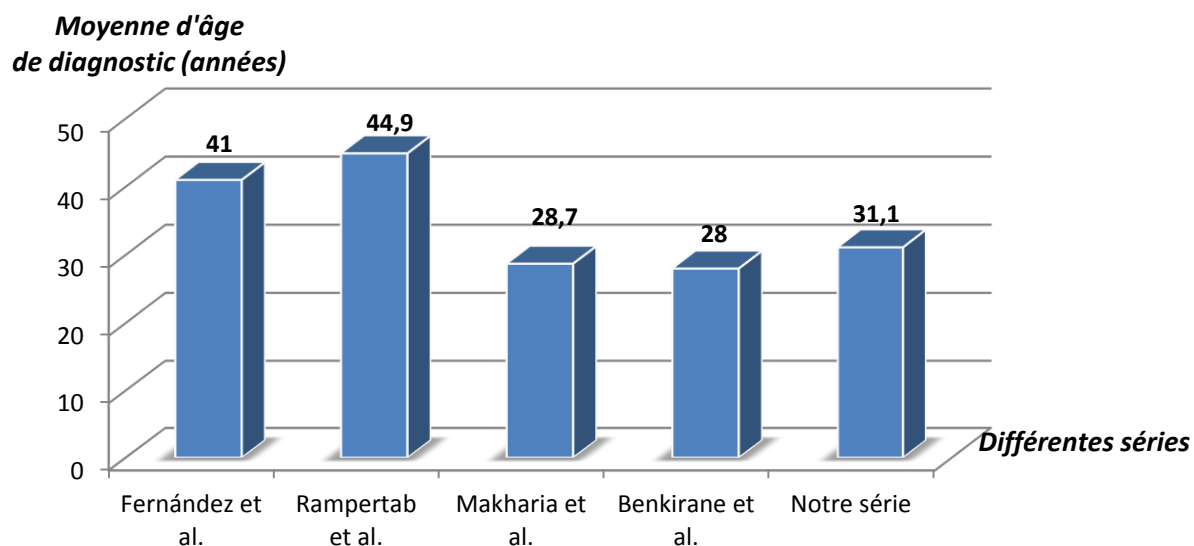


Figure 12 : Moyenne d'âge de diagnostic dans notre série en comparaison à d'autres séries

3-Sex-ratio:

La MCA est deux à trois fois plus fréquente chez la femme. Deux études menées l'une aux Etats-Unis par Rampertab et al.[19] et une autre en Espagne par Fernández et al.[21] ont trouvé des résultats similaires à ceux de la littérature avec respectivement un sex-ratio à 2,1 et de 2,9. Par contre, une autre étude menée en Inde par Makharia et al. a trouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio à 0,85[20].

Un travail réalisé à Rabat en 2016 a retrouvé un sex-ratio F/H de 3,4. Notre étude a trouvé un résultat qui s'en rapproche avec un sex-ratio femme/homme de 3,8.

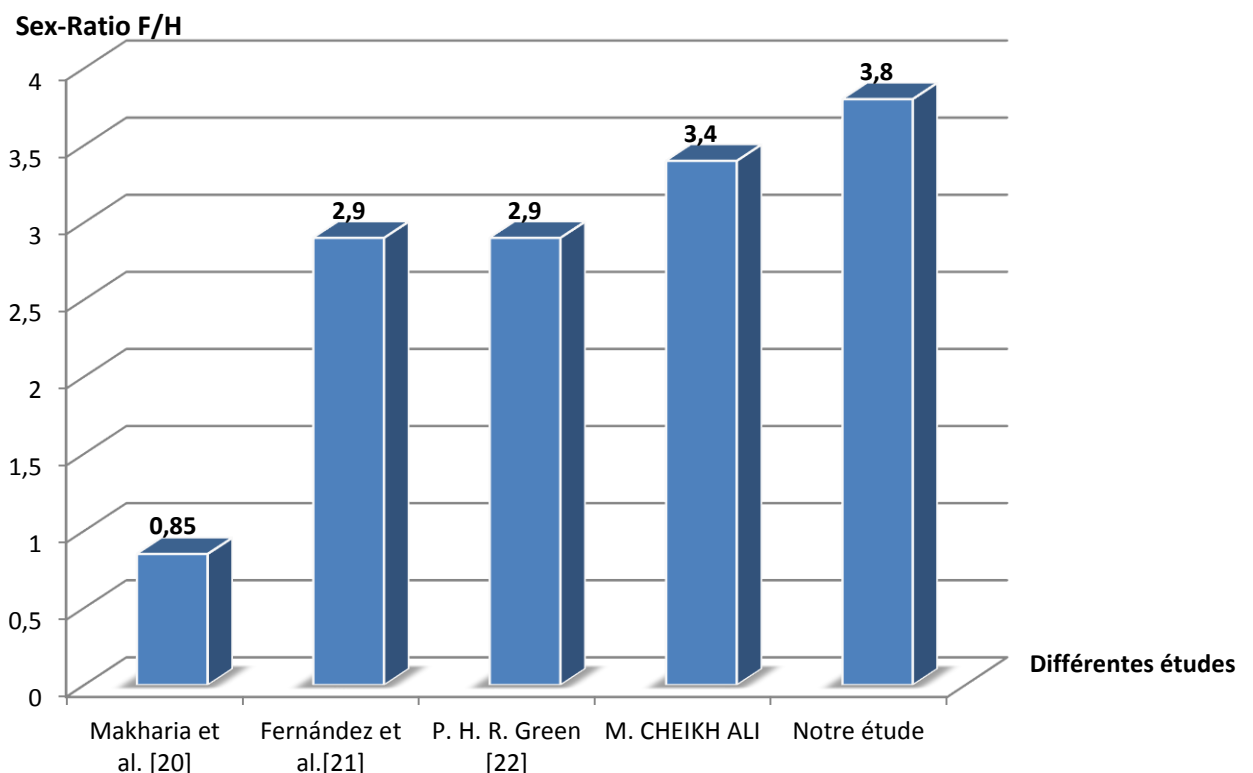


Figure 13 : Sex-ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats de la littérature

4-Délai de diagnostic :

Le nombre de nouveaux cas de la MC est en augmentation presque annuelle, et pourtant il y a toujours un retard diagnostique [33], qui pourrait être dû aux formes infra-cliniques de la maladie chez l'adulte [32].

L'étude indienne, menée par Makharia et al [20] a noté un retard diagnostique de 2,5 ans. Green et al[22], par contre ont trouvé un retard plus considérable qui était de 11 ans de moyenne.

Dans notre série, le délai de diagnostic était de 5.4 ans en moyenne ce qui rejoint les résultats de l'étude de Abouelaraï[23] qui a trouvé un retard diagnostique de 5 ans. Chez nos malades ce retard diagnostique pourrait être expliqué par les présentations atypiques, digestives ou extradiigestives, mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait et par le retard de consultation dans la population marocaine.

III-Etude clinique :

1-Circonstances de diagnostic :

Traditionnellement, les patients atteints de MC présentaient un syndrome malabsorption dominée par la diarrhée, la stéatorrhée et la perte de poids («MC classique»), mais au fil du temps, la proportion de nouveaux patients diagnostiqués avec des symptômes de malabsorption a diminué, et les formes « non classiques » voir asymptomatique a pris de l'importance[24]. Les patients nouvellement diagnostiqués avec la MC peuvent présenter un large éventail de symptômes et de signes allant d'un simple inconfort intestinal à de graves hépatopathies[25] et neuropathies[26].

Les patients asymptomatiques sont souvent diagnostiqués par le biais de dépistage des populations inscrites à des programmes de dépistage ou à stratégies de recherche de cas pour détecter la MC chez des patients présentant des troubles associés à un risque élevé de MC.[27]

1-1. Dépistage :

Qui doit bénéficier d'un dépistage ? Les Groupes à risque

Le dépistage sérologique est indiqué chez des sujets présentant des signes ainsi que pour ceux qui portent des pathologies pouvant être associées à la MC. Cependant des biopsies doivent être réalisées chaque fois que la suspicion clinique est forte, quel que soit le résultat de la sérologie. Les groupes à risque sont : Parents de 1^{er} et 2nd degré de patients ayant une MC, patients et parents de sujets ayant un diabète de type I, sujets ayant des thyroïdites ou des pathologies hépato-biliaires auto-immunes, patients avec un syndrome de Sjörgen et d'autres connectivites, les sujets atteints des syndromes de Down ou de Turner ainsi que les patients porteurs d'un déficit en Ig A auquel cas des sérologies de type Ig G devraient être demandées.[28]

1-2. Circonstances de découverte « classiques » :

Les circonstances de découverte classiques incluent généralement diarrhée, stéatorrhée et perte de poids[29] ainsi que toutes les anomalies biologiques liés à la malabsorption.

1-3. Circonstances de découverte « atypiques » :

Les présentations atypiques englobent un large spectre de manifestations clinico-biologiques qui sont soit des symptômes gastro-intestinaux, tels que des douleurs abdominales ou une constipation, soit des symptômes extra-intestinaux. Actuellement, Jusqu'à 50% des patients atteints d'une MC nouvellement diagnostiquée présentent initialement des symptômes extra-intestinaux[30].

Plusieurs études et publications ont permis d'identifier les situations qui pourraient révéler une maladie cœliaque :

- Dermatite herpétiforme[31]
- Aphtose buccale récidivante[2]
- Diarrhée aigue[32]
- Hypertransaminasémie inexplicquée[30]
- Cavitation ganglionnaire mésentérique[33]
- Anémie ferriprive[34]
- Troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie)[26]
- Déminéralisation osseuse inexplicquée, arthralgies et ostéopénie[35]
- Troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition)[36]
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique [35]
- Hépatite aigue fulminante[25]

1-4. Découverte fortuite :

Un mode de présentation de plus en plus important est la reconnaissance des signes endoscopiques d'atrophie villositaire chez les personnes qui subissent une endoscopie pour des symptômes non associé typiquement à la maladie cœliaque. La dyspepsie, les douleurs abdominales ou le reflux gastro-œsophagien sont les indications d'une endoscopie gastro-intestinale supérieure.[37]

- Dans notre série, les circonstances de découverte classiques étaient largement prédominantes (70,13% des patients).

2-Données cliniques :

2-1.Antécédents familiaux :

Des études ont démontré un risque accru de MC chez les apparentés de 1^{er} degré, la prévalence des formes familiales se situe entre 2 et 20%. [38]

Dans notre série, les cas similaires dans la famille sont objectivés dans 2,60%(2 cas de MC dans la fratrie de premier degré). Ceci pourrait justifier l'intérêt du dépistage sérologique ciblé des cas apparentés.

2-2. Manifestations digestives :

❖ Diarrhée chronique (*Figure 14*)

C'est le mode de révélation le plus classique[32]. Les dernières études montrent une baisse du pourcentage de patients porteurs de maladie cœliaque et qui se présentent avec une diarrhée chronique[19]. La diarrhée peut avoir des aspects variés : continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normal voire de constipation. La diarrhée peut être grasseuse notamment lors des atteintes étendues du grêle mais également d'allure hydrique parfois exacerbée par des troubles émotionnels et faisant porter, surtout s'il y a des douleurs abdominales, le diagnostic d'intestin irritable[39].

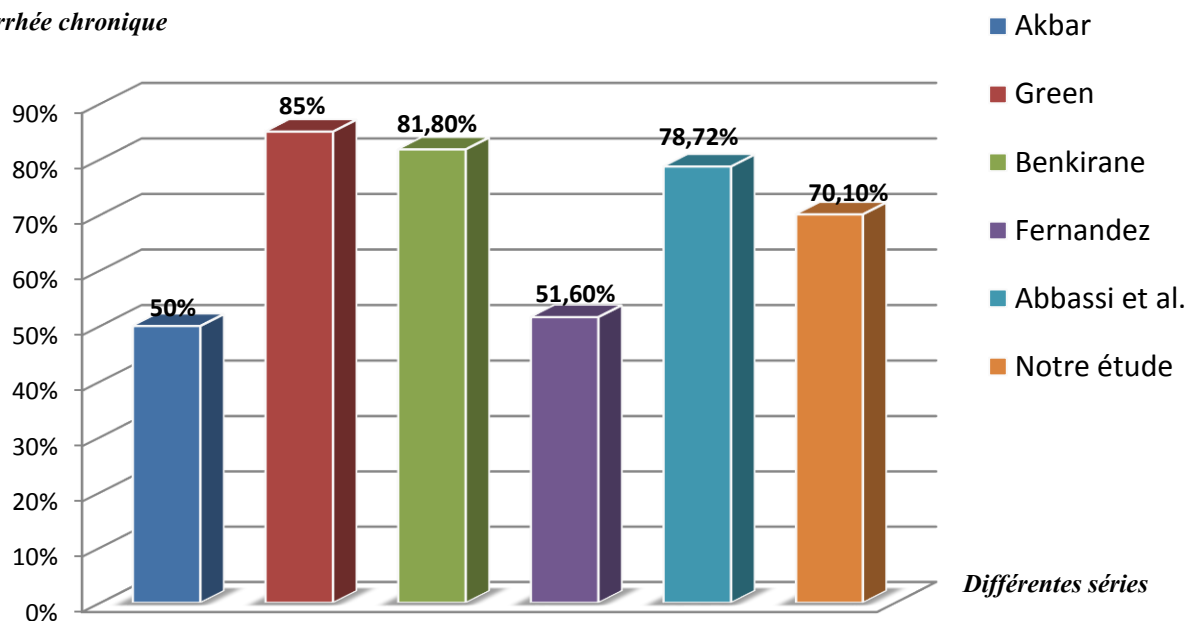
*Fréquence de**la diarrhée chronique*

Figure 14: *Fréquence de la diarrhée chronique dans notre série comparée à celle retrouvée dans des séries récentes*

- ❖ Ballonnement abdominal : retrouvé dans 18 à 70% des cas
- ❖ Constipation isolée : La constipation est retrouvée plus rarement que les autres manifestations digestives, les études trouvent une fréquence variant entre 3 et 33%.
Dans notre série, la constipation était le signe révélateur dans 1,30% des cas
- ❖ Douleurs abdominales : Dans la maladie cœliaque non compliquée, la douleur est généralement absente ou modérée. Toutefois certaines maladies non compliquées donnent de fortes douleurs qui cèdent au régime sans gluten.[39]
- ❖ Nausées/Vomissements : Retrouvés dans 18 à 32 % des patients cœliaques[38], la fréquence dans notre série était de 20,8%.

Tableau 4 : Fréquence(%) des principales manifestations digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature

Manifestations digestives	Elsurer et al. (2007) [40]	Abouelaris (2009) [24]	Fernandez et al. (2010) [21]	Ganji et al.(2014) [41]	Ait Ouzdi (2014) [42]	Notre série
Diarrhée chronique	66,7	78,72	55	20	81	70,10
Constipation	-	6,38	3	3,1	-	1,30
Alternance Diarrhée-constipation	-	-	-	-	-	3,90
Ballonnement abdominal	48,3	42,55	19	7,7	66,6	23,4
Douleurs abdominales	-	76,59	40	24,6	16,3	46,9
Vomissements	37,4	-	5	-	49	20,8

2-3. Manifestations extra-digestives :

Actuellement, les modes de présentation extradiigestifs sont de plus en plus fréquents, avec des manifestations hématologiques, ostéo-articulaires ou neurologiques prédominantes (Tableau 2). Certaines sont secondaires à la malabsorption alors que d'autres ne le sont probablement pas (*Tableau 4*).

❖ Amaigrissement et asthénie :

Le diagnostic de la maladie cœliaque peut être évoqué devant un amaigrissement malgré une hyperphagie, un retard de croissance chez l'enfant ou un retard pubertaire ainsi qu'une asthénie chronique. La physiopathologie de ces manifestations extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée.[43]

❖ Hématologiques :

La maladie cœliaque est souvent découverte au cours de l'exploration d'un syndrome anémique ; Une anémie ferriprive est souvent retrouvée au cours du bilan de la MC. Une étude menée aux Etats-Unis a constaté qu'environ 1 patient sur 31 avec anémie ferriprive présentait des signes histologiques de MC.[34]

❖ Cutanéo-muqueuses :

Durant les dernières années, des preuves croissantes ont documenté l'implication des manifestations dermatologiques parmi les manifestations extra-intestinales de MCA[44]. Les associations les plus fréquentes sont : la dermatite herpétiforme, l'aphtose buccale récidivante[30], la dermatose bulleuse linéaire, l'urticaire, et l'Œdème angioneurotique héréditaire[45]...

❖ Neuropsychiatriques :

La maladie cœliaque (MC) est depuis longtemps associée à des troubles neurologiques et psychiatriques, notamment cérébelleux ainsi, ataxie, neuropathie périphérique, épilepsie, démence et dépression ont été décrits. Les rapports précédents ont principalement documenté l'implication du système nerveux comme complication de MC pré-diagnostiqué. Cependant, des études plus récentes ont souligné qu'un spectre plus large de syndromes neurologiques pourrait en être la manifestation extra-intestinale.[46]

❖ Ostéo-articulaires :

Les manifestations ostéoarticulaires associent, à des degrés variables, une ostéoporose et une ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire et se présentent sous la forme de lombalgies généralement anciennes. L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou d'oligoarthrites séronégatives.[31]

❖ Gynéco-obstétricaux et troubles de la reproduction :

Au cours des dernières années, il y a eu une reconnaissance accrue de possibles changements de la fertilité masculine et féminine au cours de la maladie cœliaque ainsi que la possibilité de complications pendant la grossesse et le post-partum qui pourrait entraîner des fausses couches et des accouchements prématurés de fœtus de faible poids à la naissance.[47]

Tableau 5: Principales manifestations extra-intestinales de la MC et leurs mécanismes[48]

Symptômes extra-intestinaux secondaires à la malabsorption	Manifestations extra-intestinales qui ne sont probablement pas secondaires à la malabsorption
<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie périphérique (Déficit en Vitamines B12 et B1) • Anémie (Déficit en Fer, Folates et Vitamine B12) • Douleurs osseuses (Ostéoporose et ostéopénie, Déficit en Vitamine D et calcium) • Crampes musculaires (Déficit en magnésium et calcium) • Baisse de la vision nocturne (Déficit en Vitamine A) • Perte de poids (absorption réduite de la plupart des nutriments) • Oedèmes (Hypoalbuminémie) • Asthénie (Hypokaliémie et fuite électrolytique) • Syndrome hémorragique (Déficit en Vitamine K) 	<ul style="list-style-type: none"> • Désordres neurologiques : dépression, épilepsie, migraine, ataxie • Dermate herpétiforme • Elévation des transaminases et hépatopathie grave • Infertilité • Stomatite • IgA nephritis • Myocardite • Arthrite

Tableau 6 : Fréquence (%) des principales manifestations extradigestives dans notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature

Manifestations extra-digestives de la MC	Elsurer et al.[40] (2007) n=60	Benkirane [16] (2007) n=22	Abouelarais [24] (2009) n=47	Notre étude n=77
Amaigrissement	50	69	76,59	45,5
Syndrome anémique	-	60,7	27,65	37,7
Asthénie	-	-	72,34	22,1
Troubles cutanéomuqueux	18,33%	16,6	12,76	18,2
Retard statural	11,6	5,5	-	10,4
Douleurs ostéo-articulaires	-	29,7	29,48	9,09
Fractures	6,3	-	-	-
Aménorrhée	-	22,7	16,66	10,39
Fausses couches	-	11,7	13,33	4,92
Crise de tétanie	-	-	4,25	-
Œdèmes des membres inférieurs	-	6,9	-	3,90
Signes neurologiques	-	2,5	-	1,30

- Dans notre série, les signes extra-digestifs étaient rattachés dans la majorité des cas à un syndrome de malabsorption et étaient dominés par l'amaigrissement, l'asthénie et le syndrome anémique (45.5%, 22.1% et 37.7% respectivement). (*tableau 5*)
- Le syndrome anémique dans 37,7% des cas.
 - Les troubles cutané-muqueux (18,2%) qui ont été rattachés au syndrome carenciel dans certains cas. Ils étaient représentés par :
 - Des taches dépigmentées blanchâtres sur les 02 membres supérieurs et le visage en rapport avec un vitiligo chez 01 patient
 - Des taches purpuriques au niveau de la face interne de la cuisse dans 01 cas
 - Des lésions érythémateuses prurigineuse au niveau des bras dos et face interne des cuisses diagnostiqué comme dermatite herpétiforme chez 01 patient
 - Une perlèche avec hippocratisme digital chez une patiente
 - La présence de troubles des phanères tel que des ongles cassant et la chute de cheveux a été retrouvé chez plusieurs patients.
 - Les troubles de reproduction, à type d'aménorrhée et de fausses couches retrouvées respectivement dans 10,39% et de 4,92%.
 - Le retard statural dans 10,4%, qui s'explique chez nos malades par l'évolution, depuis l'enfance, des troubles digestifs et du syndrome de malabsorption. En effet nos malades avec retard statural présentaient des symptômes digestifs remontant à l'enfance.
 - Les douleurs ostéo-articulaires dans 9,09% des cas, fréquence voisine de celle de Fernandez[21].
 - Les œdèmes des membres inférieurs dans 3,90%. Ces œdèmes sont dus chez nos trois patients à l'hypoalbuminémie secondaire à la malabsorption.
 - Les troubles neurologiques, à type de paraparésie (1,30%), expliquées par le déficit en Vitamine B12 secondaire à la malabsorption.

IV- Paraclinique :

1. Diagnostic positif:

1-1. Sérologies : (Tableau 7)

L'introduction de tests sérologiques de performance croissante a permis une approche diagnostique moins invasive que par le passé. En général, tous ces tests sont plus sensibles et plus spécifiques lorsqu'ils dosent les Ig A, sauf en cas de déficit en IgA, anomalie fréquente (un sujet sur 500 dans la population générale) et dont la prévalence atteint 2,5 % dans la MCA.[49]

Les anticorps les plus couramment utilisés sont les anticorps anti-gliadine (AGA), les anticorps anti-endomysium(EMA) et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG).[50]

a- Les anticorps anti-réticuline :

Les anticorps anti-réticuline, décrits en 1971, reconnaissent le même antigène que les anticorps anti-endomysium, mais sont actuellement abandonnés car leur performance diagnostique est inférieure à celle des autres tests.[49]

b- Les anticorps anti-gliadine :

La mesure des Ac anti-gliadine a été développé en 1980 et mesure les Ig G et les Ig A anti-gliadine[51].

La sensibilité et la spécificité moyennes des meilleurs tests pour les deux se situent entre 80% et 90%, avec des spécificités plus faibles généralement observées chez les adultes comparés aux enfants. Au cours des dernières années, les tests Ac anti-gliadine Ig A ont été remplacés par des tests sérologiques plus précis, tels que les anticorps anti-endomysium, les anticorps anti-transglutaminase et plus récemment les anti-DGP.

Toutefois, l'un des avantages historiques de l'AGA était la disponibilité d'un test à base d'Ig G assez précis. Bien que l'Ig A soit l'élément majeur de l'interaction gluten-

auto-anticorps dans la lumière intestinal, les Ig G représentent une réponse immunitaire à long terme. Comme le déficit sélectif en Ig A survient chez jusqu'à 2% des patients atteints de MC, le besoin d'un test non basé sur ceux-ci est apparent ; Les Ac anti-gliadine type Ig G reste le test diagnostique standard pour la MC chez les individus avec déficit sélectif en Ig A jusqu'au début des années 2000. Cependant, au cours des dernières années, des tests supérieurs ont été mis au point pour cette population.[52]

c- Les anticorps anti-endomysium (EMA):

Les anticorps anti-endomysium (EMA) ont été mis en évidence par Chorzelski et al en 1983[53]. La technique de détection la plus utilisée est l'IFI sur coupe d'œsophage de singe.

La sensibilité de ces anticorps est très bonne : 88 à 100 % chez l'adulte, plus faible chez l'enfant selon certaines études. La spécificité est cependant très élevée (95 à 100 %) et la valeur prédictive positive pratiquement de 100 %. Ce test a longtemps été considéré comme le gold standard de la sérologie. Mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté), onéreuse et non adaptée à de grandes séries. C'est pourquoi, ces anticorps sont de plus en plus remplacés par les IgA-tTGA. Ce test peut être utilisé en contrôle d'anticorps anti-tTG Ig A négatives chez des patients présentant une clinique évocatrice.[42]

d- Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG) :

En 1997, l'équipe de Dieterich [14] a montré que des Ac anti-tTGA sont présents dans la MC et que la transglutaminase tissulaire (tTG) est l'auto-antigène principal reconnu par les EMA.[54]

Depuis qu'ils ont été décrits, les Ac anti-tTG sont rapidement devenus la norme utilisée dans le diagnostic de la MC, car cette méthode est plus reproductible et objective par rapport aux Ac anti-endomysium. Les meilleurs tests ont montré à la fois une sensibilité et une spécificité de 95% et plus. Les performances des tests ELISA

du commerce pour la tTG peuvent toutefois varier dépendant de la qualité de l'antigène et des divergences entre les différents kits.

Le taux de concordance des tests tTG et EMA est très élevé, mais en raison de leurs sensibilité élevée, du coût réduit et de la facilité d'interprétation, les Ac anti-transglutaminase Ig A sont proposés comme premier test de dépistage.[52]

e- Les anticorps anti-gliadine déamidés (DGP) :

Dernière génération des tests sérologiques, ce test n'offre pas beaucoup plus d'avantages que le test des anticorps anti-TGt comme test de dépistage primaire; mais le test des anticorps anti-DGP de type immunoglobuline G (Ig G) est légèrement plus sensible que le test des anticorps anti-TGt de type IgG et doit être considéré comme le test de choix chez les patients qui présentent un déficit sélectif en IgA.

Tableau 7 : Tests sérologiques de dépistage de la MC[55]

ANTIGÈNE	TYPE D'ANTICORPS	TEST	SENSIBILITÉ, % (INTERVALLE)	SPÉCIFICITÉ, % (INTERVALLE)
Gliadine	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	IFA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	97 (95-100)
Transglutaminase tissulaire	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
Peptide déamidé de la gliadine	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

ELISA– essai immunoenzymatique, IgA–immunoglobuline A, IgG–immunoglobuline G, IFA–épreuve d'immunofluorescence.

Malgré les améliorations majeures apportées aux tests sérologiques, aucun test d'anticorps ne montre une efficacité absolue pour le diagnostic de la MC.[52]

L'ACG (American College of Gastroenterology) recommande l'utilisation de l'anticorps anti-transglutaminase tissulaire Ig A comme test unique préféré pour la détection de la MC chez les individus âgés de plus de 2 ans.

Lorsqu'il existe une forte probabilité de MC et que la possibilité d'un déficit en Ig A est considérée, les Ig A totales doivent être mesurées. Une approche alternative consiste à inclure des tests basés sur les Ig A et les Ig G, tels que les Ac anti-DGP type Ig G dans ces patients à haute probabilité.

→Un test sérologique positif soutient le diagnostic mais aucun test n'est spécifique à 100% pour la maladie cœliaque et la précision varie considérablement entre les laboratoires.[56]

La confirmation diagnostique repose sur la démonstration des modifications caractéristiques de l'intestin grêle par biopsie duodénale.

Ainsi, une biopsie diagnostique chez le sujet adulte reste nécessaire.

Le tableau suivant compare les résultats des tests sérologiques dans notre série aux résultats d'autres études :

Tableau 8 : Résultats des tests sérologiques dans notre série comparés à d'autres études

Type d'anticorps	Notre série		Série de Ait Ouzdi[42]		Série de Kerfal [57]	
	Nombre de cas	Pourcentage de positivité	Nombre de cas	Pourcentage de positivité	Nombre de cas	Pourcentage de positivité
Ac anti-gliadine Ig A	09	11,11%	-	-	47	76,6%
Ac anti-gliadine Ig G	09	33,33%	-	-	-	-
Ac anti-endomysium Ig A	29	65,9%	20	80%	18	77,78%
Ac anti-endomysium Ig G	02	50%			-	-
Ac anti-transglutaminase Ig A	64	78,125%	146	32,1%	13	92,3%
Ac anti-transglutaminase Ig G	04	75%	-	-	-	-

1-2. Endoscopie digestive haute (FOGD):

a-Endoscopie optique en lumière blanche

L'endoscopie digestive haute avec la réalisation de biopsies duodénales (une ou deux biopsies du bulbe et au moins 4 biopsies du duodénum distal[58]) est primordiale pour le diagnostic de la MC. [56]

Des résultats endoscopiques caractéristiques ont été décrits dans la maladie cœliaque. Ceux-ci incluent l'effacement des plis duodénaux; l'aspect festonné « scalloping » de la muqueuse duodénale(*Figure 15*); fissures ou crevasses de la muqueuse; aspect en mosaïque et bulbe micronodulaire.[59]

Dans l'ensemble, la sensibilité de ces signes pour la détection de la maladie cœliaque a varié d'une étude à l'autre, allant de 50 à 94%. L'effacement des plis était le signe le plus sensible dans deux études[60][61]et l'aspect festonné ou en mosaïque dans une autre[62].

L'évaluation endoscopique macroscopique seule, quoique conduite avec des appareils disposant d'une technologie souvent bien inférieure à celle des appareils actuellement disponibles, permettrait le diagnostic d'atrophie villositaire dans plus de 50 % des cas[63]. Le signe endoscopique le plus sensible serait la perte des plis duodénaux, avec des chiffres de sensibilité variant de 47 % à 88 % selon les études. Les performances de l'endoscopie seule dans la prédiction de l'atrophie villositaire histologique sont donc très variables, en raison de la répartition potentiellement inégale des lésions d'atrophie villositaire dans le duodénum, et surtout de l'absence des marqueurs endoscopiques dans les stades précoces d'atrophie villositaire. Par conséquent, un aspect endoscopique normal(*Figure 16*) de la muqueuse duodénale ne doit pas faire renoncer à la pratique de biopsies duodénales. La spécificité des marqueurs endoscopiques pour la maladie cœliaque est en revanche excellente, avec des chiffres variant de 92 à 100 % selon les études.[64]

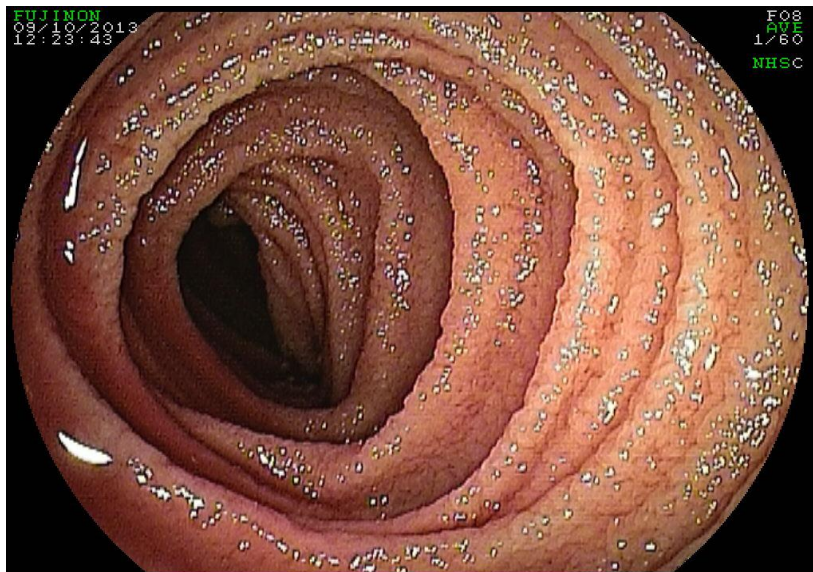


Figure 15: *Aspect crénelé de la muqueuse duodénale (Image prise au court d'une entéroscopie haute réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès)*

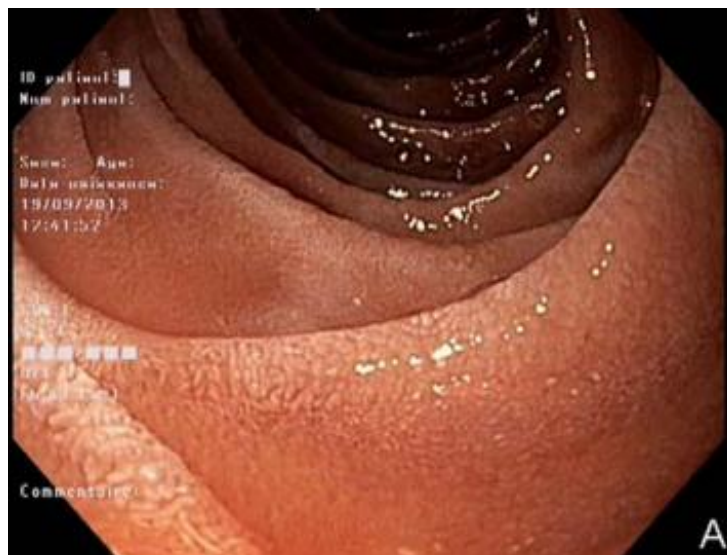


Figure 16 : *Aspect endoscopique d'une muqueuse duodénale normale*[64]

b-Outils endoscopiques complémentaires :**– FOGD standard avec immersion duodénale :**

Gasbarinni et al. [65] ont démontré l'intérêt de l'examen du duodénum en immersion (après aspiration de l'air et injection de 90 à 150 ml d'eau dans la lumière duodénale) pour améliorer le diagnostic endoscopique d'atrophie villositaire (*Figure 17*). Les performances diagnostiques semblent considérablement augmentées, la sensibilité pour le diagnostic d'atrophie villositaire quel qu'en soit le grade dépassant 90 % [11] ; il faut cependant noter que ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres équipes.



Figure 17 : *Relief villositaire duodéal normal après insufflation (A) et en immersion (B)[64]*

– **Chromo-endoscopie :**

Par rapport à l'endoscopie standard, la chromo-endoscopie avec indigo carmin ou avec le bleu de méthylène fournit des informations supplémentaires sur la surface de la muqueuse. L'utilité de la chromo-endoscopie avec indigo carmin pour l'évaluation de la maladie cœliaque était signalé pour la première fois en 1976[66]. Plus de 20 ans plus tard, dans une étude de Niveloni et al.[67], la chromo-endoscopie et l'endoscopie standard ont obtenu des résultats similaires pour la détection de la maladie cœliaque. Les auteurs ont conclu que "la coloration produit une meilleure délimitation des marqueurs endoscopiques classiques de la muqueuse atrophique sans fournir d'informations supplémentaires à l'endoscopiste expert." [67]

– **Narrow Band Imaging :** (Figure 18)

Le « Narrow Band Imaging » est une nouvelle technique endoscopique qui permet l'évaluation de modifications muqueuses minimales (Figure 6). Le NBI utilise une longueur d'onde de lumière rétrécie, découlant du rétrécissement des largeurs de bandes des filtres bleu et vert.

Selon Singh et al., le NBI est capable de détecter et de classer l'atrophie villositaire, avec une sensibilité et une spécificité dans la détection de l'atrophie villositaire de 93,3% et 97,8% respectivement, et une sensibilité et la spécificité dans le classement de l'atrophie villositaire de 83,3% et 100%[68]. Une autre étude menée par Valitutti et al.[69] en 2014 dans une population pédiatrique a montré que le couple NBI-Immersion duodénale a permis de guider les biopsies duodénales et ainsi n'en obtenir qu'une seule au lieu de plusieurs quand des modifications villositaires sont mis en évidence.

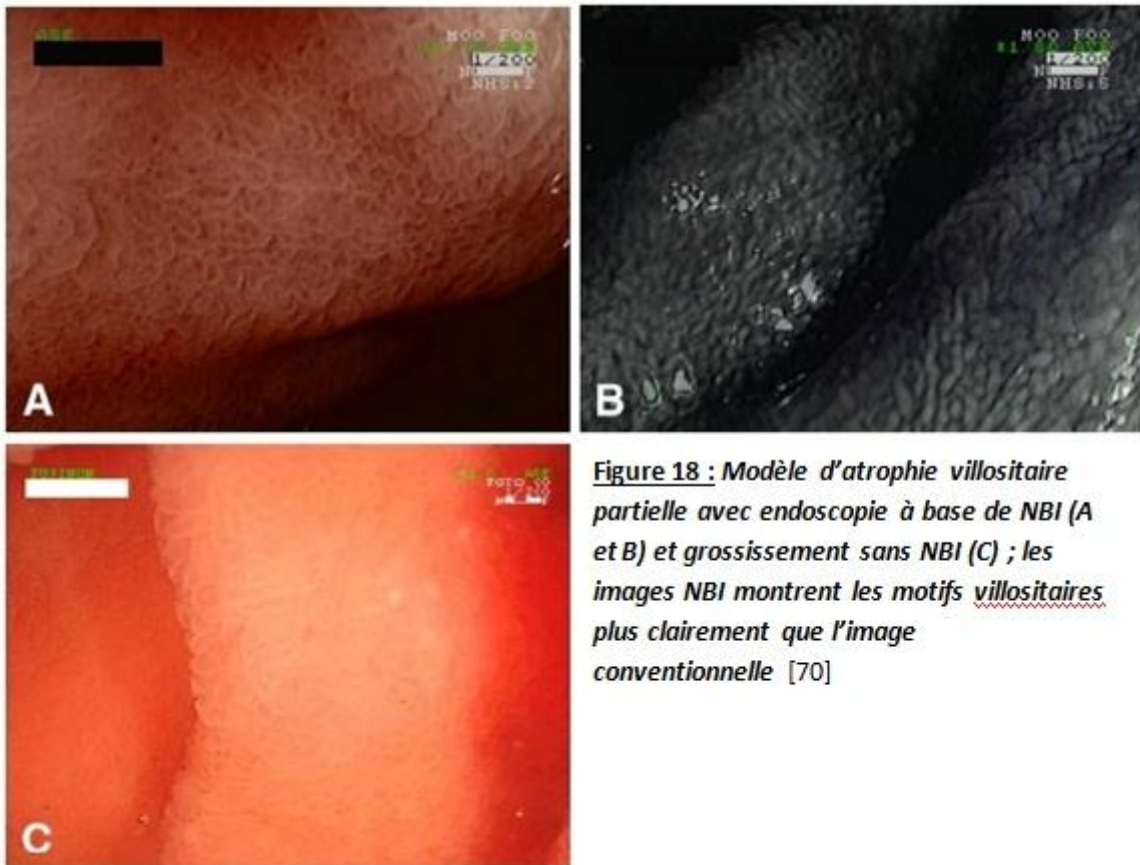


Figure 18 : *Modèle d'atrophie villositaire partielle avec endoscopie à base de NBI (A et B) et grossissement sans NBI (C) ; les images NBI montrent les motifs villositaires plus clairement que l'image conventionnelle [70]*

-Endoscopie avec zoom : (Figure 19)

L'endoscopie avec zoom permet d'améliorer la sensibilité de l'endoscopie pour la détection de l'atrophie villositaire (Figure), avec des chiffres de sensibilité variant de 90 à 100 % seule [71] ou en adjonction à la chromoendoscopie à l'indigo carmin [72]. Cammarota et al. [73] ont même rapporté une sensibilité de 100 % pour l'association de l'endoscopie avec zoom et de l'immersion duodénale.

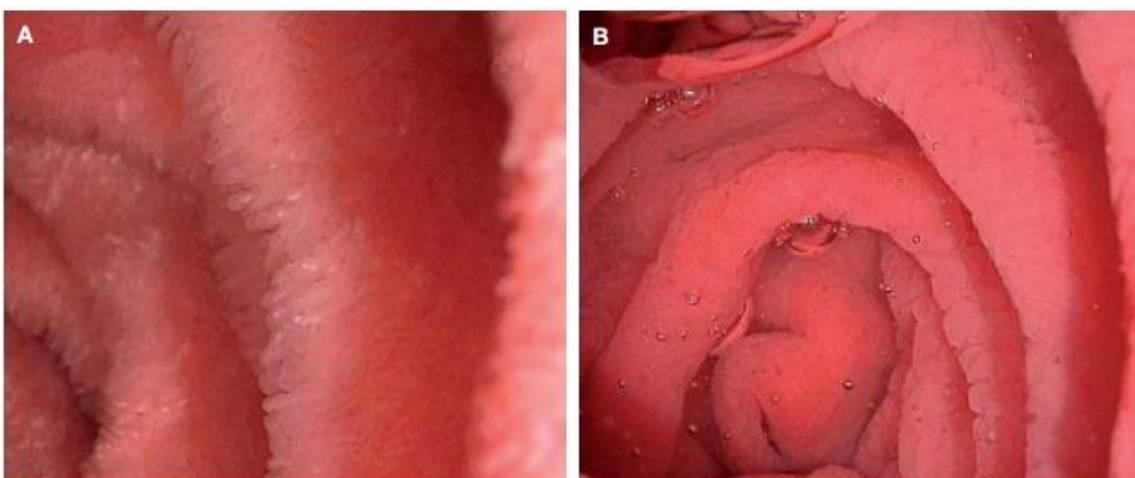


Figure 19: *Visualisation de la muqueuse duodénale par endoscopie avec zoom combinée à l'immersion : (A) Muqueuse duodénale normale (B) Atrophie villositaire totale [73]*

– **Vidéocapsule endoscopique**

Le rôle principal de la VCE se situe dans les formes de MC résistantes au régime sans gluten ou compliquées. Dans le cas des patients ne répondant pas à 6 à 12 mois de régime sans gluten, après avoir éliminé des erreurs de régime (notamment au moyen d'une consultation avec une diététicienne spécialisée), une réévaluation de la maladie sera entreprise pour éliminer une sprue réfractaire. Cette réévaluation débute par un examen d'imagerie radiologique du grêle pour éliminer une sténose, puis inclut une VCE à la recherche d'ulcérations ou de lésions suspectes au-delà du cadre duodénal, permettant de guider l'endoscopiste dans le choix, pour la réévaluation endoscopique de la maladie, entre FOGD standard et entéroscopie. Cette prise en charge n'est actuellement pas consensuelle, la prévalence d'érosions et autres anomalies muqueuses, notamment liées à la prise d'AINS, de significativité incertaine étant élevée dans les examens de VCE de patients atteints de formes simples de MC [37]. La VCE pourrait également jouer un rôle dans la surveillance annuelle des patients atteints de sprue réfractaire (associée à l'imagerie radiologique du grêle et à la surveillance histologique), à la recherche de lésions muqueuses, en particulier ulcérées, suggérant la survenue d'une complication à type de jéjunite ulcéreuse ou de lymphome T de haut grade. [64]

– **Tomographie en cohérence optique :**

La tomographie en cohérence optique (optical coherence tomography ou OCT), une technique d'imagerie proche de l'échographie en mode B utilisée de longue date dans l'évaluation des pathologies rétiniennes et récemment appliquée à l'endoscopie, a été évaluée dans l'étude du relief villositaire duodénal chez des patients sains et atteints de MC.

Masci et al. [74] ont rapporté une concordance parfaite entre le degré d'atrophie villositaire en histologie et les résultats de l'OCT réalisée in vivo par l'endoscopiste.

Ces résultats prometteurs sont néanmoins limités par le faible nombre de sujets (n=40) et bien sûr la faible diffusion de l'OCT parmi les gastroentérologues.

– **Endomicroscopie confocale :**

L'endomicroscopie confocale a été évaluée dans le diagnostic de l'atrophie villositaire : l'association d'une part de résultats peu convaincants, avec des chiffres de sensibilité pour l'atrophie villositaire, l'hyperplasie des cryptes, et l'infiltration lymphocytaire du chorion respectivement de 70–74 %, 52 % et 81 %[75], malgré une spécificité de 100 %, et d'autre part d'un coût élevé de la technique, en comparaison avec l'analyse histologique de biopsies duodénales, ne permet pas d'envisager le développement de l'endomicroscopie confocale très prochainement dans cette indication.

c-Nos résultats comparés à ceux de la littérature :(Tableau 9)

Dans notre série, seule l'endoscopie optique en lumière blanche était utilisée.

Tous les aspects endoscopiques évocateurs de l'AV décrits par la littérature étaient retrouvés :

- L'aspect endoscopique le plus observé était l'aspect crénelé de la muqueuse duodénale (61%).
- Une raréfaction des plis duodénaux dans 46,80% des cas.
- L'aspect en mosaïque était retrouvé chez 20 patients (26%).
- Un aspect nodulaire de la muqueuse duodénale dans un cas (1,30%)
- Des fissures de la muqueuse duodénale dans 01 cas (1,30%)

Chez sept de nos patients (9,09%), l'aspect de la muqueuse duodénale était normal.

Ce résultat ne modifiant en rien la suspicion de la MC, puisque tous ces patients ont eu une biopsie positive confirmant l'AV.

Tableau 9 : Fréquence (%) des différents aspects endoscopiques de notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature

Aspects endoscopiques évocateurs de MC	Savas (2007) [76]	Piazzi (2008) [77]	Abouelarais (2009) [24]	Douidi et al. (2014) [78]	Notre étude
Muqueuse duodénale d'aspect normale	-	-	63,82	21,43	9,09
Raréfaction des plis duodénaux	38,5	40,2	23,40	60,20	46,80
Aspect festonné «scalloping»	38,5	64,4	-	33,16	61
Aspect en mosaïque	50	61,3	6,38	28,06	26
Fissures ou crevasses	-	-	-	-	1,30
Micronodules	15,4	-	2,12	-	1,30

1-3. Etude histologique :

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse, une AV de degré variable et une augmentation du nombre des LIE. Ces deux signes majeurs, bien que non-spécifiques, sont fortement évocateurs d'une MC et sont associés à une hyperplasie des cryptes et une augmentation de la densité cellulaire du chorion.[79]

a- L'atrophie villositaire et l'hyperplasie des cryptes :(Figure 20 et 21)

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 étendue le long de l'intestin grêle et de degré variable (*Figure 20*) au moment du diagnostic. La sévérité des symptômes n'est pas corrélée au degré d'atrophie.[79]

La quantification de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur des villosités (VH) et la profondeur des cryptes (CD).

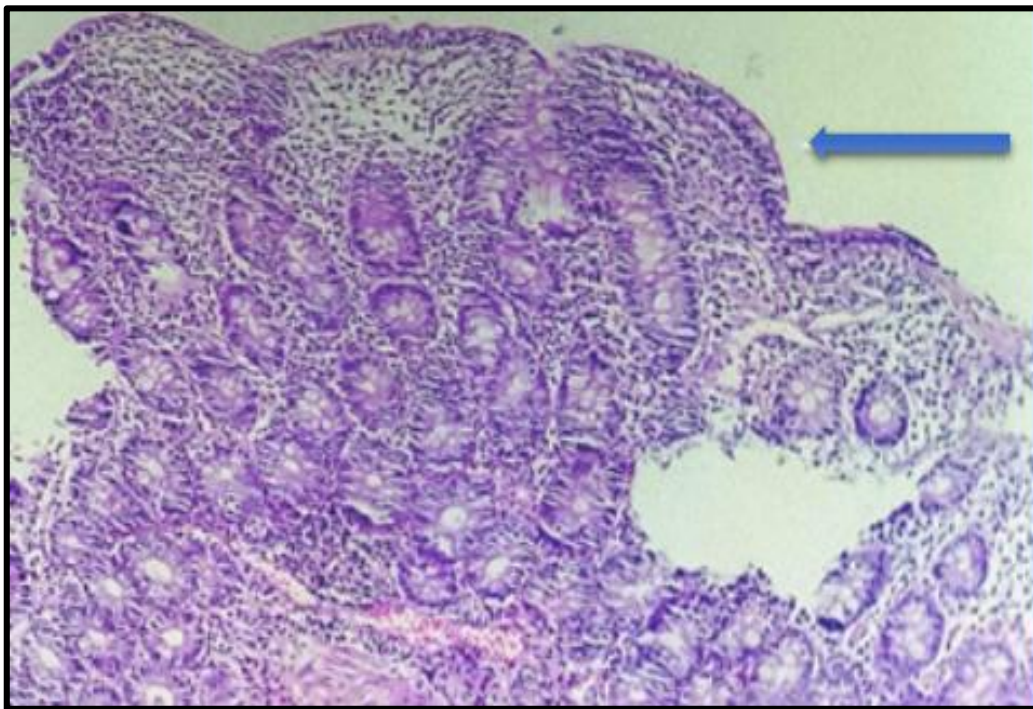


Figure 20 : Atrophie villositaire au cours de la maladie cœliaque (Flèche bleue)
(Image du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)

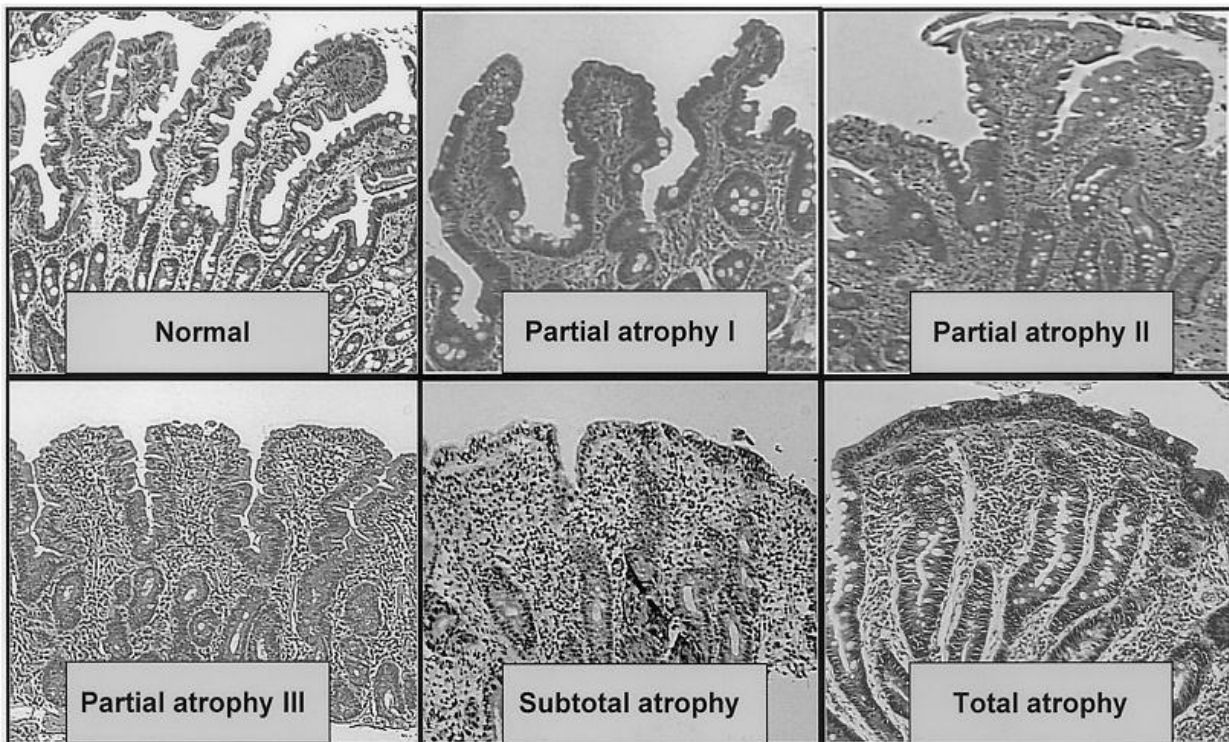


Figure 21 : *Grades histologiques des dommages de la muqueuse intestinale au cours de la maladie cœliaque*[28]

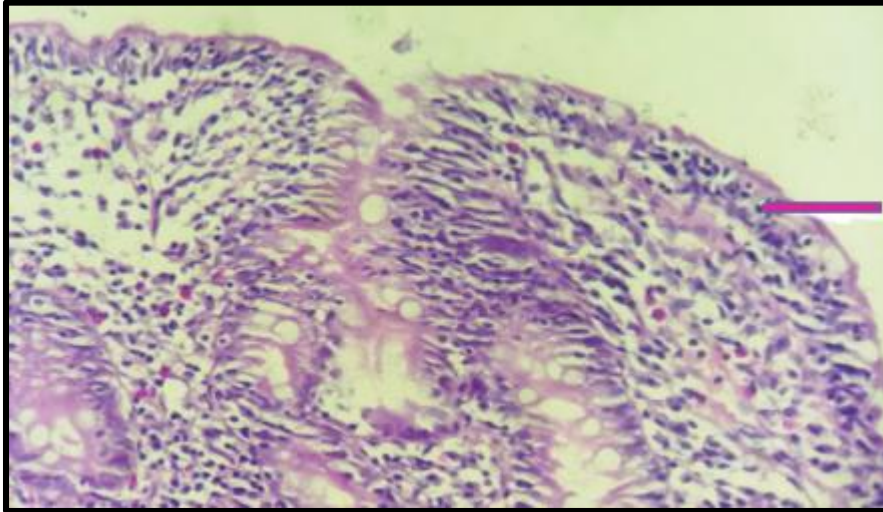
b- L'augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux : (Figure 22)

Le deuxième critère histologique majeur dans la MC active est l'augmentation constante du nombre des LIE, variant de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales.[79]

Le seuil pour un nombre anormal a varié en fonction de l'investigateur.

La classification originale de Marsh n'a pas spécifié de nombre exact de LIE alors qu'Oberhuber a suggéré que plus de 40 LIE pour 100 entérocytes indiquent un processus immunologique en cours, tel que l'exposition au gluten dans la maladie cœliaque. Un accord entre le pathologiste et le clinicien semble plus important qu'un nombre fixe.[80]

Actuellement, la limite de 25 LIE/100 entérocytes est définie comme seuil d'hyperlymphocytose intra-épithéliale.[81]



**Figure 22 :Exocytose lymphocytaire (flèche rose) au cours d'une maladie cœliaque
(Image du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès)**

c- La densité cellulaire du chorion :

Au cours de la MC, la densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes (essentiellement à Ig A), situés préférentiellement à la partie supérieure de la muqueuse, des lymphocytes essentiellement T CD3+ CD4+ TCRab, et des polynucléaires éosinophiles.

Des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés. L'intensité de l'infiltration est en relation avec les altérations de l'épithélium de surface. Les entérocytes sont cubiques, dédifférenciés, tassés les uns contre les autres avec parfois une pseudostratification et une diminution de la mucosécrétion.

⇒ En se basant sur ces critères histologiques, plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature, celle de March-Oberhuber est la plus utilisée (Tableau 10).

Tableau 10 : Comparaison entre les différentes classifications histopathologiques

[24]

Morphology of duodenal mucosal biopsy	Classification		
	Marsh* ⁷	Marsh-Oberhuber ¹⁶	Corazza ¹⁰
Normal	Type 0	Type 0	Normal
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 25/100$ enterocytes	Type 0	Type 0	Grade A
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/100$ enterocytes	Type 1	Type 1	Grade A
Normal architecture and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/100$ enterocytes with crypt hyperplasia	Type 2	Type 2	Grade A
Partial villous atrophy and increased intraepithelial lymphocytes $\geq 40/\geq 25/100$ enterocytes	Type 2 hyperplastic lesion Crypt hyperplasia, increased crypt height and influx of inflammatory cells	Type 3 destructive Type 3a partial villous atrophy; villi blunt and shortened with a villous:crypt ratio, 1:1 Type 3b subtotal villous atrophy; villi atrophic but still separate and recognisable	Grade B1 atrophic, villous to crypt ratio is $< 3:1$
Total villous atrophy intraepithelial lymphocytes $\geq 40/\geq 25/100$ enterocytes	Type 3 destructive severe inflammation, flat villi; hyperplastic crypts	Type 3c total villous atrophy; villi rudimentary or absent; mucosa resembles colonic mucosa	Grade B2 atrophic, villi are no longer detectable
Atrophic hypoplastic lesion: flat mucosa, normal crypt height, no inflammation with normal intraepithelial lymphocyte counts	No equivalent	Type 4	No equivalent

d- Nos résultats comparés à ceux de la littérature :(Figure 23)

Dans notre étude l'AV stade 3 selon la classification de Marsh modifiée était présente chez 100% des patients, répartie comme suit :

- AV totale (3c) dans 54,5%
- AV subtotale (3b) dans 32,5%
- AV partielle (3a) dans 13%

Cette prédominance a été notée dans la série de Makharia et al.[20] où le stade 3 était présent chez 42,2% alors que dans l'étude de Fernandez et al. seul 30% des malades avaient une AV totale même fréquence de l'AV subtotale (30%).

Dans notre étude l'AV totale qui prédomine avec un pourcentage plus élevé par rapport aux autres séries.

Fréquence des différents

stades histologiques

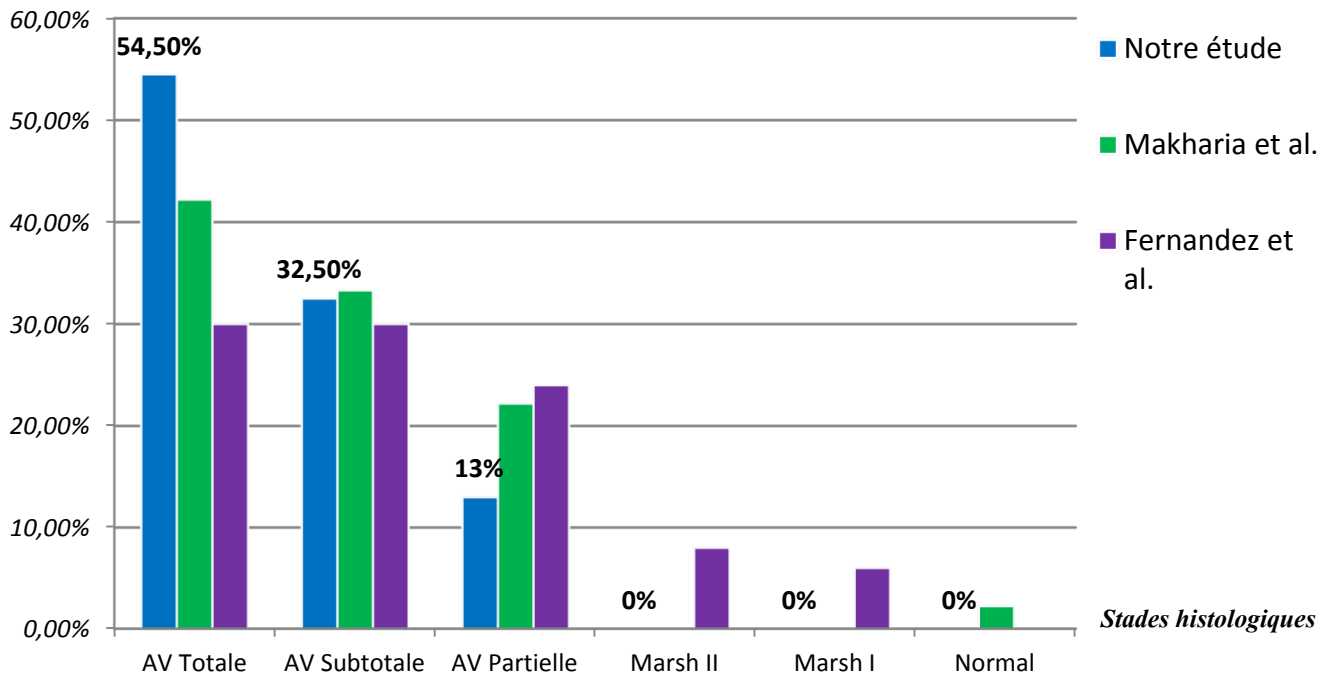


Figure 23 : Fréquence(%) des différents stades histologiques selon la classification de Marsh-Oberhuber de notre série comparée aux autres séries

1-4. Typage HLA-DQ2/DQ8 :

La maladie cœliaque a une forte composante génétique. Le facteur de risque génétique le plus important de la maladie cœliaque est la présence des hétérodimères HLA-DQ2 (encodés par les allèles A1*05 et B1*02) et HLA-DQ8 (encodés par les allèles A1*03 et B1*0302). Presque tous les patients atteints de maladie cœliaque sont porteurs de l'un ou l'autre de ces types de HLA (HLA-DQ2 chez quelque 95 % des personnes atteintes de maladie cœliaque et HLA-DQ8 chez 5 %). Leur absence a une valeur prédictive négative de plus de 99 %, ce qui exclut essentiellement le diagnostic de maladie cœliaque. Le typage des HLA n'est toutefois pas effectué systématiquement pour poser un diagnostic de maladie cœliaque parce que quelque 30 % de la population de race blanche est porteuse des HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 et

seules 4 % de ces personnes seront atteintes de maladie cœliaque. Les personnes porteuses de l'HLA-DQ2 homozygote présentent le risque le plus élevé (jusqu'à 40 %) de maladie cœliaque, mais les personnes porteuses des HLA-DQ2 et HLA-DQ8 hétérozygotes présentent aussi un risque élevé. [56]

Le typage des antigènes des leucocytes humains peut s'avérer utile lorsque les résultats de la biopsie sont non concluants ou chez les personnes ayant entrepris de leur propre initiative un régime sans gluten avant de subir le test sérologique. [56]

2. Bilans complémentaires

2-1. Bilan de malabsorption

Tableau 11 : Principales anomalies biologiques retrouvées dans notre série en comparaison avec la série d'Abouelaraï[s24]

Anomalies Biologiques	Notre étude n=77	Abouelaraï (2009) [24]n=44
Vitamine D basse	90,16	-
Anémie ferriprive	67,53	61,29
Hypoalbuminémie	35,62	46,15
HDL Cholestérol bas	30,36	-
Déficit en Vit B12	10,53	26,31
Cytolyse	7,14	4,54
Hypofolatémie	6,25	26,31
Hypomagnésémie	6	2,27
Cholestase	5,88	-
Hypocalcémie	5,6	51,61
Cholestérol total bas	3,57	40
Cholestérol total élevé	3,57	-
Taux de prothrombine bas	1,30	6,66

a- Numération formule sanguine

Permet de rechercher :

- *Une anémie* : Il s'agit le plus souvent d'une anémie par carence martiale, mais elle peut être discrètement macrocytaire par carence en acide folique ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes.[83]

Makharia et al [20], ont estimé la prévalence de l'anémie au cours de la MCA à 95% à partir d'une cohorte de 45 malades cœliaques adultes.

⇒ Dans notre série, 75,32% des malades avaient une anémie.

- *Une leucopénie, une neutropénie* : L'atteinte de la lignée blanche est possible au cours de la MC. La leucopénie et la neutropénie, peuvent être d'origine auto-immune ou secondaire à un déficit en acide folique ou en vitamine B12 ou en cuivre [83]
- *Et une thrombopénie* : L'existence d'une thrombopénie guérissant sous RSG a été signalée au cours de la MC [83]

b-Taux de prothrombine

Une baisse du taux de prothrombine au cours de la MCA peut être objectivée et est souvent secondaire à une malabsorption de la vitamine K[83], Une étude récente a mis en évidence un TP bas dans 18,5% [84]

⇒ Notre étude a objectivé un TP bas chez 1,30% de nos patients

c - Dosage de la vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est commun dans la MC, il devrait être évoqué chez les malades cœliaques présentant des anomalies hématologiques et neurologiques.[83]

Salazar et al[85], ont noté une prévalence de déficit en vit B12 de 50% à partir d'une cohorte de 31 malades cœliaques adultes.

⇒ Nous rapportons dans notre série 10,53% de cas de déficit en vit B12.

d – Dosage de l'acide folique

Le déficit en acide folique est responsable d'une anémie macrocytaire mégaloblastique. Un déficit sévère, peut être responsable d'une diminution des leucocytes et des plaquettes voir même une pancytopenie sévère.[83]

L'étude menée par Salazar et al[85], a trouvé une prévalence d'hypofolatémie de 41,7%.

Nous rapportons dans notre série 6,25% des cas d'hypofolatémie.

e- Autres perturbations biologiques :

D'autres perturbations biologiques sont présentes au cours de la MCA :

- Hypoalbuminémie : Dans notre série, 35,62% des cas avaient une hypoalbuminémie. Cette prévalence était de 25% dans la série de Salazar et al[85].
- Hypocalcémie : Nous rapportons dans notre série 5,6% des cas d'hypocalcémie
- Déficit en Vitamine D : nous rapportons dans notre série un déficit en vitamine D chez 90,16 % chez les malades ou le dosage a été réalisé, ce résultat est semblable aux résultats de l'étude de Zeriouh et al.[86] qui a trouvé une prévalence de 96% sachant que la prévalence du déficit en vitamine D dans la population marocaine en général a été estimée au Maroc à 91% [87]
- Carence en facteurs vitamine K dépendants [83]
- Déficit en magnésium, déficit en zinc...

2-2. Ostéodensitométrie

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. 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 pouvant être observé chez un patient cœliaque asymptomatique.[88]

Une étude réalisée aux Etats-Unis en 2001 chez 128 patients suivis pour maladie cœliaque a objectivé 44% d'ostéopénie et 36% d'ostéoporose.[89]

⇒ Dans notre étude, l'ostéodensitométrie a été réalisé chez 29 de nos patients, 15 avaient une ostéopénie soit 51,72% et 14 patients avaient une ostéoporose soit 48,28%

V. Pathologies auto-immunes associées

Une prévalence considérablement accrue de maladies auto-immunes (MA) a été rapportées chez des individus avec une MC et leurs parents au premier degré par rapport à un groupe contrôle[90][91], estimée jusqu'à 15% des cas [7]. Chez les patients cœliaques, un diagnostic tôt avec une histoire familiale d'auto-immunité sont un facteur de risque pour le développement d'autres maladies auto-immunes, tandis que le régime sans gluten a un effet protecteur.[91]

Une étude réalisée par Ait Ouzdi[92] en 2009 a trouvé que 23,40% des patients cœliaques inclus avaient une pathologie auto-immune associé. Dans notre étude, 18,2% des patients avaient une pathologie auto-immune associée ce qui s'accorde avec les données de la littérature.

Le *tableau 12* montre les différentes pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque :

Tableau 12 : Pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque[93]

Liver diseases	Connective tissue diseases
Primary biliary cirrhosis Autoimmune hepatitis Primary sclerosing hepatitis	Rheumatoid arthritis Sjogren's syndrome Systemic lupus erythematosus
Endocrine diseases	Cardiological diseases
Diabetes mellitus Autoimmune thyroid disease Addison's disease	Dilated cardiomyopathy Autoimmune pericarditis
Dermatological diseases	Others
Dermatitis herpetiformis Alopecia areata Vitiligo Dermatomyositis	Psoriasis Sarcoidosis Microscopic colitis Pancreatitis Enteropathy-T-cell lymphoma Immune thrombocytopenic purpura
Neurological diseases	
Gluten ataxia Peripheral neuropathies	

1. Diabète insulino-dépendant de type I

La prévalence du diabète insulino-dépendant est significativement plus élevée au cours de la MCA. Des études récentes faite chez des malades cœliaques adultes, ont trouvé une prévalence qui varie ente 2,2% et 18,51%[20][22][94].(Figure 24)

Ainsi, les patients atteints du diabète de type I doivent bénéficier d'un dépistage de la maladie cœliaque s'il présente le moindre signe clinique ou biologique de maladie cœliaque.[56]

Dans notre série, la fréquence du diabète insulino-dépendant de type I chez les patients cœliaques est de 3,90% (3 patients).

Une série réalisée par Abouelarais [24] a retrouvée 8 cas soit 8,51%.

*Fréquence du
diabète de type I*

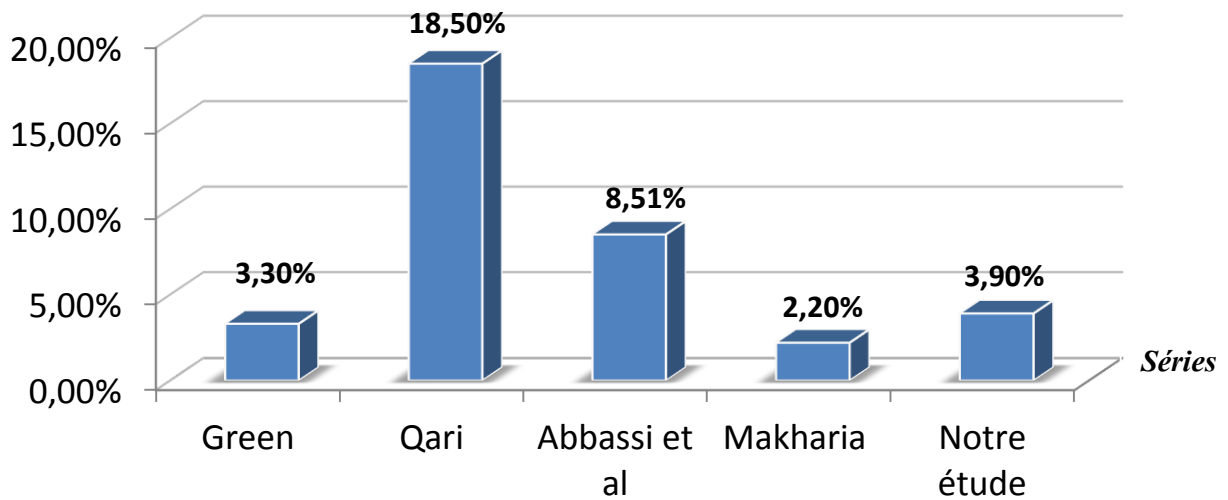


Figure 24 : *Fréquence du diabète de type I dans notre série en comparaison avec d'autres séries*

2. Thyroïdites auto-immunes

La prévalence des dysfonctionnements thyroïdiens a été rapportée élevée chez les malades cœliaques[95].

Dans une étude Finlandaise portant sur 79 malades cœliaques, la prévalence des thyroïdites auto-immunes a été évaluée à 13,9%,versus 2,1% dans le groupe de contrôle[88].La maladie de basedow a été retrouvée dans 3,8%[95].

Dans l'étude de Qari [52], la thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée dans 12,5%. Inversement, dans une étude menée par Abouelarais[24] en 2009, la maladie de Basedow n'a été retrouvée que dans 4,25%. Dans notre série, aucun cas de thyroïdite auto-immune n'a été retrouvé.

3. Dermatite herpétiforme et autres pathologies dermatologiques

3-1. Dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est une entité bien décrite se présentant comme une éruption papulo-vésiculaire chronique, prurigineuse, souvent groupées en bouquet. L'éruption est symétrique et prédomine sur les faces d'extension des membres et les fesses[44].

Les biopsies cutanées montrent des décollements sous épidermiques et des microabcès des papilles, constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA[31].

La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de MC devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. A l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques[31].

Dans l'étude saoudienne, menée par Qari et al[94], 6,2% des malades cœliaques adultes avaient une dermatite herpétiforme.

L'étude espagnole, a estimé la prévalence de la dermatite herpétiforme en association avec la MCA à 4,5%. [21]

⇒ Dans notre série, un seul cas (1,30%) de dermatite herpétiforme a été retrouvé.

3-2 Psoriasis

Des études récentes ont montré une association entre MC et psoriasis et une amélioration des lésions cutanées après 3-6 mois de RSG, sans autres approches pharmacologiques, était décrite[96][97]. Cependant, actuellement, la relation entre la MC et le psoriasis restent controversé car il existe peu de données sur ce sujet et d'autres auteurs soutiennent que l'association semble être une coïncidence.[98]

⇒ Dans notre série, un seul cas a été observé soit 1,30%.

3-2. Vitiligo

La relation entre MC et vitiligo est controversé. Bien que certains auteurs aient décrit certains cas de vitiligo chez des patients atteints de MC, une étude sérologique de dépistage de la MC chez des patients atteints de vitiligo n'a montré aucune corrélation entre ces deux troubles immunologiques. Cela implique que les cas sporadiques associés doivent être considérés comme une coïncidence[44].

⇒ Notre étude a objectivé un seul cas soit 1,30%.

4. Pathologies auto-immunes hépatobiliaires

Plusieurs études ont mis en évidence l'association entre maladie cœliaque et pathologies auto-immunes hépatiques tel que la cholangite biliaire primitive (CBP), l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangite sclérosante primitive (CSP).[99]

- En 1978, Logan et al. a décrit le premier cas de CBP associée à une maladie cœliaque, par la suite, d'autres études ont estimé la prévalence de la MC chez les patients porteur de CBP est de 3 à 7%[100][101]. A l'inverse, la prévalence de la CBP chez les patients cœliaques est de 3% environ.[101][102]

⇒ Dans notre étude, 1 seul cas de CBP associé à la maladie cœliaque a été rapporté soit 1,30%.

- Une association potentielle entre la MC et l'HAI a également été décrite dans plusieurs publications avec une prévalence de moins de 2%[103].

⇒ Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature avec 1 seul patient (1,30%) ayant une HAI associé à la MC.

- La prévalence de la MC chez les patients ayant une CSP est de 3%.[104]

⇒ Notre étude n'a pas rapporté de patient ayant cette association.

5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et colite microscopique

5-1. MICI

La MC et les MICI sont des pathologies inflammatoires du tractus gastro-intestinal ayant des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux dans leurs physiopathologies. Les patients cœliaques ont un risque 5 à 10 fois plus important de développer une MICI en comparaison avec la population général.[105]

Yang et al. a rapporté une prévalence des MICI de 2,20 % dans une cohorte de 455 patients cœliaques.[106]

Leeds et al. a trouvé une prévalence des MICI de 3,30 % sur 305 patients cœliaques.[107]

Une étude Hongroise a trouvé une prévalence des MICI chez les patients cœliaques de l'ordre de 3,2% avec 2,45% ayant une maladie de Crohn.

⇒ Notre étude a objectivé 3 patients ayant une maladie de Crohn associée à une MC soit 3,90% ce qui rejoint les données de l'étude Hongroise.

Aucun cas de RCH n'a été rapporté.

5-2. Colite microscopique

L'association entre colite microscopique et maladie cœliaque revêt un intérêt particulier et une importance clinique. Jusqu'à 33% des patients atteints de la maladie cœliaque ont des modifications histologiques de la muqueuse colique compatibles avec une colite microscopique.[108]

Dans une étude comportant une grande cohorte de patients atteints de la maladie cœliaque, 4,3% ont été diagnostiqués avec colite microscopique, ce qui est un taux de diagnostic qui est 72 fois plus élevé que chez les patients sans maladie cœliaque.[109]

La colite microscopique est donc plus fréquente chez les patients atteints de maladie cœliaque et doit être pris en compte dans le diagnostic des patients qui gardent ou refont une diarrhée malgré un régime strict sans gluten.

⇒ Dans notre série, un seul cas de colite microscopique a été diagnostiqué lors du suivi d'un de nos patients (1,30%)

6. Syndrome de Gougerot–Sjörger

Le syndrome de Gougerot–Sjörger est une pathologie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et qui est associé à un grand risque de lymphome.[99]

Plusieurs études ont prouvé l'existence d'une association significative entre le syndrome de Gougerot et la MC avec une prévalence de la MC chez les porteurs de cette pathologie variant de 4,5% à 15%.[110]

⇒ Notre étude a objectivé 1 seul cas soit 1,30%.

VI. Formes cliniques

1. MC classique

Le mode de présentation classique de la maladie cœliaque est fait de signe de malabsorption, ainsi diarrhée, stéatorrhée, perte de poids et retard de croissance sont retrouvés.[27]

2. MC « non-classique »

Dans le cas de MC « atypique », les patients ne souffrent pas de signes de malabsorption, exemple fait de patients se présentant avec une constipation ou des douleurs abdominales sans signes de malabsorption.[27]

3. MC silencieuse

Certains patients peuvent être diagnostiqués porteurs d'une MC alors qu'ils sont asymptomatiques d'où l'intérêt du dépistage dans les populations à risque.

4. MC Latente

Une maladie cœliaque latente a été définie par la présence de sérologies positive et de muqueuse normale ou une absence d'atrophie villositaire.[27]

VII. Diagnostic différentiel

1. Devant un syndrome de malabsorption

Devant un syndrome de malabsorption, plusieurs étiologies peuvent être évoquées, nous verrons la plupart d'entre eux plus en détails dans le chapitre suivant ; Nous verrons ici ceux d'origine entérocytaire

a. Sprue tropicale

b. Lymphome diffus de l'intestin grêle et maladie des chaînes α

c. Maladie de Whipple

d. Maladie de Crohn

e. Entérite radique

L'entéropathie radique est une complication de la radiothérapie qui apparaît dans 5 à 15 % des cas, parfois de façon très retardée, jusqu'à 30 ans après le début du traitement. Plusieurs types de lésions ont été décrits : lésions aiguës survenant au décours de la radiothérapie intéressant l'épithélium digestif et responsables d'atrophie villositaire, souvent réversibles, et lésions chroniques apparaissant dans les trois mois après l'arrêt de la radiothérapie et se caractérisant par des lésions vasculaires endothéliales et une fibrose du tissu

conjonctif, souvent irréversibles. Ces anomalies sont responsables de troubles de l'absorption et de la perméabilité.[111]

f. Syndrome du grêle court et court-circuit intestinaux

g. Gastroentérite à éosinophile

La gastroentérite à éosinophiles est une pathologie rare secondaire à une éosinophile tissulaire (> 20/champ) touchant surtout l'estomac et le grêle proximal, en l'absence de toute autre cause d'hyperéosinophilie. Une hyperéosinophilie modérée est présente dans 20 % des cas. Les aspects endoscopiques (hyperhémie muqueuse, érythème, érosions et ulcérations) et radiologiques sont aspécifiques. Le diagnostic repose sur l'examen histologique des biopsies intestinales qui montrent une infiltration à éosinophiles dans deux tiers des cas au niveau du grêle.[111]

h. Mastocytoses

Les mastocytoses sont caractérisées par la prolifération et l'accumulation de mastocytes dans différents tissus. Les atteintes cutanées sont les plus fréquentes, responsables d'urticaire pigmentaire fixe, de prurit, de dermatographisme ou encore des lésions nodulaires, associées à des signes vasomoteurs (flushs). Les atteintes digestives sont présentes dans environ 80 % des cas. Les ulcères gastroduodénaux et les œsophagites sont les manifestations les plus fréquentes. Les douleurs abdominales, volontiers contemporaines des flushs, et une hépatosplénomégalie sont parfois présentes. Une diarrhée avec malabsorption est présente dans 25 % des cas. Des lésions pseudo-urticariennes du grêle et des lésions nodulaires muqueuses ont été décrites en endoscopie.

Les biopsies montrent une infiltration mastocytaire muqueuse et sous-muqueuse. Quelques cas d'atrophie villositaire ont été rapportés. [111]

*i. Entéropathies auto-immunes***2. Devant une atrophie villositaire (Tableau 13)**

L'association d'une atrophie villositaire et d'un infiltrat lymphocytaire de la muqueuse de l'intestin grêle n'est pas spécifique de la MC. D'autres maladies peuvent donner le même aspect anatomopathologique : le lymphome T, l'infestation massive à *Giardia lamblia*, la sprue tropicale, la gastroentérite aiguë, l'intolérance transitoire post-entéritique aux disaccharides ou aux protéines du lait de vache, l'hypogammaglobulinémie, le VIH, la malnutrition ou les allergies alimentaires (lait, soja, poisson, œuf...). Dans ces cas on pourra faire le diagnostic différentiel grâce au contexte clinique, à la négativité des sérologies cœliaques et en raison de l'absence de réponse au test thérapeutique constitué par le régime sans gluten. Nous allons détailler les causes les plus fréquemment en cause d'atrophie villositaire ainsi que les pathologies les plus graves en dehors de la MC :

a. Causes médicamenteuses

La diarrhée est un effet secondaire de plusieurs médicaments et certains peuvent endommager l'intestin grêle entraînant une entéropathie induite par les médicaments. Parmi eux, l'azathioprine, les AINS, le méthotrexate et le mycophénolate mofetil.

Plus récemment, une entéropathie associée à l'olmesartan a été identifiée, elle comprend typiquement de sévères symptômes de malabsorption entraînant dénutrition et anomalies hydro-électrolytiques. Le diagnostic repose sur des critères histologiques, une sérologie cœliaque négative, une non réponse au RSG ainsi qu'une amélioration après l'arrêt de l'olmesartan. [112]

b. Déficit immunitaire variable commun

C'est une pathologie rare qui peut être soit congénital soit acquise et donc se manifester à tout âge. Elle est secondaire à un déficit de production des Ig et est caractérisée par un taux bas sérique d'au moins 2 types d'Ig.

Les patients se présentent souvent avec des infections respiratoires à répétition. La diarrhée et la malabsorption sont des symptômes fréquents. Dans 1/3 des cas, la symptomatologie digestive est associée à une atrophie villositaire.[112]

c. Virus d'immunodéficience humain

Le syndrome de dépérissement (perte de poids, dénutrition et diarrhée) et les infections opportunistes intestinales sont des complications bien connues du VIH. Cependant, l'entéropathie liée au VIH est moins connue.

Elle résulte d'une atrophie villositaire partielle, une hypo prolifération épithéliale ainsi qu'une dysfonction des enzymes de la bordure en brosse entraînant une malabsorption. Cette entité s'améliore après traitement antiviral. Il est donc important de penser au VIH comme cause d'entéropathie.[112]

d. Sprue tropicale

La sprue tropicale est une affection intestinale touchant l'intestin grêle, à l'origine d'un syndrome de malabsorption. Elle survient en région tropicale mais aussi au retour de la zone d'endémie.

La physiopathologie, imprécise, ferait intervenir des facteurs épidémiologiques, environnementaux et infectieux. Il s'agirait d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle consécutive à une infection digestive aiguë suivie d'un ralentissement du transit majorant cette pullulation, à l'origine de lésions muqueuses digestives.

La sprue tropicale se présente cliniquement comme une diarrhée chronique avec perte de poids, puis des signes de malabsorption, biologiquement par une carence en folates et plus tardivement en vitamine B12 avec anémie mégaloblastique.

Histologiquement, on retrouve dans la sprue tropicale une AV ainsi qu'un infiltrat inflammatoire de la lamina propria et de l'épithélium.

Le traitement repose sur les antibiotiques (classiquement des tétracyclines) ainsi qu'une supplémentation en folates pendant une durée de 03 à 06 mois.[112]

e. Maladie de Whipple

Le *Tropheryma whipplei* est une bactérie gram positif qui peut causer une infection systémique rare : la maladie de Whipple. Elle touche surtout les hommes blancs adultes. Elle se présente souvent par une diarrhée graisseuse entraînant une perte de poids. En dehors de l'atteinte digestive, d'autres signes peuvent être révélateur : endocardite, arthrite, démence et myorhythmie oculomasticatoire qui est pathognomonique. Le diagnostic repose sur l'endoscopie avec biopsie intestinal révélant des inclusions dans les macrophages et par le marquage aux Ac anti *Tropheryma whipplei*. Le traitement repose une antibiothérapie IV pendant plusieurs semaines avec relais oral sur une longue durée. [113]

f. Giardiose

Résulte d'une infection par un parasite à transmission oro-fécal : *Giardia intestinalis* (ou *giardia lamblia* ou *duodenalis*). La giardiose se manifeste par un ballonnement, des crampes abdominales, une diarrhée liquidienne et une malabsorption. Le diagnostic repose sur la recherche d'un Ag ou bien la détection du germe dans les selles. L'atrophie villositaire peut-être présente sur les biopsies de l'intestin grêle. Le traitement repose sur les nitroimidazolés.[112]

g. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique pouvant toucher tout le tube digestif, dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.

Cliniquement elle se manifeste surtout par de la diarrhée avec ou sans syndrome dysentérique, des douleurs abdominales parfois de type subocclusif, des manifestations anopérinéales, de l'altération de l'état général avec ou sans fièvre et des manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...).

Histologiquement, l'intensité des lésions est variable; la muqueuse peut être subnormale ou siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe avec ou sans granulome. Une AV de degré variable est rare; il s'y associe un œdème et un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire comportant quelques plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

h. Maladie des chaînes alpha

La maladie des chaînes alpha concerne préférentiellement les adultes jeunes des pays en voie de développement. Elle atteint le système des immunoglobulines A (IgA) exocrines des muqueuses, principalement celui de l'intestin grêle et des ganglions de drainage. L'infiltration par des cellules lymphoïdes est diffuse sur le grêle et parfois d'autres sites du système des IgA exocrines. Elle évolue d'un stade plasmocytaire de faible degré de malignité à un lymphome immunoblastique de haute malignité, avec asynchronisme du stade histologique d'un territoire à l'autre. Il existe souvent, au stade plasmocytaire, un contingent de cellules centrocytiques-like et des lésions lymphoépithéliales, comme dans les lymphomes de la zone marginale du mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Le tableau clinique est en règle celui d'une diarrhée chronique avec malabsorption et entéropathie exsudative, avec survenue tardive possible de masses abdominales et de signes obstructifs. Le diagnostic repose sur l'endoscopie duodéno-jéjunale qui permet des biopsies dont l'étude immunohistochimique montre une infiltration cellulaire synthétisant des chaînes lourdes alpha sans chaînes légères.[114]

i. Entéropathie auto-immune

Les diarrhées auto-immunes touchent essentiellement l'enfant, mais peuvent s'observer également chez l'adulte. Elles sont définies comme des diarrhées graves rebelles en l'absence de déficit immunitaire connu, associées à un syndrome dysimmunitaire se manifestant par la présence d'autoanticorps. Les autoanticorps anti-entérocytes sont mis en évidence en IFI sur coupe d'intestin grêle normal. Ils sont dirigés contre le cytoplasme et/ou la bordure en brosse; leur rôle est mal connu. L'AV est le plus souvent sévère. Les lésions épithéliales sont essentiellement visibles au niveau des cryptes, associant une nécrose cellulaire isolée (apoptose) et des abcès cryptiques. L'épithélium de surface présente un aspect normal sans augmentation des LIE. L'infiltrat du chorion est net, parfois très intense, constitué de lymphocytes T essentiellement CD4+, de plasmocytes et de macrophages.[115]

Tableau 13 :Autres causes d'atrophie villositaire[79]

Autres causes d'atrophie villositaire.

<p>Maladie des chaînes alpha</p> <p><i>Causes inflammatoires et infectieuses</i></p> <p>Sprue collagène Sprue tropicale Gastroentérite à éosinophiles Maladie de Whipple Maladie de Crohn Pullulation microbienne Giardiase Cryptosporidiose Coccidiose Autres agents pathogènes : microsporidiose, strongyloïdose, tuberculose</p> <p><i>Étiologies dysimmunitaires</i></p> <p>Entéropathies auto-immunes Réaction du greffon contre l'hôte Rejet de greffe intestinale Déficits immunitaires : déficit en IgA, hypogammaglobulinémie, HIV</p> <p><i>Atrophie villositaire iléale primitive</i></p> <p><i>Abétalipoprotéinémie</i></p> <p><i>Causes particulières à l'enfant</i></p> <p>Intolérance aux protéines du lait de vache Anomalies épithéliales Atrophie microvillositaire (mutation du gène <i>Myo-5B</i>) Dysplasie épithéliale (mutation du gène <i>EpCAM</i>)</p>

VIII. Traitement

1. Objectifs

L'objectif du traitement et du RSG chez le cœliaque est double : d'une part corriger les anomalies cliniques, biologiques, histologiques de la maladie et d'autre part, diminuer le risque de complication néoplasique à long terme notamment le lymphome hodgkin de l'intestin grêle[39]

2. Moyens

a. Régime sans gluten

L'exclusion, complète et définitive, du gluten est la base du traitement de la MC. Le principe du RSG repose sur la suppression de tous les aliments contenant l'une et/ou l'autre des 4 céréales toxiques (blé, seigle et orge), et leur substitution par d'autres céréales, en particulier le riz et le maïs[116]. L'avoine autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée. [17]

Une liste des aliments autorisés et interdits est représentée sur le tableau 14.

b. Correction des déficits

Une supplémentation vitaminique en fer, en folates, en calcium et en vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale du traitement.[17]

c. Mise en œuvre

En théorie le RSG paraît simple, mais en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades et, pour ce qui est de sa surveillance, pour les diététiciens et les médecins. Le gluten de blé est, en effet, présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires; leur suppression rend 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.[38]

Si la présence de gluten est connue comme évidente dans des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux composés issus de l'industrie agroalimentaire (en particulier les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses sauces) peuvent aussi en contenir : des composants leur sont souvent ajoutés pour des raisons de texture ou de stabilité, sans que la présence de gluten n'y soit nécessairement signalée.[38]

Le malade atteint de MC doit apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter ou suspecter des traces de gluten, tout comme le médecin doit les reconnaître dans les excipients des médicaments qu'il prescrit. L'apparition de nouveaux modes de préparation alimentaire, en particulier en matière d'additifs, rend encore plus

difficile le suivi du RSG.[38]

Ces difficultés démontrent la nécessité d'information et d'éducation des malades adultes et de leur famille, non seulement sur le régime lui-même, mais aussi sur les risques néoplasiques au long cours d'un régime non ou mal suivi. Ceci pourrait se faire par la création d'associations de maladie cœliaque qui pourrait être, à côté du médecin et du diététicien, d'une aide précieuse pour l'information et l'aide à l'obtention de produits sans gluten ainsi qu'au soutien psychologique du à l'exclusion sociale que pourrait induire le RSG.

Tableau 14: Aliment autorisés et interdits chez les malades cœliaques[117]

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	<ul style="list-style-type: none"> – Entier, demi-écrémé, écrémé, – Liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT – Lait de chèvre et brebis – Lait fermenté nature 	<ul style="list-style-type: none"> – Laits parfumés
Dérivés du lait	<ul style="list-style-type: none"> – Yaourts, suisses, fromages blancs naturels et aromatisés. – Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés – céréales et de muesli 	<ul style="list-style-type: none"> – Yaourts aux fruits* – Fromage à tartiner* – Fromage à moisissures* – Fromages panés – Desserts frais lactés* – Desserts lactés à base de
Viandes	<ul style="list-style-type: none"> – Fraîches – Surgelées au naturel – Conserves au naturel 	<ul style="list-style-type: none"> – Cuisinées du traiteur, surgelées ou en conserve* – Steak haché* – Quenelles
Charcuteries	<ul style="list-style-type: none"> – Jambon blanc, cru, bacon, jambonneau non pané. – Poitrine salée, fumée ou non – Lardons – Epaule cuite – Faites maison sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcutière du commerce – Industrielles : rillettes, confit de foie gras ou naturel 	<ul style="list-style-type: none"> – Jambonneau pané* – Pâtés et galantines* – Chorizo, cervelas, salami* – Farce charcutière* – Boudin noir et blanc* – Purée et mousse de foie gras* – Saucisson, saucisses séchées* – Pâté en croute, friand, quiche, bouchée à la reine – Autres charcuteries*

Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> – Poissons frais, salés, fumés – Tous les poissons surgelés au naturel – Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc – Crustacés, mollusques, tous les œufs de poisson 	<ul style="list-style-type: none"> – Poissons panés, fumés et panés – Quenelles – Bouchés, crêpes, quiche aux fruits de mer – Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)* – Beurre de poisson et de crustacés, tarama*
Œufs	<ul style="list-style-type: none"> – Tous autorisés 	<ul style="list-style-type: none"> – Omelette du commerce
Féculents, Farineux, céréales	<ul style="list-style-type: none"> – Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide – Féculé de pomme de terre – Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz <ul style="list-style-type: none"> ○ Légume secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs – Soja et farine de soja – Châtaignes et leurs farines (pures) – Maïs et dérivés : féculé de maïs, semoule, germes, grains – Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison – Millet et dérivés : semoule – Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca – Sorgho – Arrow root – Igname – Patate douce 	<ul style="list-style-type: none"> – Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelés*, pommes dauphines, pommes noisettes*, frites*, ragoût et gratin de pomme de terre – Autres préparations à base de pomme de terre* (traiteur, surgelées ou en conserve), chips*, purée en flacons*. – Blé et ses dérivés: farine, froment, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, – complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, au noix, au chocolat, viennois ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, triscottes, cracottes, jaccotes, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure, pain azyne – Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt. – Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices, crack-pain. – Avoine et ses dérivés : farine bouillie et toute autre préparation – Galettes du commerce et des crêperies à base de blé, riz*, millet et sarrasin. – Céréales soufflées*.-Epeautre, Kamut, Triticale.

	<ul style="list-style-type: none"> - Topinambour - Fruits à pain - Quinoa - Extrait malt - Amidon extrait d'une céréale autorisé 	-Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée.
- Légumes et fruits	- Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	-Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés* -Potage et soupe en sachet ou en boîte*
Fruits frais Fruits oléagineux	<ul style="list-style-type: none"> - Tous autorisés frais, en conserve, confits - Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel - Olives 	-Figues sèches en vrac*
Matières grasses	Beurre, margarine, végétaline, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées*
Produits sucrés	<ul style="list-style-type: none"> - Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide - Miel, confiture et gelées, pur fruit, pur sucre - Pâtes de fruits - Cacao pur 	<ul style="list-style-type: none"> - Sucre glace*, sucre vanillé* - Crème de marrons* - Dragées - Nougats - Poudres instantanées pour petit déjeuner* - Pâte d'amande*, chewinggum*
Desserts	<ul style="list-style-type: none"> - Sorbets de fruits 	<ul style="list-style-type: none"> - Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte - Dessert glacé* - Préparations industrielles en poudre pour dessert lacté* (crème, flan, entremets) - Entremets en boîte*

Amuse gueule pour apéritif	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits oléagineux, olives, pistaches, amandes - cacahuètes 	<ul style="list-style-type: none"> - Biscuits salés* - Autres spécialités* - Fromages fondus*
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> -Eau du robinet - Eaux minérales ou de source - Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola -Vins, alcool (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bière - Panaché - Poudres pour boissons*
Divers - Fines herbes	<ul style="list-style-type: none"> -Fines herbes - Épices pures sans mélange - Cornichons - Levure du boulanger - Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café-chicorée 	<ul style="list-style-type: none"> -Condiments et sauces* - Moutarde* - Levure chimique* -Épices en poudre - Hosties - Médicaments*

Les aliments marqués par * sont en général interdits sauf exceptions

d. Autres thérapeutiques

D'autres thérapeutiques sont utilisées dans le traitement des complications de la MC en particulier la sprue réfractaire, ainsi corticothérapie systémique, budosénide oral, thioguanines oral (azathioprine) sont utilisés dans la sprue réfractaire de type I. Dans la sprue réfractaire de type II, l'utilisation de cyclosporine, de cladribine ainsi que de fortes doses de chimiothérapie avec utilisation de cellules souches autologues.

[118]

3. Perspectives thérapeutiques

Les thérapeutiques non diététiques (corticothérapies systémiques et traitements immun-modulateurs) sont réservées au traitement de la sprue réfractaire. Cependant, le caractère astreignant du RSG et la prévalence élevée de la MC a promu la recherche de nouvelles thérapeutiques.[81](*Figure 25*)

3-1. Enzymes dégradant le gluten

Une thérapie à base de prolyl-endopeptidase, enzyme exprimée par divers micro-organismes a été proposée pour accélérer la digestion du gluten et ainsi détruire les épitopes des lymphocytes T. Les proline-endopeptidases sont des enzymes spécifiques de la proline capables de cliver les peptides de gluten. Actuellement, deux produits sont en phase d'essais cliniques : ALV003 et AN-PEP (*Aspergillus niger* prolyl-endoprotease).

Une étude en phase 1 des essais cliniques a montré que le traitement du gluten avec ALV003 élimine la réponse T périphérique sanguine chez les patients cœliaques suggérant une potentielle utilité thérapeutique. Des études plus poussées sont nécessaires.[119]

3-2. Blocage du passage du gluten à travers la barrière épithéliale

L'acétate de larazotide (AT-1001) corrige les anomalies de la barrière intestinale. Il a été exploré dans un model animal.

L'AT-1001 est actuellement le meilleur agent étudié pour traiter les patients cœliaques et actuellement en phase 2 des essais cliniques.

Il a été démontré que les patients traités par AT-1001 améliorent leurs plaintes et une réponse auto-anticorps et pro-inflammatoire réduites comparé avec le placebo.[119]

3-3. Inhibition de la kinase Rho/Rho

Il a été démontré que l'augmentation de la perméabilité intestinale dépend de l'activité Rho kinase(ROCK). En plus de réguler la structure et la fonction des jonctions serrées, ROCK a également le potentiel de réguler la croissance des axones. Cette drogue pourrait être utilisée pour prouver si l'inhibition de ROCK pourrait inverser l'augmentation de la perméabilité intestinale liée au gluten.[119]

3-4. Immunothérapie

Plusieurs thérapeutiques immuno-modulatrices peuvent être utilisées ou sont en cours d'essais dans le traitement de la MCA et des ses complications.

a. Thérapies basées sur les cytokines

L'amplification des cytokines régulatrices ou le blocage des cytokines pro-inflammatoires est largement utilisé pour la gestion de pathologies auto-immunes sévères.

Les anticorps dirigés contre l'IL-15 sont capables d'induire une apoptose des LIE. Ces anticorps n'ont pas encore été testés pour la MC.

Seuls les IL-10 recombinants ont été testés et ont montré une suppression de l'activation des lymphocytes T gluten-dépendants dans des cultures de muqueuse

intestinale. Cependant une étude pilote chez des patients atteints de sprue réfractaire n'a pas montré d'efficacité pharmacologique de cet anticorps monoclonal. Les anti-TNF- γ et les anti-TNF- α ont montré de bons résultats dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mais l'utilisation dans la MC nécessite d'autres études.[119]

c. Thérapies basées sur les chimiokines

Une autre cible thérapeutique possible pour l'immunothérapie est les chimiokines et leurs récepteurs qui jouent un rôle important dans la pathogénie de la MC à travers le recrutement des LT dans l'intestin.[119]

3-5. Recommandations

Actuellement aucune des nouvelles thérapeutiques n'est recommandé en dehors d'essais cliniques.[24]

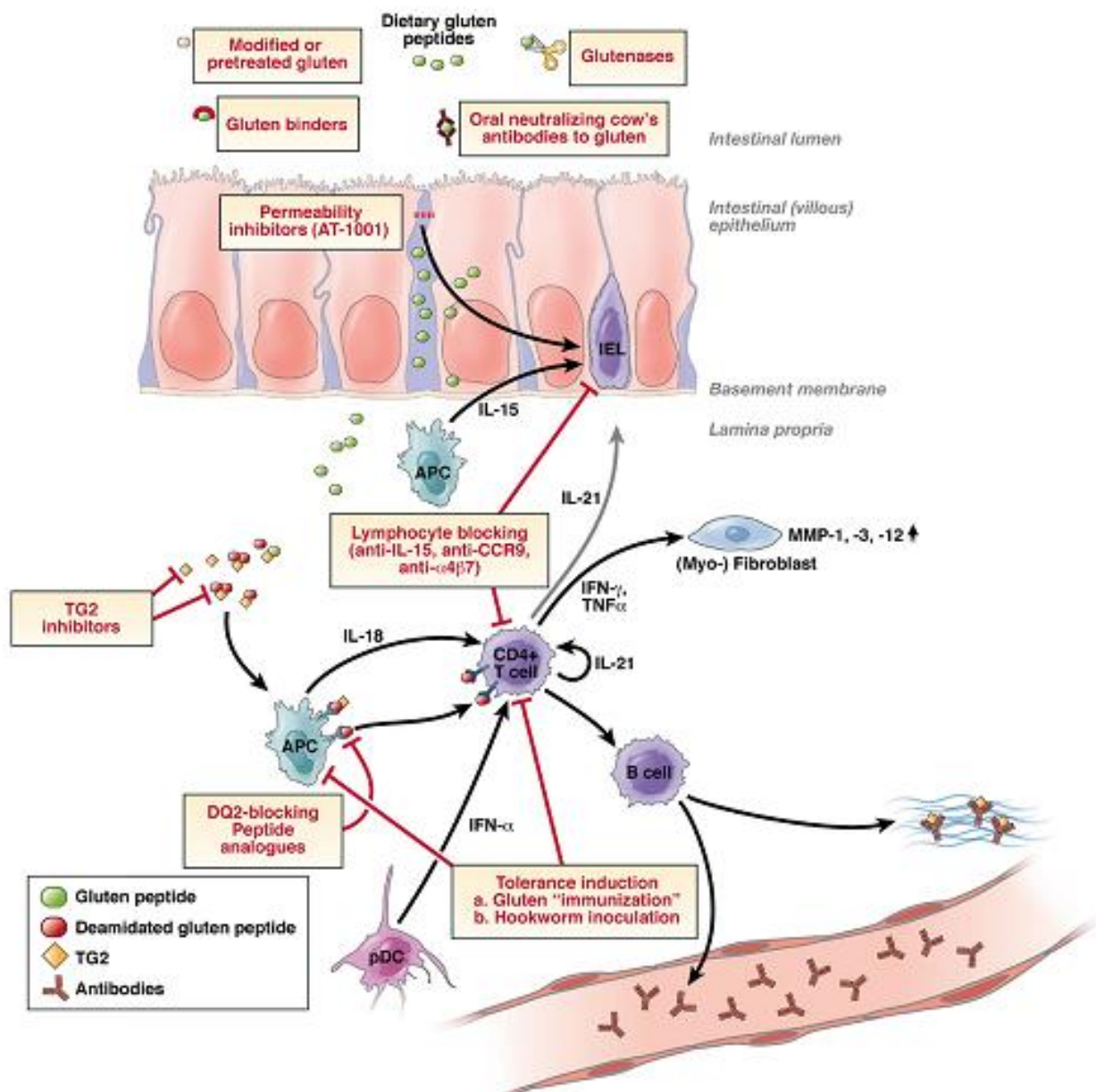


Figure 25 : *Nouvelles approches thérapeutiques : Utilisation de souches de blé avec une faible immunogénicité. Thérapies intra-luminales qui lient ou bien dégradent les peptides de gluten au niveau intestinal. Blocage du récepteur ZOT grâce à l'octapeptide AT-1001 pour diminuer la perméabilité intestinale est une autre option. Les inhibiteurs de la TG2 ou des peptides qui bloquent le DQ2 paraissent comme des possibilités pour prévenir l'inflammation. Une autre alternative très prometteuse, surtout pour les patients avec une sprue réfractaire, est de directement cibler les cellules immunologiques par blocage des lymphocytes (anti-IL-15, anti-CCR9, anti-α4β7) ou en entraînant une tolérance.[120]*

IX. Suivi et Evolution

L'efficacité du RSG sera jugée sur une amélioration clinique et biologique franche dans les trois mois suivant la suppression du gluten de l'alimentation, par la négativation des anticorps spécifiques et l'amélioration histologique avec repousse villositaire sur la biopsie de contrôle réalisée après 12 à 24 mois de régime.

1. Evolution favorable :

a. Evolution clinique

Soixante-dix pour cent des patients ont une amélioration clinique dans les deux semaines suivant l'introduction du RSG.[36]

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption et l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), de l'anémie et d'autres signes.[17]

b. Evolution biologique :

Les anticorps antiendomysium et antitransglutaminase se négativent chez sept patients sur huit dans l'année sous RSG strict. Cependant, la décroissance rapide ou la disparition de ces anticorps n'est pas un bon indicateur du suivi du RSG et de ce point de vue, les Ig A antigliadine pourraient être plus intéressants. Enfin, il n'y a pas de parallélisme strict entre le taux des anticorps et la repousse villositaire. Après normalisation, les sérologies peuvent être utilisées comme un indicateur de la poursuite d'un RSG.[36]

c. Evolution histologique

L'amélioration histologique est quant à elle plus lente et peut rester incomplète, en particulier chez l'adulte. [36]

L'atrophie villositaire se répare de bas en haut en 6 mois à un 1 an, et de façon incomplète dans 50% des cas. En cas de rechute patente, les lésions de la lamina propria et des entérocytes sont les premières à réapparaître (en quelques heures à quelques jours), l'AV pouvant n'apparaître qu'après plusieurs mois :

l'hyperlymphocytose intra-épithéliale CD3 TCR α/β réapparaît lors des phases actives de la maladie.[38]

2. Evolution défavorable et complications

2-1. Sprue réfractaire :

a. La résistance vraie ou sprue réfractaire

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 tomodensitométrie abdominale, un PET-scan. L'entéroscopie poussée et la vidéocapsule peuvent compléter ses examens. Si cette recherche est négative, et, à fortiori, s'il existe une jéjuno-iléite ulcérée, il faut, pour classer la sprue réfractaire, analyser les LIE par immuno-marquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du T-Cell Receptor (TCR).[121]

- *La sprue réfractaire de type I :*

Les lésions histologiques de la sprue réfractaire de type 1 sont similaires à celles de la MC active, mais ne régressent pas sous un régime sans gluten bien suivi d'au

moins 12 mois. Elles associent une atrophie villositaire de degré variable, partielle à totale, une inflammation du chorion et une augmentation des LIE de phénotype normal, CD3+ CD8+. Il n'y a pas de prolifération clonale.[122]

Le pronostic de la sprue réfractaire de type I est meilleur que celui de la sprue réfractaire de type II avec un risque faible de lymphome invasif et un taux de survie à 5 ans de 93%.[88]

- *La sprue réfractaire de type II :*

La sprue réfractaire de type 2 correspond à un lymphome T intraépithélial pouvant se compliquer dans près de 40 % des cas d'un lymphome invasif.

Néanmoins, son aspect morphologique est le même que celui d'une MC classique ou d'une sprue réfractaire de type 1. Seul le phénotype des LIE et une étude de clonalité permettent de les distinguer des 2 autres entités. Le phénotype anormal des LIE se manifeste par une perte du récepteur T (TCR-), du CD8 et du CD3 de surface (sCD3ε), avec conservation de la partie intracytoplasmique du CD3 (iCD3ε+). Ce phénotype aberrant est détectable en immunohistochimie sur coupe en paraffine avec perte d'expression du CD8 pour au moins la moitié.

des LIE exprimant le iCD3 (CD3 intracytoplasmique).Le nombre de LIE CD4 reste faible ou nul.[122]

Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif et un taux de survie de 44% à cinq ans.[88]

b. La sprue pseudo-réfractaire

Souvent secondaire après une réponse initiale parfois spectaculaire au RSG, est induite par des écarts, quelquefois involontaires mais plus souvent inavoués. Pendant toute une longue première phase de réversibilité complète, la sprue pseudo-réfractaire n'a pas les critères immunohistochimiques de la sprue réfractaire vraie; par

contre, avec la pérennisation des écarts, elle peut évoluer vers une vraie sprue réfractaire avec ses mêmes critères immunohistochimiques (présence d'un contingent fonctionnellement anormal de cellules T intra-épithéliales), ses complications (lymphome T avéré, jéjuno-iléite ulcéreuse, sprue collagène, cavitation ganglionnaire mésentérique) et son issue souvent fatale.[116]

Dans l'étude de Benkirane[16], seuls 50% des patients ont suivi un RSG strict à long terme. Cela a été expliqué par le caractère contraignant de ce régime et par le surcoût des produits de substitution.

⇒ Dans l'étude de Qari [94], 75% ont bien répondu au RSG, les mêmes résultats ont été constatés dans l'étude de Akbar (69,3%) [123], avec une meilleure réponse chez la population arabe par rapport à la population occidentale, expliquée par les habitudes alimentaire arabes.

⇒ Dans la série de Ait Ouzdi[92], 82,97% des cas ont bien suivi le RSG à court terme et seuls 60% l'ont bien suivi à long terme.

⇒ Dans notre série, une bonne évolution à court terme a été observée chez 71 patients, soit 92,2%,

- Une mauvaise évolution chez deux patients (2,60%), jugée sur la persistance des signes cliniques constatés à l'admission. Cela était secondaire à une mauvaise observance.
- Un cas de lymphome B compliquant une maladie cœliaque diagnostiqués simultanément chez un patient, et qui a été adressé en médecine interne pour chimiothérapie (1,30%)
- Deux patients perdus de vue
- Une patiente décédée par une hépatite aigue grave idiopathique

A long terme :

2 patients décédés suite à :

- un choc hémorragique secondaire à un ulcère de Dieulafoy chez un seul patient
- un choc septique sur infection du liquide d'ascite chez une patiente suivie pour cholangite biliaire primitive associée à une maladie cœliaque

2-2. La duodéno-jéjunite ulcéreuse (Figure 26)

La duodéno-jéjunite ulcéreuse, exceptionnelle, est aussi un mode évolutif possible de la maladie cœliaque ; elle est retrouvée chez 28 à 67 % des patients ayant une sprue réfractaire respectivement de type I ou de type II.

Les biopsies ou les pièces de résection montrent un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique dépourvu de grandes cellules T. Si la jéjunite ulcéreuse complique une sprue réfractaire de type II, ou si elle y est associée, la même population monoclonale T est détectée.[122]

Elle peut se compliquer d'une sténose, d'une perforation et/ou d'un lymphome T invasif.[31]

Dans notre série, aucun cas n'a été retrouvé.



Figure 26 : Image suggérant une maladie cœliaque compliquée d'une jéjunite ulcéreuse au cours d'une vidéo-capsule [124]

2-3. Complications malignes

La prévalence des lésions malignes au cours de la MCA non traitée est d'environ 10 %. La mortalité d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale. Les critères associés à ce sur-risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non-observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption [30]. Le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue mais il existe d'autres néoplasies viscérales associées à la MCA. [31]

Ces néoplasies sont par ordre de fréquence 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 (*Figure 27*), le cancer colique (SIR 1,5) et l'adénocarcinome du pancréas (SIR 2,7). En revanche, le risque du cancer du sein est diminué (SIR 0,3).[88]

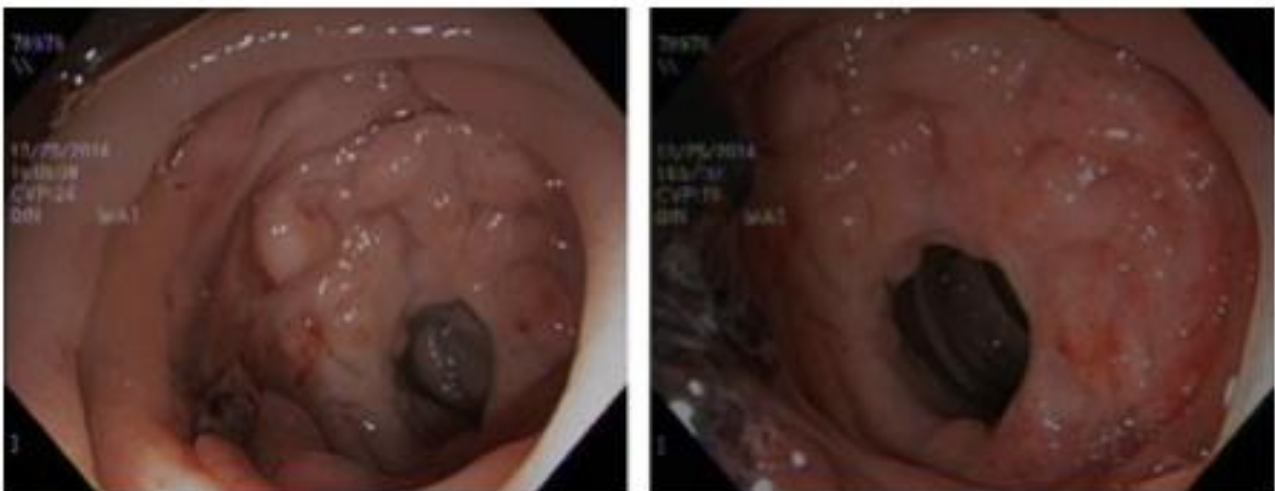


Figure 27 :Adénocarcinome du grêle [29]

⇒ Dans notre série, un cas de lymphome B a été diagnostiqué chez un jeune de 27 ans simultanément que le diagnostic de la maladie cœliaque. L'entéroscopie haute avait mis en évidence un aspect crénelé de la muqueuse duodénale et la

présence au niveau du jéjunum proximale (40 cm environ au delà de l'angle de Treitz) d'un processus ulcéro-bourgeonnant sténosant mais franchissable avec atteinte multi-segmentaire étendue sur environ 20 cm avec des caillots adhérent. L'étude histologique est revenu en faveur d'un lymphome B. (Figure28)

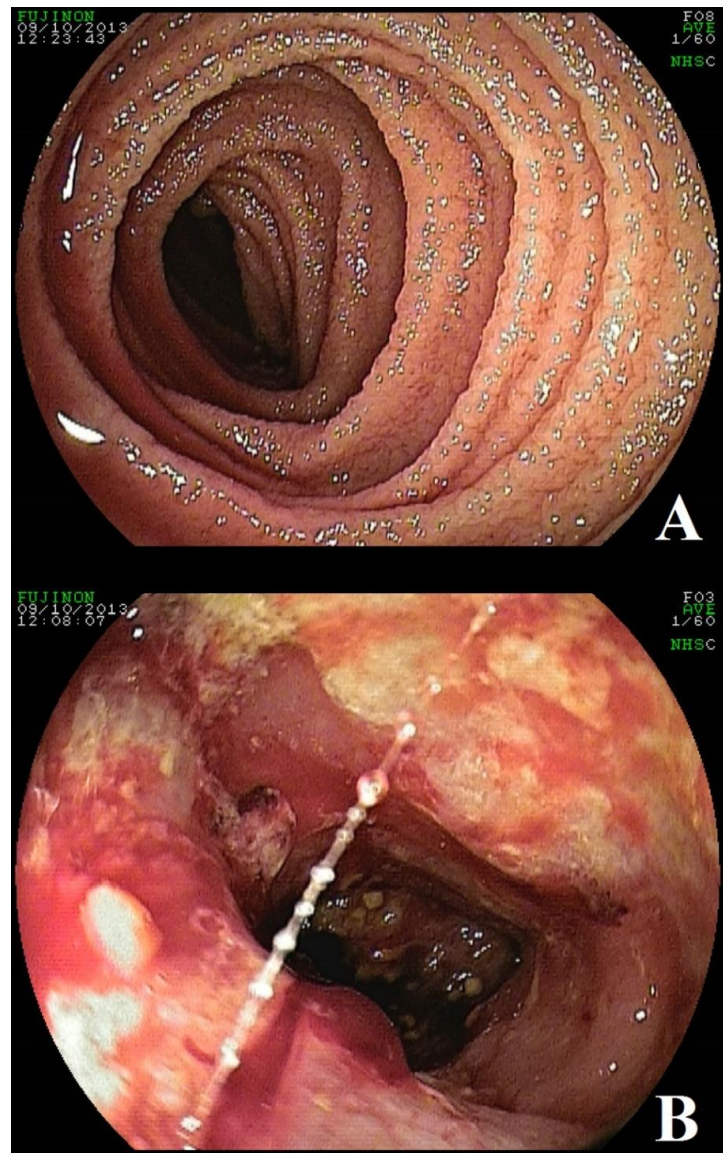


Figure 28 : *Entéroscopie haute mettant en évidence : (A) un aspect crénelé de la muqueuse duodénale et (B) processus ulcéro-bourgeonnant sténosant mais franchissable avec atteinte multi-segmentaire étendue sur environ 20 cm avec des caillots adhérent évoquant un lymphome du grêle (Image prise au court d'une entéroscopie haute réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès)*

2-4. Hyposplénisme :

La MC expliquerait 70% de l'ensemble des cas d'hyposplénisme (anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate). Les signes de celui-ci, lorsqu'ils sont recherchés sur un frottis sanguin (Corps de Howell-Jolly surtout, mais aussi acanthocytoses, plaquettes géantes et/ou cellules-cible, hyperplaquettose) sont décelés dans 30 à 35 % des cas de MCA ; inversement, la découverte d'un tel aspect sur un frottis sanguin doit faire systématiquement rechercher une MCA.

L'Hyposplénisme, cause d'infections graves (notamment pneumococquiques) parfois fulminantes, est significativement associé à la présence d'autoanticorps de la MC (59% des cas). Comme les auto-anticorps, il peut régresser sous RSG.[38]

⇒ Dans notre série, le frottis sanguin n'étant pas réalisé de routine chez nos patients, l'hyposplénisme n'a donc pas été recherché.

2-5. Cavitation ganglionnaire mésentérique (Figure 29)

Le syndrome de CGM est constitué par l'association de masses ganglionnaires mésentériques excavées, d'une atrophie villositaire du grêle et d'un hyposplénisme.[125]

L'âge moyen d'apparition est de quarante ans, les femmes sont atteintes deux fois plus fréquemment que les hommes. Les circonstances de découverte sont essentiellement des douleurs abdominales, une perte de poids, une occlusion digestive ou un syndrome de masse abdominal. Paradoxalement, la diarrhée ne semble pas être un point d'appel fréquent.[33]

⇒ Dans notre série, aucun cas de cavitation ganglionnaire mésentérique n'a été retrouvé.

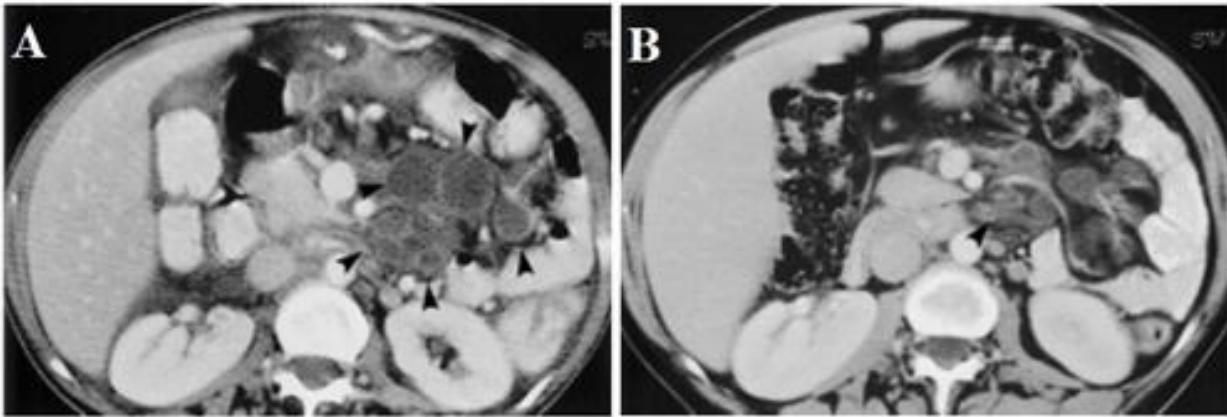


Figure 29: *TDM abdominale avec injection de produit de contraste : (A) Nodules kystiques du mésentère (têtes de flèches) correspondant à des excavations ganglionnaires (B) :Contrôle après 1 mois de RSG : très nette régression en nombre et en taille des nodules (têtes de flèches, qui sont d'allure moins kystique [126]*

X. Qualité de vie des patients atteints de maladie cœliaque

Plusieurs études ont rapporté une baisse des scores de la qualité de vie des patients cœliaques comparés à ceux de la population générale.

Quelques études ont montré une amélioration de la qualité de vie avec le RSG chez les patients symptomatiques ou non, d'autres ont montré que le bénéfice n'est palpable que chez les patients ayant une maladie symptomatique.

Une méta-analyse récente a suggéré que la dépression, mais pas l'anxiété, est plus commune chez les patients adultes atteints de MC.[24]

⇒ Dans notre série, 3,90% de nos patients avaient une dépression.

-La figure 30 résume les différentes modalités évolutives de la maladie cœliaque.

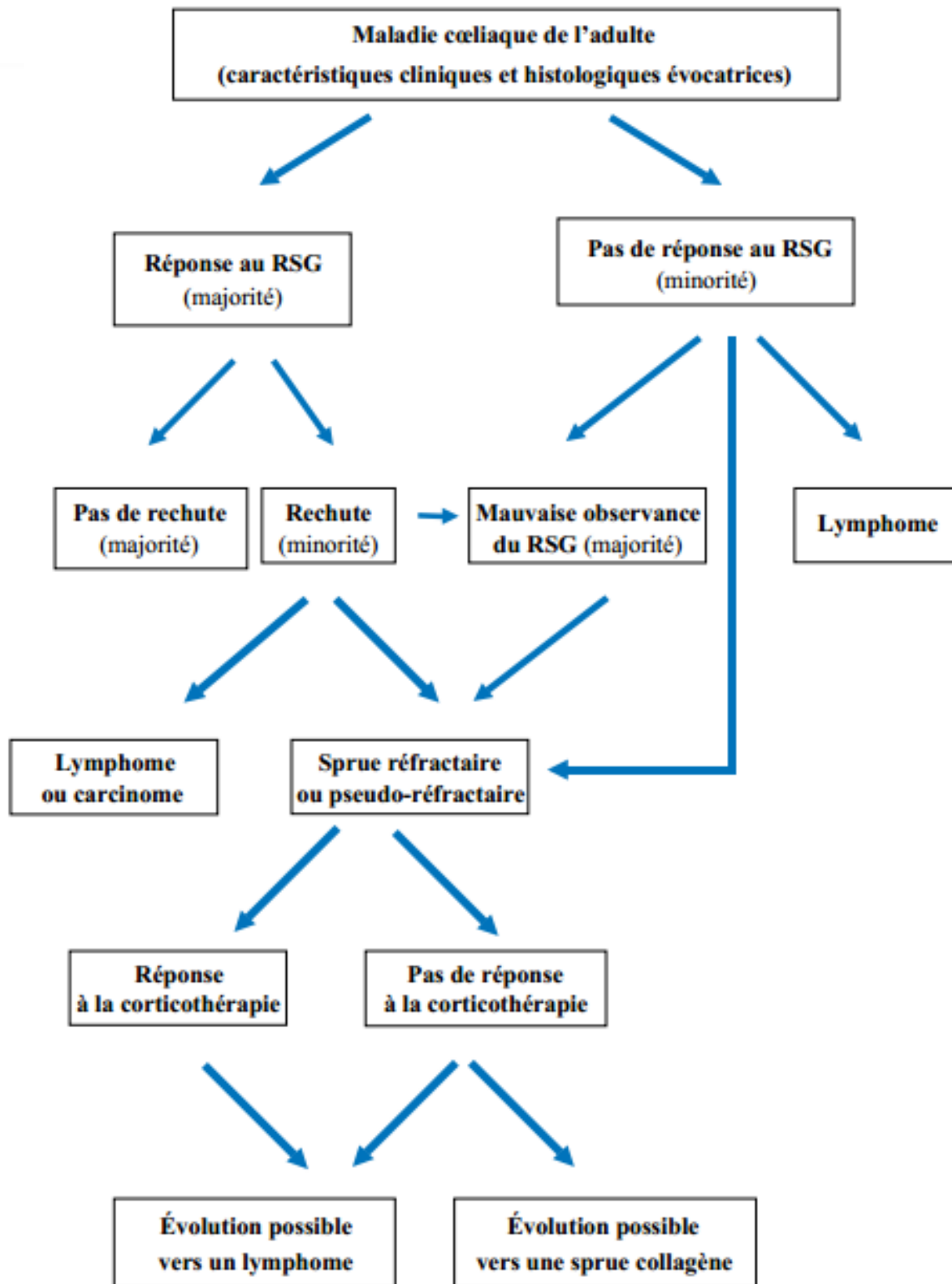


Figure 30 : Différentes modalités évolutives de la maladie cœliaque après institution d'un RSG[38]

XI. Pronostic

L'espérance de vie des maladies cœliaques non compliquées avoisine celle de la population générale alors que le pronostic de la MC résistante est surtout lié à celui de ses complications et, en particulier, de la sprue réfractaire clonale et du lymphome T intestinal.

Le pronostic des sprues réfractaires de type I avoisine celui de la MC non compliquée alors que celui des types II est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans 50 % et un taux de survie à 5 ans de 50%.[127]

CONCLUSION

La MCA est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés.

Notre étude rétrospective concernant 77 patients suivies dans notre formation pour une maladie cœliaque, nous a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de cette pathologie dans notre contexte :

- C'est une pathologie qui survient chez l'adulte jeune, avec une nette prédominance féminine.
- Les circonstances de découverte peuvent être classiques ou atypiques (frustes ou extradigestives) rendant le diagnostic difficile ou le faisant méconnaître pendant plusieurs années. Le délai de diagnostic est souvent long.
- La forme clinique classique est la plus rencontrée. Elle est dominée par sa symptomatologie digestive riche.
- La principale cause de rechute est la mauvaise observance du régime sans gluten.

Il est à présent clairement établi que le diagnostic de la MCA doit être évoqué devant des tableaux cliniques frustes ou extradigestifs; à type de dyspepsie , d'une carence en fer, en folate ou en vitamine B12, d'une augmentation inexplicée des transaminases, d'une ostéoporose, d'une infertilité et devant certaines manifestations neuropsychiques.

La maladie doit être également recherchée dans des populations dites à risques, à savoir les patients atteints de diabète insulino-dépendant, de thyroïdites auto-immunes, d'hépatopathie auto-immune, chez les sujets présentant un déficit en IgA et chez les apparentés de premier degré des malades cœliaques.

Bien que le diagnostic définitif repose toujours sur la mise en évidence des signes histologiques caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, nous disposons aujourd'hui d'outils sérologiques permettant de cibler au mieux les indications de la biopsie.

Le traitement repose sur l'exclusion stricte et définitive du gluten, qui, en attendant des nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement en développement, est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la MC.

RESUMES

RESUME

Introduction :

La maladie cœliaque est définie comme une entéropathie chronique à médiation immunitaire, provoquée par l'exposition au gluten alimentaire chez les personnes génétiquement prédisposées.

Elle touche environ 1% de la population dans de nombreuses régions du monde.

Le seul traitement est un régime sans gluten strict à vie. Bien que certains symptômes soient manifestes et faciles à reconnaître, d'autres peuvent être subtiles ou ne se manifester que par des complications à long terme d'une maladie non traitée.

Objectif :

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le profil épidémiologique, clinique, diagnostique, thérapeutique et évolutif de la MCA.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une période de sept ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2017 et intéressant 77 malades cœliaques adultes suivis au service d'hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès.

Résultats :

La moyenne d'âge de diagnostic était de 31,9 ans. Une prédominance féminine de 72,4% était observée. Le retard diagnostique était de 5.4 ans en moyenne. Le tableau clinique était dominé par la forme dite classique où la diarrhée chronique constituait le maître symptôme et ce dans 78,72% des cas, suivie des douleurs et du ballonnement abdominales et de l'amaigrissement qui étaient notés dans 75% des cas. Les manifestations extradiigestives étaient dominées par les douleurs ostéoarticulaires.

Les anomalies biologiques étaient dominées par l'anémie dans 75,32% des cas. Les tests sérologiques étaient réalisés chez 87,02% de nos malades. L'aspect

endoscopique le plus observé était l'aspect crénelé de la muqueuse duodénale dans 61% des cas suivi de la raréfaction des plis duodénaux observée dans 46,8%. La lésion histologique muqueuse prédominante était l'atrophie villositaire totale qui était objectivée dans 54,5% des cas. Le diagnostic positif était retenu sur les données cliniques, biologiques et histologiques.

L'évolution sous régime sans gluten était favorable dans 92,2%.

Conclusion :

Le diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte se fait de plus en plus. Elle touche plus le sujet jeune, de sexe féminin. Elle a été révélée par un tableau « classique » dans la majorité des cas. Plusieurs anomalies biologiques liées à la malabsorption ont été observées. L'évolution sous RSG était favorable.

ABSTRACT

Introduction

Celiac disease is a chronic immune-mediated enteropathy, caused by gluten exposure in genetically susceptible individuals.

It affects about 1% of the population in many parts of the world.

The only treatment is a strict gluten-free diet for life. Although some symptoms are obvious and easy to recognize, others may be subtle or manifest as long-term complications of untreated disease.

Goal:

The objective of this work is to update the epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and evolutionary profile of celiac disease in adults.

Material and methods:

This is a descriptive retrospective study spread over a period of seven years from January 2011 to December 2017 and involving 77 adult celiac patients followed in the hepato-gastroenterology department of Hassan II University Hospital in Fez.

Results:

The average diagnosis age was 31.9 years old. A female predominance was observed in 72.4%.

The diagnostic delay was 5.4 years on average. The clinical picture was dominated by the so-called classical form in which chronic diarrhea was the main symptom and this in 78.72% of cases, followed by abdominal pain, bloating and weight loss which were noted in 75% of cases. Extradigestive manifestations were dominated by osteoarticular pain.

Biological abnormalities were dominated by anemia in 75.32% of cases. 87.02% of our patients had received serological tests. The most observed endoscopic appearance was the crenate appearance of the duodenal mucosa in 61% of cases followed by the rarefaction of duodenal folds observed in 46.8%. The predominant

mucosal histological lesion was total villous atrophy, which was objectified in 54.50% of cases. The positive diagnosis was based on clinical, biological and histological data.

The evolution under gluten-free diet was favorable in 92.2%.

Conclusion:

Celiac disease is an autoimmune disease induced by gluten in genetically predisposed individuals. It is a chronic inflammatory condition with good prognosis and that heals by the exclusion of foods containing gluten from the diet. The main risk in case of non-adherence to the diet is digestive lymphoma.

ملخص

مقدمة:

الداء الزلافي هو مرض مناعي ذاتي مكتسب يصيب الأمعاء الدقيقة لدى الأشخاص ذوي العرصة والذين يتمتعون بقابلية جينية للإصابة ب.

يصيب حوالي 1 ٪ من السكان في أجزاء كثيرة من العالم.

العلاج الوحيد هو اتباع نظام غذائي صارم خال من الغلوتين مدى الحياة. على الرغم من أن بعض الأعراض واضحة ويسهل التعرف عليها ، إلا أن الأعراض الأخرى قد تكون خفية أو تظهر كمضاعفات طويلة الأجل لمرض غير معالج.

الهدف:

الهدف من هذا العمل هو تحديث الملف الوبائي والسرييري والتشخيصي والعلاجي والتطوري لداء الزلافي.

المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي امتدت على مدى فترة سبع سنوات من يناير 2011 إلى ديسمبر 2017 والتي شملت 77 مريضاً مصاب بداء الزلافي متابع في قسم أمراض الجهاز الهضمي المستشفى الجامعي الحسن الثاني في فاس.

النتائج:

كان متوسط العمر 31.9 سنة. وقد لوحظ وجود غلبة الإناث بقدر 72.4 ٪. وكان التأخير التشخيصي 5.4 سنوات في المتوسط. سيطر على الصورة السريرية ما يسمى بالشكل الكلاسيكي الذي كان فيه الإسهال المزمن هو العرض الرئيسي وهذا في 78.72 ٪ من الحالات ، تليها آلام البطن والانتفاخ وفقدان الوزن التي لوحظت في 75 ٪ من الحالات. هيمنت على الأعراض الأخرى آلام المفاصل.

سيطر فقر الدم على التغيرات البيولوجية وذلك في 70 ٪ من الحالات. 87.02 ٪ من مرضانا استفادوا من الاختبارات المصلية. كان المظهر الأكثر مشاهدة خلال الفحص بالمنظار هو الشكل المتدرج للغشاء المخاطي وذلك في 61 ٪ من الحالات تليها ندرة طيات الاثني عشر التي لوحظت في 46.8 ٪. كانت الأفة النسيجية السائدة في الغشاء المخاطي هي ضمور الزغب الكلي ، والتي تم تجسيدها في 54.50 ٪ من الحالات. واستند التشخيص الإيجابي على البيانات السرييرية والبيولوجية والنسجية. كان التطور في ظل حمية دون غلوتين جيد في 92.2 ٪.

الخلاصة:

الداء الزلافي هو مرض مناعي ذاتي يسببه الغلوتين لدى الأفراد المعرضين وراثياً. إنها حالة التهابية مزمنة تتحسن بشكل جيد مع تشخيص جيد وعلاج يستند على استبعاد الأطعمة التي تحتوي على الغلوتين من النظام الغذائي. الخطر الرئيسي في حالة عدم الالتزام بالنظام الغذائي هو سرطان الغدد اللمفاوية في الجهاز الهضمي.

ANNEXE

❖ Régime sans gluten (Annexe)

المركز الاستشفائي الجامعي
الحسن الثاني



مصحة الجهاز الهضمي

<u>ماكولات</u>	<u>جانزة او مسموح تناولها</u>	<u>غير مسموح بها</u>
حليب و مشتقاته	<ul style="list-style-type: none"> - حليب طري - مسحوق الحليب - حليب مركز - ياغورة او لبن رائب طبيعي - جبن ابيض طبيعي - عصير الفواكه بالحليب منزلي 	<ul style="list-style-type: none"> - حليب بنكهة - ياغورة بالفواكه - عصير الفواكه بالحليب مصنع - جبن مصنع : •كامنريك • جبن أحمر - جبن القطع : البقرة الضاحكة, كيري,
اللحوم	<ul style="list-style-type: none"> - جميع اللحوم الطرية - لحم مفروم او كفتة طرية 	<ul style="list-style-type: none"> - جميع اللحوم المطهية و التجارية • لحم الخنزير, مرجاز او نقانق: السوسيس, كاشير, - جميع اللحوم المصبرة: مرتدیل, ...
البيض	<ul style="list-style-type: none"> - مسموح به 	
المواد البحرية	<ul style="list-style-type: none"> - جميع الاسماك الطرية - بيض السمك - جميع فواكه البحر: القشريات و الرخويات الطرية 	<ul style="list-style-type: none"> - الاسماك المصبرة : السردین, التون... - الاسماك المقلية بالطحين - الرخويات التجارية
الحبوب	<ul style="list-style-type: none"> - الصوجا ودقيق الصوجا - الذرة ومشتقاتها ميزينا - الارز و مشتقاته 	<ul style="list-style-type: none"> - القمح و مشتقاته: الفورص, خبز الزرع: القمح الصلب, الخبز بالنخالة, الخبز الكامل, الكسكس, سلو, الزمينة, الملاوي, بغرير, الرغيف, البسكوت, - الشعير و مشتقاته - الشيلم و مشتقاته
الخضر	<ul style="list-style-type: none"> - جميع الخضر الطرية - جميع الخضر الجافة: الحمص, الجلبان, البیسارة, الفاصوليا, الفول, 	<ul style="list-style-type: none"> - جميع الخضر المصبرة و المعلبة الجلبان, الذرة..... - الشربة المعلبة : كنور, ماجي, ادیال, لحريرة.....

<u>غير مسموح بها</u>	<u>جانزة او مسموح تناولها</u>	<u>ماكولات</u>
<ul style="list-style-type: none"> - التين الجاف التجاري: الشريحة - الفواكه الجافة الدسمة: المشماش المجفف, البرقوق, ... - الزيتون المعلب 	<ul style="list-style-type: none"> - جميع الفواكه الطرية - جميع الفواكه الجافة: بالمنزل بدون دقيق - الفواكه الجافة الدسمة: المكسرات : اللوز, القرقاع, البندق, الفستق.... 	الفواكه
<ul style="list-style-type: none"> - السكر المطحون, سكر فاني - الزا, - كاوبيل: Nesquik, - نوغا و الحلوى الدراجي - شكلاط, المسكة - جميع انواع الحلويات التي تباع في المخبزة 	<ul style="list-style-type: none"> - السكر الابيض : فركتور, عسل, مربى منزل - كاكاو خالص أو حر - كرميل سائل 	المواد السكرية
<ul style="list-style-type: none"> - مواد دسمة مخففة - كحول المائدة التجاري: الخل - مرق تجاري: صوص 	<ul style="list-style-type: none"> - زبدة, مارجرين - القشدة الطرية - زيت المائدة عادية - زيت الزيتون 	المواد الدسمة
<ul style="list-style-type: none"> - مسحوق المشروبات - جميع المشروبات الكحولية 	<ul style="list-style-type: none"> - ماء عادي - ماء معدني او غازي - مشروب غازي: ليموناد - شاي, قهوة - عصير الفواكه - شراب الفواكه 	المشروبات
<ul style="list-style-type: none"> - توابل و مرق تجاري - خيار مخلل, ميونيز, موطارد, توابل تجارية على شكل حبوب - بعض الا دوية على شكل مساحق او اقراص : من الضروري استشارة الطبيب المعالج 	<ul style="list-style-type: none"> - اعشاب دقيقة - توابل مطحونة بالمنزل - ملح الجلوطمط 	اخرى

اضافة :

- ازالة جميع المواد و الماكولات التي تحتوي على القمح و مشتقاته, على الشعير, الشيلم و الخرطل
- ❖ - من الضروري غسل اواني المطبخ جيدا قبل الا استعمال و التخلص من جميع الشوائب العالقة

BIBLIOGRAPHIE

- [1]–M. S. Losowsky, « A History of Coeliac Disease », *Dig. Dis.*, vol. 26, n° 2, p. 112–120, 2008.
- [2]–J. S. Trier, « Celiac sprue », *N. Engl. J. Med.*, vol. 325, n° 24, p. 1709–1719, déc. 1991.
- [3]–E. M. Nilsen « Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease ». *Gastroenterology*. 1998 Sep;115(3):551–63
- [4]–B. M. Mohamed *et al.*, « Increased protein expression of matrix metalloproteinases –1, –3, and –9 and TIMP–1 in patients with gluten–sensitive enteropathy », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 51, n° 10, p. 1862–1868, oct. 2006.
- [5]–B. Meresse *et al.*, « Coordinated induction by IL15 of a TCR–independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine–activated killer cells in celiac disease », *Immunity*, vol. 21, n° 3, p. 357–366, sept. 2004.
- [6]–L. M. Sollid et E. Thorsby, « HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis », *Gastroenterology*, vol. 105, n° 3, p. 910–922, sept. 1993.
- [7]–L. Greco *et al.*, « Genome search in celiac disease », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 62, n° 3, p. 669–675, mars 1998.
- [8]–A. Ivarsson, O. Hernell, H. Stenlund, et L. A. Persson, « Breast–feeding protects against celiac disease », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 75, n° 5, p. 914–921, mai 2002.
- [9]–L. C. Stene *et al.*, « Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, n° 10, p. 2333–2340, oct. 2006.
- [10]–P. H. Green , C. Cellier, « Celiac disease », *N. Engl. J. Med.*, 25;357(17):1731–43, oct 2007

- [11]–« NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease », *NIH Consens. State Sci. Statements*, vol. 21, n° 1, p. 1–23, juin 2004.
- [12]–L. Gandolfi et al., « Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil », *Am J Gastroenterol*; 95(3):689–92, mar 2000
- [13]–J. C. Gomez *et al.*, « Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, n° 9, p. 2700–2704, sept. 2001.
- [14]–U. Volta *et al.*, « High Prevalence of Celiac Disease in Italian General Population », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, n° 7, p. 7, 2001.
- [15]–C. Cellier, « Le syndrome de l'intestin irritable est-il en fait une maladie cœliaque latente ? », *Gastroenterol Clin Biol*;26:341–342, 2002.
- [16] –O. Benkirane « La maladie cœliaque de l'adulte : Etude rétrospective à propos de 22 cas » Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse de médecine N° 67; année 2007.
- [17]–G. Malamut et C. Cellier, « Maladie cœliaque de l'adulte », *La revue de médecine interne*
Vol 31, n°6:428–433, juin 2010.
- [18]–N. Gujral, « Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment », *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, n° 42, p. 6036, 2012.
- [19]–S. D. Rampertab, N. Pooran, P. Brar, P. Singh, et P. H. R. Green, « Trends in the Presentation of Celiac Disease », *Am. J. Med.*, vol. 119, n° 4, p. 355.e9–355.e14, avr. 2006.
- [20]–G. K. Makharia et al. « Celiac disease: variations of presentations in adults », *Indian J Gastroenterol.*; 26(4):162–6, Jul–Aug 2007.
- [21]–A. Fernández, L. González, et J. de la Fuente, « Coeliac disease: clinical features in adult populations », *Rev. Esp. Enfermedades Dig.*, vol. 102, n° 8, août 2010.

- [22]–P. H. R. Green et D. J. McMahon, « Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA: Results of a National Survey », vol. 96, n° 1, p. 6, 2001.
- [23]–M. Abouelarais « La maladie cœliaque de l'adulte : à propos de 47 cas » Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse de médecine N° 42; année 2009.
- [24]–J. F. Ludvigsson *et al.*, « Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology », *Gut*, vol. 63, n° 8, p. 1210–1228, août 2014.
- [25]–K. Kaukinen *et al.*, « Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure », *Gastroenterology*, vol. 122, n° 4, p. 881–888, avr. 2002.
- [26]–R. L. Chin et al. « Neurologic Complications of Celiac Disease », *Celiac Dis.*, vol. 5, n° 3, p. 9, 2004.
- [27]–J. F. Ludvigsson *et al.*, « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms », *Gut*, vol. 62, n° 1, p. 43–52, janv. 2013.
- [28]–A. Fasano et C. Catassi, « Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum », *Gastroenterology*, vol. 120, n° 3, p. 636–651, févr. 2001.
- [29]–S. Shannahan et D. A. Leffler, « Diagnosis and Updates in Celiac Disease », *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, vol. 27, n° 1, p. 79–92, janv. 2017.
- [30]–J. R. Glissen Brown et P. Singh, « Coeliac disease », *Paediatr. Int. Child Health*, p. 1–9, août 2018.
- [31]–S. Lepers, S. Couignoux, J.–F. Colombel, et S. Dubucquoi, « La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 1, p. 22–34, janv. 2004.

- [32]–D. Menecier et al., « Diarrhée aiguë révélatrice d'une maladie cœliaque », *Presse Médicale*, vol. 33, n° 8, p. 530–532, avr. 2004.
- [33]–F. Bahlouli *et al.*, « Cavitation ganglionnaire mésentérique révélatrice de maladie cœliaque chez l'adulte », *J Radiol*; 79 : 431–433, mai 1998.
- [34]–S. Mahadev *et al.*, « Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis », *Gastroenterology*, vol. 155, n° 2, p. 374–382.e1, août 2018.
- [35]–R. J. Pharrel et al., « Celiac sprue », *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 3 · January 17, 2002.
- [36]–I. Nion-Larmurier, J. Cosnes, « Maladie cœliaque », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, 508—517, mars 2009.
- [37]–P. H. R. Green, « The many faces of celiac disease: Clinical presentation of celiac disease in the adult population », *Gastroenterology*, vol. 128, n° 4, p. S74–S78, avr. 2005.
- [38]–K. Vahedi, Y. Bouhnik, et C. Matuchansky, « Maladie cœliaque de l'adulte », *Gastroenterol Clin Biol*;25:485–494, aout 2001.
- [39]–E. M. Tkoub, « Maladie coeliaque de l'adulte », *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, vol. 48, p. S27–S31, oct. 2008.
- [40]–R. Elsurer, G. Tatar, H. Simsek, Y. H. Balaban, M. Aydinli, et C. Sokmensuer, « Celiac Disease in the Turkish Population », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 50, n° 1, p. 136–142, janv. 2005.
- [41]–A. Ganji, A. Esmaielzadeh, M. A. Aghayee, L. Goshayeshi, et K. Ghaffarzadegan, « The Clinical Presentation of Celiac Disease: Experiences from Northeastern Iran », *Middle East J. Dig. Dis.*, p. 5, 2014.

- [42]–Z. Ait Ouzdi, « Profil immuno-sérologique de la maladie cœliaque : Expérience du CHU de Marrakech » Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse de médecine N° 36; année 2014.
- [43]–A. Lefebvre, « La maladie cœliaque: généralités, physiopathologie, mesures hygiéno-diététiques, réglementation des produits sans gluten et recherche thérapeutique », Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, année 2016.
- [44]–L. Abenavoli, « Cutaneous manifestations in celiac disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, n° 6, p. 843, 2006.
- [45]–D. Csuka *et al.*, « Association of celiac disease and hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. Screening patients with hereditary angioedema for celiac disease: is it worth the effort? », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 23, n° 3, p. 238–244, mars 2011.
- [46]–K. O. Bushara, « Neurologic presentation of celiac disease », *Gastroenterology*, vol. 128, n° 4, p. S92–S97, avr. 2005.
- [47]–H. J. Freeman, « Reproductive changes associated with celiac disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, n° 46, p. 5810, 2010.
- [48]–W. Holtmeier and W. F. Caspary « Coeliac disease » *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1.; mar 2016.
- [49]–P. de Saussure, F. Joly, et Y. Bouhnik, « Les autoanticorps dans la maladie cœliaque de l'adulte : quelle aide au diagnostic? », *Rev. Rhum.*, vol. 72, n° 7, p. 593–596, juill. 2005.
- [50]–A. C. Schyum et J. J. Rumessen, « Serological testing for celiac disease in adults », *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 1, n° 5, p. 319–325, oct. 2013.
- [51]–C. O'Farrelly *et al.*, « a Gliadin antibody levels: a serological test for coeliac disease », vol. 286, p. 4, 1983.

- [52]–M. Adriaanse et D. A. Leffler, « Serum Markers in the Clinical Management of Celiac Disease », *Dig. Dis.*, vol. 33, n° 2, p. 236–243, avr. 2015.
- [53]–T. P. Chorzelski et al., « IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 420, p. 325–334, 1983.
- [54]–W. Dieterich et al., « Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease », *Nat Med.*;3(7):797–801, Jul 1997.
- [55]–D. A. Leffler et D. Schuppan, « Update on Serologic Testing in Celiac Disease », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, n° 12, p. 2520–2524, déc. 2010.
- [56]–A. Rubio–Tapia, I. D. Hill, C. P. Kelly, A. H. Calderwood, et J. A. Murray, « ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, n° 5, p. 656–676, mai 2013.
- [57]–A. Kerfal, « Profil épidémiologique et prise en charge de la maladie cœliaque ». Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Thèse de médecine N° 95; année 2012.
- [58]–M. Kurien et al., « Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 75, n° 6, p. 1190–1196, juin 2012.
- [59]–S. K. Lee et P. H. . Green, « Endoscopy in celiac disease »:, *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 21, n° 5, p. 589–594, sept. 2005.
- [60]–W. Dickey, « Endoscopic Markers of Celiac Disease », *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*;3(10):546–51, oct 2006.
- [61]–A. S. Oxentenko et R. A. Dierkhising, « The Insensitivity of Endoscopic Markers in Celiac Disease », vol. 97, n° 4, p. 6, 2002.

- [62]–W. Dickey, « Disappointing Sensitivity of Endoscopic Markers for Villous Atrophy in a High-Risk Population: Implications for Celiac Disease Diagnosis during Routine Endoscopy », p. 3.
- [63]–A. D. Smith, I. Graham, et J. D. R. Rose, « A prospective endoscopic study of scalloped folds and grooves in the mucosa of the duodenum as signs of villous atrophy », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 47, n° 6, p. 461–465, juin 1998.
- [64]–M. Barret et al., « Évaluation endoscopique des patients atteints de maladie coeliaque », *Acta Endosc.*, vol. 44, n° 3, p. 82–88, mars 2014.
- [65]–A. Gasbarrini *et al.*, « Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the “immersion technique” in overt atrophic celiac disease », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 57, n° 3, p. 348–351, mars 2003.
- [66]–F. M. Stevens et C. F. McCarthy, « The endoscopic demonstration of celiac disease », *Endoscopy*, vol. 8, n° 4, p. 177–180, nov. 1976.
- [67]–S. Niveloni *et al.*, « Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 47, n° 3, p. 223–229, mars 1998.
- [68]–R. Singh *et al.*, « Narrow-band imaging in the evaluation of villous morphology: a feasibility study assessing a simplified classification and observer agreement », *Endoscopy*, vol. 42, n° 11, p. 889–894, nov. 2010.
- [69]–F. Valitutti *et al.*, « Narrow band imaging combined with water immersion technique in the diagnosis of celiac disease », *Dig. Liver Dis.*, vol. 46, n° 12, p. 1099–1102, déc. 2014.
- [70]–G. Cammarota *et al.*, « Optimal band imaging system: a new tool for enhancing the duodenal villous pattern in celiac disease », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 68, n° 2, p. 352–357, août 2008.

- [71]–R. Badreldin, P. Barrett, D. A. Wooff, J. Mansfield, et Y. Yiannakou, « How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in coeliac disease? », *Endoscopy*, vol. 37, n° 10, p. 994–998, oct. 2005.
- [72]–L. M. Siegel *et al.*, « Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 46, n° 3, p. 226–230, sept. 1997.
- [73]–G. Cammarota, P. Fedeli, et A. Gasbarrini, « Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease », *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, n° 1, p. 47–56, janv. 2009.
- [74]–E. Masci, « Pilot study on the correlation of optical coherence tomography with histology in celiac disease and normal subjects ». *J Gastroenterol Hepatol.*22(12):2256–60, Dec 2007.
- [75]–U. Günther *et al.*, « Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease », *Endoscopy*, vol. 42, n° 3, p. 197–202, mars 2010.
- [76]–N. Savas, S. Akbulut, U. Saritas, et T. Koseoglu, « Correlation of Clinical and Histopathological with Endoscopic Findings of Celiac Disease in the Turkish Population », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 52, n° 5, p. 1299–1303, avr. 2007.
- [77]–L. Piazzzi *et al.*, « Diagnostic value of endoscopic markers for celiac disease in adults: a multicentre prospective Italian study », *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, vol. 54, n° 4, p. 335–346, déc. 2008.
- [78]–T. K. Doudi et T. Djadel, « Maladie cœliaque symptomatique de l'adulte : à propos de 196 cas », <https://www.snfge.org/content/maladie-coeliaque-symptomatique-de-ladulte>.
- [79]–V. Verkarre et N. Brousse, « Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque », *Pathol. Biol.*, vol. 61, n° 2, p. e13–e19, avr. 2013.

- [80]–K. Rostami *et al.*, « ROC–king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation », *Gut*, vol. 66, n° 12, p. 2080–2086, déc. 2017.
- [81]–C. P. Kelly, J. C. Bai, E. Liu, et D. A. Leffler, « Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease », *Gastroenterology*, vol. 148, n° 6, p. 1175–1186, mai 2015.
- [82]–L. A. Harris, J. Y. Park, L. Voltaggio, et D. Lam–Himlin, « Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review », *Gastrointest. Endosc.*, vol. 76, n° 3, p. 625–640, sept. 2012.
- [83]–T. R. Halfdanarson, M. R. Litzow, et J. A. Murray, « Hematologic manifestations of celiac disease », vol. 109, n° 2, p. 11, 2007.
- [84]–R. Cavallaro *et al.*, « Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease »:, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, n° 2, p. 219–223, févr. 2004.
- [85]–L. I. F. Salazar et J. A. G. Adrados, « Diagnostic problems in adult celiac disease », *REV ESP ENFERM DIG*, p. 6.
- [86]–M. Zeriouh et al., « La prévalence de la carence en vitamine D dans la maladie cœliaque », <https://www.snfge.org/content/la-prevalence-de-la-carence-en-vitamine-d-dans-la-maladie-coeliaque>.
- [87]–F. Allali *et al.*, « High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 38, n° 6, p. 444–451, juin 2009.
- [88]–J. Cosnes et I. Nion–Larmurier, « Les complications de la maladie cœliaque », *Pathol. Biol.*, vol. 61, n° 2, p. e21–e26, avr. 2013.
- [89]–D. Meyer et E. Shane, « Osteoporosis in a North American Adult Population With Celiac Disease », vol. 96, n° 1, p. 8, 2001.

- [90]–P. Collin et al., « Coeliac disease--associated disorders and survival. », *Gut*, vol. 35, n° 9, p. 1215–1218, sept. 1994.
- [91]–S. L. Neuhausen *et al.*, « Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives », *J. Autoimmun.*, vol. 31, n° 2, p. 160–165, sept. 2008.
- [92]–Z. Ait Ouzdi, « Profil immuno-sérologique de la maladie cœliaque : Expérience du CHU de Marrakech » Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse de médecine N° 36; année 2014.
- [93]–M. Á. López Casado, P. Lorite, C. Ponce de León, T. Palomeque, et M. I. Torres, « Celiac Disease Autoimmunity », *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*, août 2018.
- [94]–F. A. Qari, « Clinical presentation of adult celiac disease in Western Saudi Arabia », *Saudi Med J*, Vol. 23 (12): 1514–1517, August 2002.
- [95]–M. Hakanen et al. « Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 46, n° 12, p. 2631–2635, déc. 2001.
- [96]–M. G. al et, « Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet », *Br J Dermatol.*;142(1):44–51, Jan 2000.
- [97]–C. Cardinali et al, « Is the search for serum antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase meaningful in psoriatic patients? Relationship between the pathogenesis of psoriasis and celiac disease», *Br J Dermatol.*;147(1):187–8, jul. 2002.
- [98]–P. Collin et T. Reunala, « Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 4, n° 1, p. 13–20, 2003.
- [99]–E. Lauret et L. Rodrigo, « Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions », *BioMed Res. Int.*, vol. 2013, p. 1–17, 2013.

- [100]–W. Dickey, S. A. McMillan, et M. E. Callender, « High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis », *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 25, n° 1, p. 328–329, juill. 1997.
- [101]–J. Kingham et D. Parker, « The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences », *Gut*, vol. 42, n° 1, p. 120–122, janv. 1998.
- [102]–A. Floreani *et al.*, « Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 34, n° 4, p. 258–261, avr. 2002.
- [103]–P. Vajro et al., « Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis ». *J Pediatr Gastroenterol Nutr*,56(6):663–70, Jun 2013.
- [104]–U. Volta et al., « Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders », *Am J Gastroenterol*;97(10):2609–13, oct 2002.
- [105]–D. Kocsis *et al.*, « Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre », *BMC Gastroenterol.*, vol. 15, n° 1, déc. 2015.
- [106]–A. Yang, Y. Chen, E. Scherl, A. I. Neugut, G. Bhagat, et P. H. R. Green, « Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 11, n° 6, p. 528–532, juin 2005.
- [107]–J. S. Leeds *et al.*, « Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 42, n° 10, p. 1214–1220, janv. 2007.

- [108]–R. Wolber, D. Owen, et H. Freeman, « Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue », *Hum. Pathol.*, vol. 21, n° 11, p. 1092–1096, nov. 1990.
- [109]–P. H. R. Green, J. Yang, J. Cheng, A. R. Lee, J. W. Harper, et G. Bhagat, « An association between microscopic colitis and celiac disease », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 7, n° 11, p. 1210–1216, nov. 2009.
- [110]–P. Szodoray et al., « Coeliac disease in Sjögren's syndrome—a study of 111 Hungarian patients ». *Rheumatol Int*;24(5):278–82, sep 2004.
- [111]–M. Fumery et al., « Syndrome de malabsorption » *EMC – Gastroentérologie* 2013;8(2):1–11 [Article 9–053–1–10]
- [112]–C. L. Jansson–Knodell, I. A. Hujoel, A. Rubio–Tapia, et J. A. Murray, « Not All That Flattens Villi Is Celiac Disease: A Review of Enteropathies », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 93, n° 4, p. 509–517, avr. 2018.
- [113]–F. Fenollar et al., « Tropheryma whipplei and Whipple's disease » *J Infect* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2014.05.008> .
- [114]–A. Ruskoné–Fourmestreaux, J.–C. Rambaud, « Maladie des chaînes alpha » *EMC – Gastroentérologie* [Article 9–088–A–12], oct 2009
- [115]–Mariaud de Serre NP, Verkarre V, Cellier C et al. « Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire », *Ann Pathol* 2001; 21: 319–333.
- [116]– Vahedi et al. « Maladie cœliaque de l'adulte », *Gastroenterol Clin Biol*;25:485–494, aout 2001
- [117]– M. Cegarra, « Le régime sans gluten difficulté du suivi » *Arch Pediatr* 2006; 13(6) 576–578.
- [118]–Ludvigsson et al. « Diagnosis and management of adult celiac disease », *Gut* 2014;63:1210–1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578

- [119]–I. Parzanese « Celiac disease: from pathophysiology to treatment », *World J Gastrointest Pathophysiol*, 15; 8(2): 27–38, may 2017
- [120]–D. Schuppan, Y. Junker, et D. Barisani, « Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies », *Gastroenterology*, vol. 137, n° 6, p. 1912–1933, déc. 2009.
- [121]–J. Cosnes et I. Nion–Larmurier, « Les complications de la maladie cœliaque ». *pathBio*, volume 61, n°2, pages e21–e26, mars 2011
- [122]–V. Verkarre et N. Brousse, « Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications », *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* • Vol. XV – n°6 – novembre–décembre 2012
- [123]–Akbar DH. « Celiac Disease: Pattern and Trend comparaison between Arab and Western Population » *Kuwait Med J* 2000; 32(4): 378–381.
- [124]–M. Lujan–Sanchis, « Role of capsule endoscopy in suspected celiac disease: A European multi–centre study», *World J Gastroenterol* 2017 January 28; 23(4): 703–711
- [125]–C. Matuchansky *et al.*, « Cavitation of mesenteric lymph nodes, splenic atrophy, and a flat small intestinal mucosa: Report of six cases », *Gastroenterology*, vol. 87, n° 3, p. 606-614, sept. 1984.
- [126]– R. Arotçarena, P. Hammel, B. Terris, A. Guth, P. Bernades, et P. Ruzniewski, « Régression sous régime sans gluten seul d'un syndrome de cavitation ganglionnaire mésentérique associé à une maladie cœliaque », *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:579–581