

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 97

MALADIE COELIAQUE ET FOIE
A PROPOS DE 70 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Amal BOULAICH

Née le 14 Août 1983 à Tanger

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Maladie coeliaque - Hypertransaminasémie cryptogénétique -
Hépatite auto-immune - Cirrhose biliaire primitive - RSG.

JURY

Mr. A. ESSAID EL FEYDI	PRESIDENT
Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
Mme. I. BENELBARHDADI	RAPPORTEUR
Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
Mme. R. AFIFI	
Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
Mme. L. OUAZZANI	
Professeur d'Hépatogastro-entérologie	
Mme. N. MAHASSINI	
Professeur d'Anatomie Pathologique	

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALD Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

49. Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 50. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 51. Pr. AOUNI Mohamed
- 52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 54. Pr. CHAD Bouziane
- 55. Pr. CHKOFF Rachid
- 56. Pr. KHARBACH Aïcha
- 57. Pr. MANSOURI Fatima
- 58. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 59. Pr. SEDRATI Omar*
- 60. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 62. Pr. ATMANI Mohamed*
- 63. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 68. Pr. BENSOUDA Yahia
- 69. Pr. BERRAHO Amina
- 70. Pr. BEZZAD Rachid
- 71. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 72. Pr. CHANA El Houssaine*
- 73. Pr. CHERRAH Yahia
- 74. Pr. CHOKAIRI Omar
- 75. Pr. FAJRI Ahmed*
- 76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 77. Pr. KHATTAB Mohamed
- 78. Pr. NEJMI Maati
- 79. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 81. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 82. Pr. AHALLAT Mohamed
- 83. Pr. BENOUDA Amina
- 84. Pr. BENSOUDA Adil
- 85. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 86. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 87. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 88. Pr. DAOUDI Rajae
- 89. Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

90. Pr. EL HADDOURY Mohamed
91. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
92. Pr. FELLAT Rokaya
93. Pr. GHAFIR Driss*
94. Pr. JIDDANE Mohamed
95. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
96. Pr. TAGHY Ahmed
97. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

98. Pr. AGNAOU Lahcen
99. Pr. AL BAROUDI Saad
100. Pr. BENCHERIFA Fatiha
101. Pr. BENJAAFAR Noureddine
102. Pr. BENJELLOUN Samir
103. Pr. BEN RAIS Nozha
104. Pr. CAOUI Malika
105. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
106. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
107. Pr. EL AOUDAD Rajae
108. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
109. Pr. EL HASSANI My Rachid
110. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
111. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
112. Pr. ERROUGANI Abdelkader
113. Pr. ESSAKALI Malika
114. Pr. ETTAYEBI Fouad
115. Pr. HADRI Larbi*
116. Pr. HASSAM Badredine
117. Pr. IFRINE Lahssan
118. Pr. JELTHI Ahmed
119. Pr. MAHFOUD Mustapha
120. Pr. MOUDENE Ahmed*
121. Pr. OULBACHA Said
122. Pr. RHRAB Brahim
123. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
124. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*
126. Pr. ABDELHAK M'barek
127. Pr. BELAIDI Halima
128. Pr. BRAHMI Rida Slimane
129. Pr. BENTAHILA Abdelali
130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
132. Pr. CHAMI Ilham
133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
134. Pr. EL ABBADI Najia

Anesthésie Réanimation

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Radiothérapie

Chirurgie Générale

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique

Immunologie

Traumato-Orthopédie

Radiologie

Médecine Interne

Chirurgie Cardio- Vasculaire

Chirurgie Générale

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Médecine Interne

Dermatologie

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

Traumatologie – Orthopédie

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Générale

Gynécologie –Obstétrique

Dermatologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Urologie

Chirurgie – Pédiatrique

Neurologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Gynécologie – Obstétrique

Traumatologie – Orthopédie

Radiologie

Ophtalmologie

Neurochirurgie

135. Pr. HANINE Ahmed*
136. Pr. JALIL Abdelouahed
137. Pr. LAKHDAR Amina
138. Pr. MOUANE Nezha

Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane
140. Pr. AMRAOUI Mohamed
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz
142. Pr. BARGACH Samir
143. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
144. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
145. Pr. CHAARI Jilali*
146. Pr. DIMOU M'barek*
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
148. Pr. EL MESNAOUI Abbes
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
150. Pr. FERHATI Driss
151. Pr. HASSOUNI Fadil
152. Pr. HDA Abdelhamid*
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
155. Pr. MANSOURI Aziz
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
157. Pr. RZIN Abdelkader*
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
166. Pr. GAOUZI Ahmed
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
170. Pr. MOULINE Soumaya
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
172. Pr. OUZEDDOUN Naima
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

174. Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
176. Pr. BEN AMAR Abdesselem
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis
178. Pr. BIROUK Nazha
179. Pr. BOULAICH Mohamed
180. Pr. CHAOUIR Souad*
181. Pr. DERRAZ Said
182. Pr. ERREIMI Naima
183. Pr. FELLAT Nadia
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
185. Pr. HAIMEUR Charki*
186. Pr. KANOUNI NAWAL
187. Pr. KOUTANI Abdellatif
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
190. Pr. NAZI M'barek*
191. Pr. OUAHABI Hamid*
192. Pr. SAFI Lahcen*
193. Pr. TAOUFIQ Jallal
194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
197. Pr. ALOUANE Mohammed*
198. Pr. BENOMAR ALI
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam
200. Pr. ER RIHANI Hassan
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima
202. Pr. KABBAJ Najat
203. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid*
205. Pr. KHATOURI ALI*
206. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed*
208. Pr. AIT OUMAR Hassan
209. Pr. BENCHERIF My Zahid
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
212. Pr. CHAOUI Zineb
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 215. Pr. EL FTOUH Mustapha
 216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 217. Pr. EL OTMANY Azzedine
 218. Pr. GHANNAM Rachid
 219. Pr. HAMMANI Lahcen
 220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 221. Pr. ISMAILI Hassane*
 222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 224. Pr. TACHINANTE Rajae
 225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida
Novembre 2000
 226. Pr. AIDI Saadia
 227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 228. Pr. AJANA Fatima Zohra
 229. Pr. BENAMR Said
 230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 231. Pr. CHERTI Mohammed
 232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 233. Pr. EL HASSANI Amine
 234. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 235. Pr. EL KHADER Khalid
 236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 238. Pr. HSSAIDA Rachid*
 239. Pr. LACHKAR Azzouz
 240. Pr. LAHLOU Abdou
 241. Pr. MAFTAH Mohamed*
 242. Pr. MAHASSINI Najat
 243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 244. Pr. NASSIH Mohamed*
 245. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil
 247. Pr. AOUAD Aicha
 248. Pr. BALKHI Hicham*
 249. Pr. BELMEKKI Mohammed
 250. Pr. BENABDELJIL Maria
 251. Pr. BENAMAR Loubna
 252. Pr. BENAMOR Jouda
 253. Pr. BENELBARHDADI Imane
 254. Pr. BENNANI Rajae

Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

 Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie

255. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
271. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
273. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
275. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
276. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
277. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
278. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
280. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
282. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
283. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
289. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
291. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

292. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
293. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
294. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
295. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
296. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie

297. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
298. Pr. BENBOUAZZA Karima
299. Pr. BENZEKRI Laila
300. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
301. Pr. BERNOUSSI Zakiya
302. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
303. Pr. CHOHO Abdelkrim *
304. Pr. CHKIRATE Bouchra
305. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
306. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
307. Pr. EL BARNOUSSI Leila
308. Pr. EL HAOURI Mohamed *
309. Pr. EL MANSARI Omar*
310. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
311. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
312. Pr. HADDOUR Leila
313. Pr. HAJJI Zakia
314. Pr. IKEN Ali
315. Pr. ISMAEL Farid
316. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
317. Pr. KRIOULE Yamina
318. Pr. LAGHMARI Mina
319. Pr. MABROUK Hfid*
320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
322. Pr. MOUSTAINE My Rachid
323. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
324. Pr. OUJILAL Abdelilah
325. Pr. RACHID Khalid *
326. Pr. RAISS Mohamed
327. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
328. Pr. RHOU Hakima
329. Pr. SIAH Samir *
330. Pr. THIMOU Amal
331. Pr. ZENTAR Aziz*
332. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

333. Pr. ABDELLAH El Hassan
334. Pr. AMRANI Mariam
335. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
336. Pr. BENKIRANE Ahmed*
337. Pr. BENRAMDANE Larbi*

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique

338. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 339. Pr. BOULAADAS Malik
 340. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 341. Pr. CHAGAR Belkacem*
 342. Pr. CHERRADI Nadia
 343. Pr. EL FENNI Jamal*
 344. Pr. EL HANCHI ZAKI
 345. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 346. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 347. Pr. HACHI Hafid
 348. Pr. JABOUIRIK Fatima
 349. Pr. KARMANE Abdelouahed
 350. Pr. KHABOUZE Samira
 351. Pr. KHARMAZ Mohamed
 352. Pr. LEZREK Mohammed*
 353. Pr. MOUGHIL Said
 354. Pr. NAOUMI Asmae*
 355. Pr. SAADI Nozha
 356. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 357. Pr. TARIB Abdelilah*
 358. Pr. TIJAMI Fouad
 359. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

360. Pr. ABBASSI Abdellah
 361. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 362. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 363. Pr. ALLALI Fadoua
 364. Pr. AMAR Yamama
 365. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 366. Pr. AZIZ Nouredine*
 367. Pr. BAHIRI Rachid
 368. Pr. BARKAT Amina
 369. Pr. BENHALIMA Hanane
 370. Pr. BENHARBIT Mohamed
 371. Pr. BENYASS Aatif
 372. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 373. Pr. BOUKLATA Salwa
 374. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 375. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 376. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 377. Pr. HAJJI Leila
 378. Pr. HESSISSEN Leila
 379. Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie

380. Pr. KARIM Abdelouahed
 381. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 382. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 383. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 384. Pr. NIAMANE Radouane*
 385. Pr. RAGALA Abdelhak
 386. Pr. SBIHI Souad
 387. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 388. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie

500. Pr. SIFAT Hassan *

501. Pr. HADADI Khalid *

502. Pr. ABIDI Khalid

503. Pr. MADANI Naoufel

504. Pr. TANANE Mansour *

505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Radiothérapie

Radiothérapie

Réanimation médicale

Réanimation médicale

Traumatologie orthopédie

Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes

Pr. AZENDOUR Hicham *

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. FATHI Khalid

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. EL OUENNASS Mostapha

Pr. ZOUHAIR Said*

Pr. L'kassimi Hachemi*

Pr. AKHADDAR Ali *

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Pr. AGADR Aomar *

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. MESKINI Toufik

Pr. KABIRI Meryem

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Pr. BASSOU Driss *

Pr. ALLALI Nazik

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. HASSIKOU Hasna *

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Biochimie

Cardiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Dermatologie

Gastro-entérologie

Gynécologie obstétrique

Hématologie biologique

Hématologie biologique

Hématologie clinique

Médecine interne

Médecine interne

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Neuro-chirurgie

Neurologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Radiologie

Radiologie

Radiologie

Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique
* <i>Enseignants Militaires</i>	



Dédicaces



A ma mère bien aimée

*Tu m'as toujours comblé avec ta tendresse et ton affection,
je ne pourrai jamais être assez juste pour témoigner
de tout ce que tu as fais pour moi.*

*Tu as toujours éclairé mon chemin par tes conseils
et directives en me guidant par ton savoir faire et savoir être.*

*Tu m'as inculqué dès mon jeune âge les valeurs nobles
et les bonnes manières et ce dans le respect des traditions.*

*Tu es pour moi le symbole de droiture, gentillesse, serviabilité,
persévérance et de loyauté.*

*Avec tout l'amour et le respect que je te dois, je te dédie non
seulement ce travail mais tout ce que je pourrai faire
de bien dans ma vie.*

*Puisse le Tout Puissant te donner santé, bonheur et longue vie
afin que je puisse te combler à mon tour.*

A mon cher père

*Autant de phrases et d'expression ne sauraient exprimer mes
sentiments, ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Ta présence m'a été d'une grande aide, tu as toujours été là pour moi
et à mes côtés dans tout moment de ma vie.*

Ce travail est le fruit de tes efforts et de tes sacrifices.

J'espère que je serais toujours à la hauteur de tes espérances.

Puisse dieu te prêter santé, longue vie et bonheur.

A toute ma belle famille :

Votre soutien m'a été d'une grande aide, je ne saurai exprimer ma reconnaissance et mon amour pour vous.

Je vous dédie mon travail comme preuve d'amour et de respect.

A mes amis et confrères :

Et spécialement Mariam, Jinane, Kawtar, Mouna, Zineb

Vous étiez et vous resterez toujours mes sœurs et non seulement mes amis.

Recevez ce travail en témoignage des bons souvenirs partagés et du respect et l'humour qui nous ont toujours lié.

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A toute l'équipe de Médecine C

Je suis très reconnaissante pour leur amour, leur aide et leur encouragement.



Remerciements



A mon Maitre et Président de thèse

Monsieur Le Professeur A. ESSAID EL FEYDY

Professeur de Gastro-entérologie

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de mon jury de thèse.

Vous m'avez accueillie avec bonté et gentillesse. durant ma formation, j'ai eu le privilège de bénéficier de la richesse de votre enseignement et de vos connaissances.

Votre sens professionnel et votre rigueur sont pour moi un exemple.

Veillez accepter, cher Maitre, l'assurance de mon estime de mon profond respect et de mon admiration.

A mon Maitre et Rapporteur de thèse

Madame Le Professeur I. BENELBARHDADI

Professeur de Gastro-entérologie

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de diriger ce travail.

Vous m'avez fait découvrir et apprécier la Gastro-entérologie, ce fut un plaisir d'apprendre cette discipline grâce à la clarté de votre raisonnement, grâce à vos qualités pédagogiques et grâce à votre disponibilité.

Votre compétence, votre modestie et vos qualités humaines demeurent à mes yeux exemplaires.

Vous n'avez jamais hésité à me réserver une large part de votre temps pour me diriger et me conseiller dans l'élaboration de ce travail. Ceci en toutes circonstances et toujours avec sympathie, sourire et bienveillance.

Je vous prie, chère Maitre, de recevoir mes remerciements renouvelés ainsi que l'assurance de ma très haute considération et grande estime.

A mon Maître et Juge de thèse
Madame Le Professeur R. AFIFI
Professeur de Gastro-entérologie

Vous me faites un immense plaisir en acceptant de juger ma thèse.

Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer ma gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères.

A mon Maitre et juge de thèse

Madame Le Professeur L. CHAHED OUZZANI

Professeur de Gastro-entérologie

Je suis heureuse de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être parmi ce respectable jury.

Votre spontanéité et votre gentillesse m'ont particulièrement marquées.

Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité, et j'en été très Touchée.

Qu'il me soit permis, chère Maitre, de vous exprimer toute ma gratitude et profonde admiration.

A mon Maitre et juge de thèse
Madame le Professeur N. MAHASSINI
Professeur d'Anatomie pathologique

Je vous remercie pour la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger cette thèse.

C'est un grand honneur pour moi.

Votre sourire et votre disponibilité m'ont beaucoup touchée.

Soyez assurée de ma respectueuse gratitude.

Liste des abréviations

AV	:	atrophie villositaire
AAE	:	anticorps anti-endomysium
AAN	:	anticorps antimitochondries
AAML	:	anticorps anti-muscles lisses
ATG	:	anticorps antitransglutaminase
AAG	:	anticorps antigliadine
CBP	:	cirrhose biliaire primitive
CSP	:	cholangite sclérosante primitive
EFR	:	exploration fonctionnelle respiratoire
DMO	:	Ostéodensitométrie
HAI	:	hépatite auto-immune
HMG	:	hépatomégalie
HTP	:	hypertension portale
HVB	:	hépatite virale B
HVC	:	hépatite virale C
IHC	:	insuffisance hépatocellulaire
IC	:	Intervalle de confiance
LIE	:	lymphocytose intra-épithéliale
MC	:	maladie cœliaque
PBH	:	ponction biopsie hépatique
RSG	:	régime sans gluten
RSP	:	retard staturo-pondéral
SMG	:	splénomégalie
VO	:	varices œsophagiennes
VSC	:	varices sous cardiales

Sommaire

INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
DEFINITION – HISTORIQUE DE LA MALADIE CŒLIAQUE	5
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE CŒLIAQUE (Figure N° 1)	8
I. GLUTEN ET PROLAMINES APPARENTÉES :	8
II. PREDISPOSITION GÉNÉTIQUE :	8
III. RÉPONSE IMMUNITAIRE :	9
IV. RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE :	10
V. AUTRES FACTEURS DÉCLENCHANT :	10
V.1. Les infections intestinales virales :	10
V.2. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée :	11
VI. DE MALADIE PUREMENT INTESTINALE, LA MALADIE CŒLIAQUE DEVIENT UNE MALADIE GÉNÉRALE :	12
VII. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE :	14
MATÉRIEL & MÉTHODES	15
RÉSULTATS	22
I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :	23
I.1. Fréquence de l'association de l'atteinte hépatique à la maladie cœliaque:	23
I.2. Fréquence selon l'origine :	25
I.3. Fréquence selon l'âge :	26
I.4. Fréquence selon le sexe :	27

II. LES DONNEES CLINIQUES:	28
II.1. Antécédents :	28
II.2. Délai diagnostic:	28
a. Délai diagnostic de la maladie cœliaque:	28
b. délai diagnostic de l'atteinte hépatique:.....	29
II.3. Signes fonctionnels :	30
II.4. Signes physiques:	32
III. LES DONNEES PARACLINIQUE:	34
III.1. De la maladie cœliaque:	34
III.1.1. Données biologiques:	34
III.1.2. Données immunologiques:.....	35
III.1.3. Données endoscopiques:	36
III.1.4. Données histologiques:	38
III.1.5. Données de l'ostéodensitométrie :	39
III.1.6. Données immuno- génétiques :	39
III.2. de L'atteinte hépatique associée:.....	39
III.2.1. Données biologiques: (Tableau n°5)	39
a. La cytolyse :	39
b. La choléstase :	40
c. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :	41
d. Signes d'hypersplénisme :	41
III.2.2. Données échographiques :	41
III.2.3. Données endoscopiques:	42
III.2.4. Données histologiques:	43
III.2.5. Bilan étiologique:	45

IV. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE :	47
IV.1. Le régime sans gluten :	47
IV.2. Correction des carences :	49
IV.3. Traitement des lésions associées :	49
IV.4. Surveillance du traitement :	50
1. Rythme de surveillance :	50
2. Modalités de surveillance :	50
V. EVOLUTION ET PRONOSTIC:	52
V.1. L'évolution de la maladie cœliaque :	53
V.1.1. Evolution favorable :	53
<i>a. Evaluation clinique :</i>	<i>53</i>
<i>b. Evaluation histologique :</i>	<i>53</i>
<i>c. Evaluation sérologique :</i>	<i>54</i>
<i>d. Evaluation de l'ostéodensitométrie :</i>	<i>54</i>
V.1.2 Evolution défavorable sous RSG :	55
<i>a. La mauvaise observance :</i>	<i>55</i>
<i>b. La résistance au régime sans gluten :</i>	<i>56</i>
V.1.3. les complications :	56
a. Les complications néoplasiques :	56
b. Kelly-Paterson :	57
<i>c. thrombophlébite cérébrale :</i>	<i>58</i>
d. Dénutrition sévère :	58

V.2. L'évolution de l'atteinte hépatique associée :	59
V.2.1. L'évolution des atteintes cryptogénétiques :	59
a. L'hypertransaminasémie cryptogénétique sans atteinte hépatique sous jacente :	59
b. La stéatose hépatique:	60
c. La cirrhose cryptogénique :	61
d. L'hépatite chronique non spécifique à la PBH :	61
V.2.2. L'évolution des atteintes hépatiques associées à la maladie coeliaque :	62
a. L'hépatite auto-immune :	62
b. La cirrhose biliaire primitive :	63
c. La sarcoïdose hépatique :	63
d. Le cavernome portal :	64
f. Autres associations :	64
V.3. En conclusion sur l'évolution:	65
V.3.1. de la maladie coeliaque :	65
V.3.2. de l'atteinte hépatique :	65
DISCUSSION	66
Introduction	67
I. LA MALADIE CŒLIAQUE :	69
I.1. Epidémiologie :	69
a. prévalence :	69
b. L'âge :	69
c. Sex-ratio :	70
I.2. la clinique :	70

I.3. La biologie :	72
I.4. La sérologie :	72
I.5. l'endoscopie :	73
I.6. L'histologie : «GOLD STANDARD» :	76
I.7. Traitement et évolution :	78
II. LES ATTEINTES HEPATIQUES CRYPTOGENETIQUES ASSOCIEES	
A LA MC :	79
II.1. L'hypertransaminasémie :	79
II.1.1.l'historique:	79
II.1.2. la prévalence :	79
II.1.3. Histologie :	81
II.1.4. Etiopathogénie :	82
II.1.5. Evolution :	84
II.1.6. Dépistage :	85
II. 2. La stéatose hépatique :	85
II.2.1.Historique :	85
II.2.2.Prévalence :	87
II.2.3. Etiopathogénie :	87
II.2.4.Evolution :	90
II.2.5.Dépistage :	90
II.3. MC et hépatopathies chroniques et/ou cirrhose :	91
II.3.1.Historique :	91
II.3.2.Etiopathogénie :	92
II.3.3.Evolution :	92
II.3.4. Dépistage :	93

III. LES ATTEINTES HEPATIQUES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES A LA MC : ...	94
III.1. L'hépatite auto-immune :	94
III.1.1. Historique :	94
III.1.2. Prévalence :	95
III.1.3. Etiopathogénie :	95
III.1.4. Evolution :	97
III.1.5. Dépistage :	98
III.2. La cirrhose biliaire primitive :	98
III.2.1. Historique :	98
III.2.2. Prévalence :	99
III.2.3. Etiopathogénie :	100
III.2.4. Evolution :	101
III.2.5. Dépistage :	102
III.3. La cholangite sclérosante primitive :	103
III.3.1. Historique :	103
III.3.2. Prévalence :	104
III.3.3. Etiopathogénie :	104
III.3.4. Evolution :	105
III.3.5. Dépistage :	105
III.4. MC et sarcoïdose hépatique :	105
III.4.1. Historique :	105
III.4.2. Prévalence :	106
III.4.3. Etiopathogénie :	106
III.4.4. Evolution :	107
III.4.5. Dépistage :	108

IV. AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES ASSOCIEES A LA MC :	109
IV.1.MC et hypertension portale idiopathique :	109
IV.1.1. Prévalence :	109
IV.1.2. Etiopathogénie :	109
IV.1.3. Evolution :	110
IV.2. MC et Cavernome porte :	110
IV.3. MC et syndrome de Budd-Chiari :	111
IV.4. MC et hépatite virale C (HVC) :	112
IV.4.1. Historique :	112
IV.4.2.Prévalence :	113
IV.4.3.Etiopathogénie :	113
IV.4.4.Dépistage :	115
IV.5. MC et Hépatite virale B :	116
IV.6. MC et néoplasies hépatiques :	117
IV.7. MC et hémochromatose ou surcharge hépatique en fer :	117
IV.8.MC et atteinte de la vésicule biliaire :	119
IV.9. Divers :	120
CONCLUSION	121
RESUMES	124
BIBLIOGRAPHIE	128

Les figures

Figure 1 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.	13
Figure 2 : La fréquence des différentes atteintes hépatiques associées à la MC	24
Figure 3 : Répartition des malades en fonction de leur origine géographique.	25
Figure 4 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.	26
Figure 5 : Répartition des malades en fonction du sexe	27
Figure 6 : Répartition des malades en fonction du délai diagnostique	28
Figure 7 : La fréquence des signes fonctionnels	31
Figure 8 : Fréquence de chacun des signes physiques dans notre série	33
Figure 9 : Résultats histologiques de la PBF.....	43
Figure 10 : Risque cumulé de survenue de maladies auto-immunes après diagnostic de la MC en fonction de l'observance au RSG	96

Les photos

Photo 1 : Anneau de la bouche de l'œsophage	58
Photo 2 : aspect normal du duodénum	75
Photo 3 : perte des plis duodénaux.....	75
Photo 4 : Biopsie duodénale normale	77
Photo 5 : Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire totale.....	77
Photo 6 : Stéatose hépatique, aspect des micro et macrovacuoles optiquement vides dans le cytoplasme des hépatocytes	88
Photo 7 : Stéatose hépatique diffuse	88

Les tableaux

Tableau 1 : Données biologiques	34
Tableau 2 : Résultats du bilan immunologique de la MC.....	36
Tableau 3 : Fréquence des différents signes endoscopique	37
Tableau 4 : Les résultats anatomopathologiques des biopsies jéjunales	38
Tableau 5 : La fréquence des différentes anomalies biologique.....	41
Tableau 6 : liste des produits interdits établies par l'AMIG	48
Tableau 7 : L'évolution histologique	54
Tableau 8 : Prévalence de l'atteinte hépatique chez les patients atteints de MC [23,24,25,26]	67
Tableau 9 : les différentes atteintes hépatiques associées à MC recensées dans notre série.....	68
Tableau 10 : Principales manifestations cliniques de la MC	71
Tableau 11 : Spécificité et sensibilité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque [36].	73
Tableau 12 : Aspects de la muqueuse duodénale décrits à l'endoscopie	75
Tableau 13 : Prévalence de l'hypertransaminasémie chez des malades atteints de maladie cœliaque	81
Tableau 14 : Cas rapportés de maladie cœliaque associée à une stéatose hépatique	86
Tableau 15 : Principales causes de stéatose hépatique non alcoolique.....	89
Tableau 16 : Cas rapportés d'associations maladies cœliaques et hépatite auto- immune.....	94
Tableau 17 : Evolution des cas rapportés d'associations maladie cœliaque-HAI	97
Tableau 18 : Cas rapportés d'association MC-CBP	99
Tableau 19 : cas rapportés d'association MC- CSP	103



Introduction



INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire auto-immune assez unique puisque l'antigène responsable est connu. Il s'agit du gluten alimentaire, constituant majeur des céréales.

Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption lié à une atrophie villositaire totale ou subtotale de l'intestin grêle proximal, une hyperlymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%, une hyperplasie cryptique et un infiltrat à cellules mononuclées du chorion.

La prévalence est d'environ 1/200 à 1/100 en Europe et aux états Unis, de 1/300 en Irlande. En Afrique du nord elle est proche de celle observée en Europe, notamment en Tunisie où elle est évaluée à 1/157.

Actuellement, les formes extradigestives révèlent la maladie dans plus de 80% des cas alors que 10 à 20% seulement des cas diagnostiqués présentaient la triade typique : diarrhée, douleurs abdominales et syndrome de malabsorption.

L'utilisation des tests sérologiques, surtout la recherche des anticorps anti endomysium et antitransglutaminase qui sont les plus spécifiques, a par ailleurs permis de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie.

L'émergence de ces formes atypiques explique que la fréquence de cette affection a longtemps été sous estimée et que le diagnostic de maladie cœliaque peut être méconnu pendant plusieurs années, exposant les patients aux complications carencielles et néoplasiques de la maladie.

On reconnaît aujourd'hui que les manifestations extradigestives sont majoritaires et que l'atteinte hépatique est l'une des plus fréquentes.

L'hypertransaminasémie isolée avec des lésions histologiques non spécifiques à la biopsie hépatique est la présentation hépatique la plus fréquente au cours de la maladie cœliaque. Un régime sans gluten conduit à la normalisation du bilan hépatique et des lésions histologiques chez la majorité des patients. En outre, la maladie cœliaque peut coexister avec des atteintes hépatiques auto-immunes comme l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive.

Le traitement repose sur l'exclusion alimentaire à vie de tous les aliments contenant l'une et/ou l'autre des 3 céréales toxiques (blé, orge et seigle) et leur substitution par d'autres céréales, en particulier le riz et le maïs. L'avoine est actuellement reconnu non toxique.

Les principaux objectifs de notre étude sont d'une part de relever les différentes atteintes hépatiques associées à la maladie cœliaque et d'autre part de montrer l'impact du régime sans gluten sur ces atteintes hépatiques. A partir de ces objectifs on soulignera l'intérêt de rechercher, devant toute perturbation du bilan hépatique inexpliquée ou hépatopathie d'étiologie indéterminée, une maladie cœliaque avant même de penser à d'autres maladies plus rares surtout génétiques (la maladie de Wilson ou le déficit en $\alpha 1$ antitrypsine).



Rappels



DEFINITION – HISTORIQUE DE LA MALADIE COÉLIQUE

La maladie coéliquue a été décrite la première fois par Samuel Gee (un pédiatre anglais) en 1888, quoiqu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Arateus de Cappadoce (Turquie) remonte au 2^{ème} siècle avant Jésus-Christ. C'est finalement au cours des années 1950 que le rôle déclenchant des protéines de stockage des céréales (collectivement appelées gluten) est reconnu par William Dicke, un jeune pédiatre hollandais, qui a associé les symptômes à la consommation de pain et de produits céréaliers dérivés du blé, de l'orge et du seigle et a proposé le premier, et à ce jour, l'unique traitement de la maladie, le régime sans gluten [1, 2, 3].

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

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

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

En 1969, lors de la 1^{ère} conférence internationale sur la MC, Booth et Dowling ont donné une définition sur laquelle tous les participants se sont mis d'accord : «la maladie coéliquaue est un syndrome de malabsorption avec une biopsie du grêle anormale, réversibles sous régime sans gluten» [5].

Durant la même période, la société européenne de gastroentérologie pédiatrique et de nutrition (ESPGAN) a proposé des critères stricts de la maladie donnés par Meuwlisse en 1970 [5] :

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

En 1990, Walker Smith a attiré l'attention sur le fait que ce dernier critère n'était pas dépourvu de risque et qu'il nécessitait plusieurs biopsies, ainsi, cette dernière épreuve n'était pas essentielle [6].

En 1991, Trier définit la MC comme «une maladie chronique dans laquelle il y a une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse du grêle, avec altération de l'absorption des nutriments par le grêle atteint. Cette lésion s'améliore après exclusion des prolamines de blé, orge seigle et avoine» [7]. A noter que l'avoine s'est révélé non toxique.

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

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

La MC latente est suspectée chez des sujets génétiquement prédisposés qui présentent des anticorps antiendomysium (AAE) et anti-réticuline sériques avec une architecture villositaire normale et avec une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux [7].

Actuellement, on tend à substituer au concept de MC celui d'entéropathie sensible au gluten qui correspond à une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten survenant chez un sujet génétiquement prédisposé et pouvant se traduire sur le plan histologique par une anomalie pouvant aller d'une discrète lymphocytose intra-épithéliale (LIE) à une atrophie villositaire (AV) totale [8].

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE CŒLIAQUE (Figure N° 1)

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

I. GLUTEN ET PROLAMINES APPARENTÉES :

Le gluten est la masse protéique, élastique et visqueuse restante après extraction de l'amidon de graminées : par ordre de toxicité croissante, l'ogre, le seigle et le blé (l'avoine est reconnu actuellement non toxique) [9].

II. PREDISPOSITION GENETIQUE :

Du point de vue génétique, la MC est une maladie multifactorielle. Les facteurs de risque génétique ou les gènes de prédisposition ne sont pas délétères comme les mutations des gènes responsables des maladies monogéniques. Il s'agit plutôt d'allèles de susceptibilité qui augmentent le risque de maladie chez certains individus. Chaque facteur pris isolément peut être fréquent dans la population générale et c'est la combinaison de certains d'entre eux et de leur interaction avec les facteurs environnementaux qui induira le processus pathogène [9,10].

Une importante prédisposition héréditaire est démontrée par la concordance entre les taux de MC chez les jumeaux homozygotes et les membres d'une famille (70% vs 10%).

Les gènes codant pour les molécules HLA de classe II, sont au 1^{er} plan des facteurs génétiques impliqués dans la susceptibilité de la MC. Environ 90% des patients expriment des allèles HLA de classe II DQA1*05 et DQB1*02 (hétérodimère DQ2) et la grande majorité des patients qui n'expriment pas DQ2 porte la combinaison DR4-DQ8 ou un seul des deux allèles codant pour l'hétérodimère DQ2 [10]. Cette susceptibilité génétique n'explique pas à elle seule la maladie puisque cette molécule est aussi présente chez 20 à 30% des sujets sains et que les jumeaux monozygotes n'ont une concordance en termes de maladie cœliaque, que dans 70% des cas [11].

III. REPONSE IMMUNITAIRE :

La fraction toxique du gluten alimentaire est l' α -gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines [12]. Schématiquement, la gliadine (sous forme de glutamine) pénètre au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques.

La gliadine est ensuite transformée en acide glutamique par une enzyme, la transglutaminase tissulaire (qui est la cible antigénique des anticorps antiendomysium), et est captée par les cellules présentatrices d'antigènes disposant de proches d'affinité DQ2 (ou DQ8). L'acide glutamique est présenté aux lymphocytes T du chorion (de type CD4) qui sont activés et induisent une réaction inflammatoire de type TH1y avec production d'interféron γ et de TNF α et une réaction immunitaire humorale avec production d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase tissulaire et antiendomysium [12]. La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant justement la cible antigénique des anticorps antiendomysium [13].

IV. REPONSE IMMUNITAIRE INNEE :

A coté de cette réponse immunitaire adaptative, la physiopathologie de la MC met en jeu une réponse innée qui s'accompagne de production d'interleukine 15 (IL15) par les cellules épithéliales intestinales [14].

Cette synthèse accrue d'IL 15 est à l'origine d'une hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux et de l'activation de leurs propriétés cytotoxiques entraînant l'atrophie villositaire [14].

De plus, in vitro, l'IL15 prévient l'apoptose des lymphocytes intraépithéliaux clonaux anormaux des patients avec sprue réfractaire, il est donc probable que les effets anti-apoptotiques puissants de l'IL15 et sa surexpression chronique dans l'épithélium, favorise l'émergence de lymphomes T à partir de lymphocytes intraépithéliaux anormaux [14].

V. AUTRES FACTEURS DECLENCHANT :

V.1. Les infections intestinales virales :

L'adénovirus 12 possède une analogie structurale avec l' α - gliadine [15]. Il existe donc une réaction immunitaire croisée entre ces deux molécules.

Ainsi, l'hypersensibilité à la gliadine chez les sujets prédisposés pourrait être secondaire à l'infection virale par l'adénovirus 12, et ce n'est qu'au cours d'une seconde stimulation qu'apparaîtraient les lésions intestinales.

Le déclenchement de la maladie se ferait donc en deux temps [15] :

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

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

On a observé également une nette augmentation de la prévalence d'anticorps anti-adénovirus chez les sujets atteints de MC non traités : 89% contre 17% dans la population générale, sachant que l'immunisation contre les virus à tropisme digestif notamment adénovirus 18 est identique aussi bien chez les patients que chez les témoins [15].

V.2. L'âge d'introduction et la dose de gluten ingérée :

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

survenait après l'arrêt de l'allaitement maternel, dans un pays où l'allaitement est la règle, et la dose de gluten était plus importante. L'allaitement est considéré comme favorisant potentiellement la tolérance immunitaire, par des facteurs immuno-modulateurs ou la présence de faibles quantités de gliadine issues de l'alimentation maternelle. Les conseils sur la diversification sont donc importants, et paradoxalement il ne paraît pas anodin de retarder trop l'introduction du gluten, au risque de rater la fenêtre d'induction de l'immunotolérance qui s'étendrait de 4 à 6 mois. Le meilleur conseil semble être d'introduire le gluten en faibles doses entre 4 et 6 mois pendant un allaitement maternel [16,17].

VI. DE MALADIE PUREMENT INTESTINALE, LA MALADIE COÉLIQUE DEVIENT UNE MALADIE GÉNÉRALE :

La présence de la transglutaminase 2 dans de nombreux tissus expliquerait en partie la multitude de pathologies actuellement connues comme associées à la maladie coéliquue.

Le risque de cancer est accru dans la MC (lymphomes, cancers digestifs) chez l'adulte, ceci n'est pas constaté chez l'enfant et l'adolescent. Les données récentes ont largement revu à la baisse de ce risque chez l'adulte, en particulier dans les formes latentes. Si la littérature n'est pas claire sur le point précis de la responsabilité directe de la MC sur la survenue de pathologies auto-immunes, il est admis que l'incidence de maladies auto-immunes augmente avec la durée d'exposition au gluten [18].

L'autre hypothèse serait un terrain dysimmunitaire commun. Un argument pour un terrain immunitaire particulier serait le fait que les malades cœliaques répondent moins bien à certaines vaccinations, comme celle contre l'hépatite B [19], ou seraient plus vulnérables vis à vis de la tuberculose [19].

Quoi qu'il en soit une intolérance au gluten doit être recherchée devant chacun de ces tableaux, et traitée si elle est prouvée dans le but, entre autres, de ne pas favoriser la survenue d'une autre pathologie auto-immune ou d'un cancer [3].

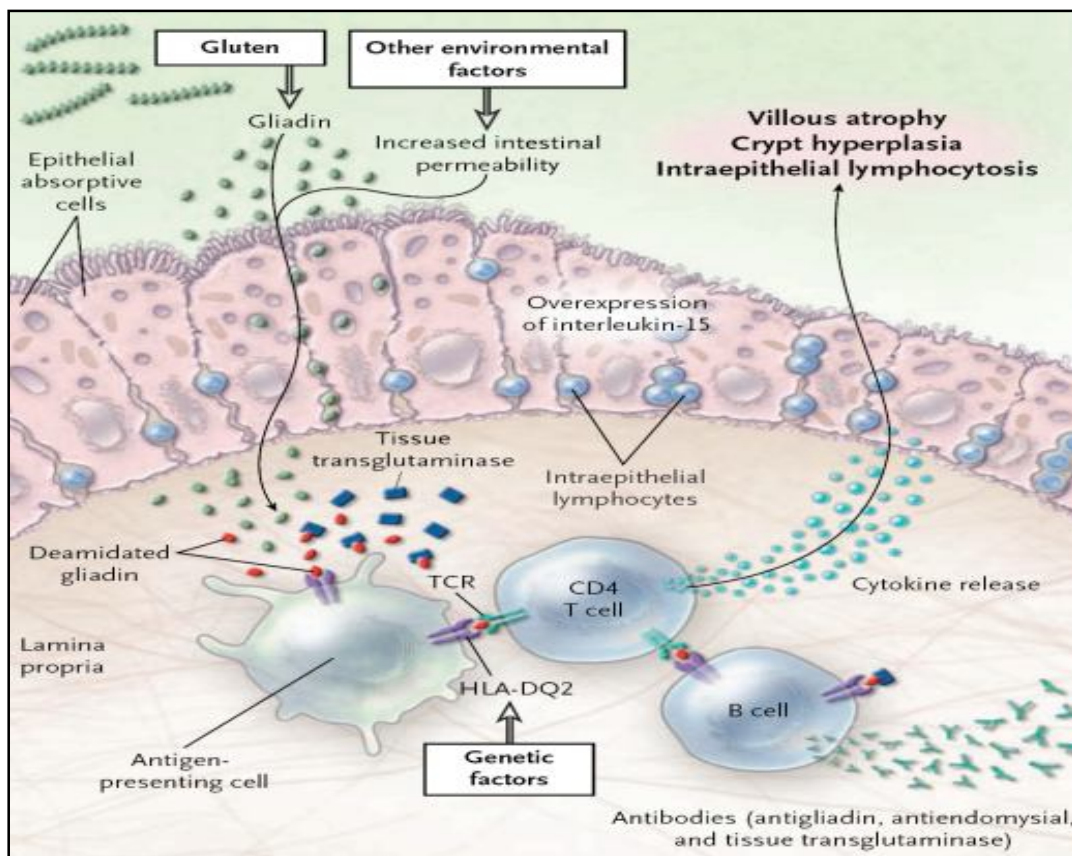


Figure 1 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques dans la maladie cœliaque.

VII. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE HEPATIQUE :

Vu la diversité des atteintes hépatiques au cours de la maladie cœliaque, leurs physiopathologies seraient traitées au fur et à mesure de la discussion.



Matériel & Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de 70 patients atteints de maladie cœliaque associée à une atteinte hépatique colligée au service des maladies de l'appareil digestif «**Médecine C**» (Pr **A. Essaid**) du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat, durant une période de 15 ans, allant de Janvier 1995 à Décembre 2010.

Tous ces malades ont été hospitalisés au service et ont bénéficié d'un bilan complet : clinique, biologique, endoscopique, radiologique, anatomopathologique, d'une étude génétique et d'une ostéodensitométrie.

Une fois le diagnostic posé, tous les malades ont été mis sous RSG avec une surveillance clinique et paraclinique.

Le diagnostic de la maladie cœliaque a été retenu sur :

- Les critères cliniques
- Les tests sérologiques
- Les critères histologiques (Gold standard) : à savoir l'atrophie villositaire totale ou partielle, et le taux des lymphocytes intraépithéliaux supérieur à 30%.
- La réponse au régime sans gluten (RSG) apportée par la surveillance clinique et histologique (après un an de RSG).

Après confirmation de la MC, les malades présentant une perturbation hépatique associée ont été recensés dans notre série de maladie cœliaque et atteinte hépatique.

Nous avons éliminé chez eux, par l'interrogatoire, un alcoolisme chronique et la prise de médicaments ou de plantes hépatotoxiques, puis on a essayé de classer ces hépatopathies associées.

1- Il faut d'abord savoir quel type d'hépatopathie associée :

- a. Hépatopathie auto-immune (Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire Primitive, cholangite sclérosante primitive).
- b. Hépatopathie post virale B et C, une maladie de Wilson associée.
- c. Stéatose hépatique sans perturbation du bilan hépatique.
- d. Hépatopathie cryptogénétique après avoir éliminer les autres causes sus-citées.

2- En cas d'hépatopathie cryptogénétique, on a séparé :

- a. Les hypertransaminasémies sans atteinte hépatique sous jacente.
- b. Les hépatites chroniques cryptogéniques confirmées à la biopsie hépatique.
- c. Les cirrhoses cryptogénétiques compensées ou décompensées.

3- La surveillance était double :

- Le suivi du RSG.
- La normalisation du bilan hépatique ou stabilisation de la maladie hépatique associée.
- Les différents paramètres étudiés dans notre série ont été recueillis pour chaque patient sur une fiche d'exploitation par groupes d'association (voir pages n°19, 20 et 21).

Les différents paramètres sont : l'origine, l'âge, le sexe, le délai diagnostique, les principaux signes cliniques, les données biologiques, immunologiques, radiologiques, endoscopiques, histologiques ainsi que la prise en charge thérapeutique et l'évolution.

Nos données épidémiologiques et cliniques ont été étudiées et analysées statistiquement à l'aide du logiciel d'analyse statistique SPSS d'IBM.

L'étude génétique a été analysée statistiquement à l'aide du logiciel Epi-info.

L'étude statistique de l'ostéodensitométrie a été analysée à l'aide du logiciel SPSS.

LA MALADIE CŒLIAQUE

I. OBSERVATION:

A. Identité:

B. ATCD:

C. HDM:

- Début :
- Signes digestifs :
 - Diarrhée :
 - Douleurs abdominales :
 - Ascite+/- OMI :
 - Autres :
- Amaigrissement :
- Signes ostéoarticulaires :
- Syndrome anémique :
- Signes cutanéomuqueux :
- Signes neuromusculaires :
- Signes génitaux :

D. EXAMEN CLINIQUE:

1. Examen général :

Poids= Taille= IMC= Kg/m²

Pouls= .TA= .T°= . Conjonctives=

2. Examen abdominal :
3. Examen cutanéomuqueux et phanériens :
4. Examen neuromusculaire :
5. Examen ostéoarticulaire :
6. Reste de l'examen :

E. CONCLUSION:

II. BILAN BIOLOGIQUE:

- NFS :
- Fer sérique :
- Ferritinémie :
- Taux de réticulocytes :
- Acide folique :
- Vitamine B12 :
- Médullogramme :
- EPP :
- VS :
- CRP :
- Bilan lipidique :
- ALAT : ASAT :
- GGT : PAL : BT :
- TP : Facteur V :
- Ionogramme sanguin :
- Calcémie : Phosphorémie :
- Calciurie : Phosphaturie :
- Protéinurie de 24H :

- Bilan immunologique :
 - AC anti endomysium :
 - AC anti gliadine :
 - AC anti transglutaminase :

III. FOGD:

IV. ANAPATH:

V. BILAN RADIOLOGIQUE:

1. Echographie abdominale :
2. Transit du grêle:
3. DMO:

VI. CONCLUSION:

VII. ACOSSIATION:

- Cytolyse
 - Cholestase
 - Echographie hépatobiliaire
 - PBH
 - Bilan immunologique (anticorps anti-nucléaires, anti- LKM1, anti- muscle lisse, anti-mitochondries)
- Bilan hépatique de contrôle après RSG

VIII. EVOLUTION



Résultats



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I.1. Fréquence de l'association de l'atteinte hépatique à la maladie cœliaque:

Sur la période allant de Janvier 1995 à Décembre 2010, **145** cas de maladie cœliaque ont été recensés dans notre formation, parmi eux **70** cas présentaient une atteinte hépatique associée soit **48,27%**

Les pathologies se répartissent comme suit:

a. Atteinte cryptogénétique : 52/145 cas soit 35,86%

1. Stéatose hépatique : 27/145 cas soit 18,62%

- Stéatose isolée : 18/145 cas soit 12,41%
- Avec Cytolyse et/ou cholestase : 9/145 cas soit 6,20%

2. Perturbation du bilan biologique :

La cytolysé et/ou cholestase sans atteinte hépatique spécifique sous jacente n'étaient présentes que dans 17/145 cas soit 11,72%.

3. Cirrhose cryptogénétique : 7/145 cas soit 4,82%

4. Hépatite chronique non spécifique à la PBH: 1/145 cas soit 0,68%

b. Atteintes associées: 18/145 cas soit 12,14%

- | | |
|--|-----------------|
| a- <u>Hépatite auto-immune</u> : | 6/145 cas 4,13% |
| b- <u>Cirrhose biliaire primitive</u> : | 2/145 cas 1,37% |
| c- <u>Cavernome portal</u> : | 1/145 cas 0,68% |
| d- <u>Hypertension portale idiopathique</u> : | 2/145 cas 1,37% |
| e- <u>Sarcoïdose hépatique</u> : | 1/145 cas 0,68% |
| f- <u>Hépatite granulomateuse tuberculeuse</u> : | 2/14 cas 1,37% |
| g- <u>Carcinome hépatocellulaire</u> : | 1/145 cas 0,68% |
| h- <u>Hépatite virale B</u> : | 3/145 cas 2,06% |

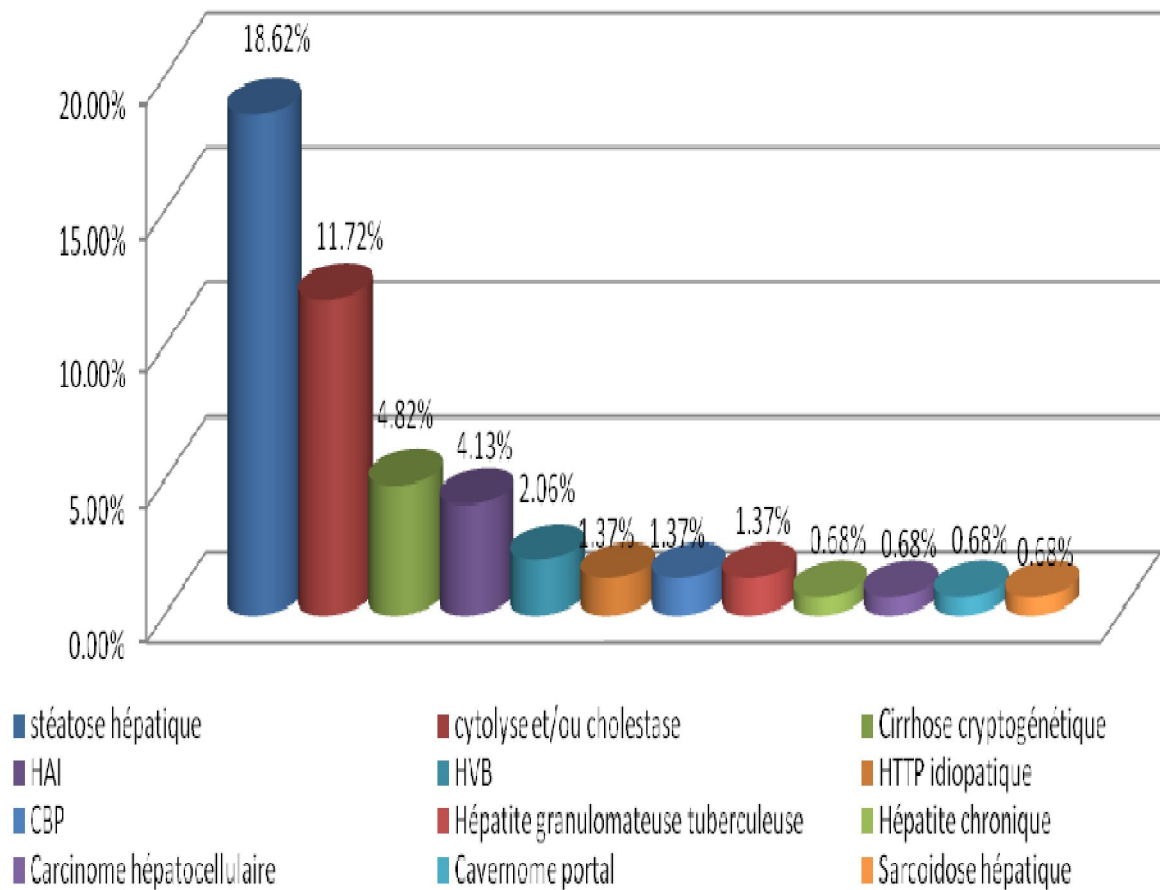


Figure 2 : La fréquence des différentes atteintes hépatiques associées à la MC

I.2. Fréquence selon l'origine :

La majorité de nos patients est originaire des régions de Rabat-Salé-Zemmour-Zair 45,71%, ceci est du à la proximité du centre hospitalier IBN SINA de Rabat.

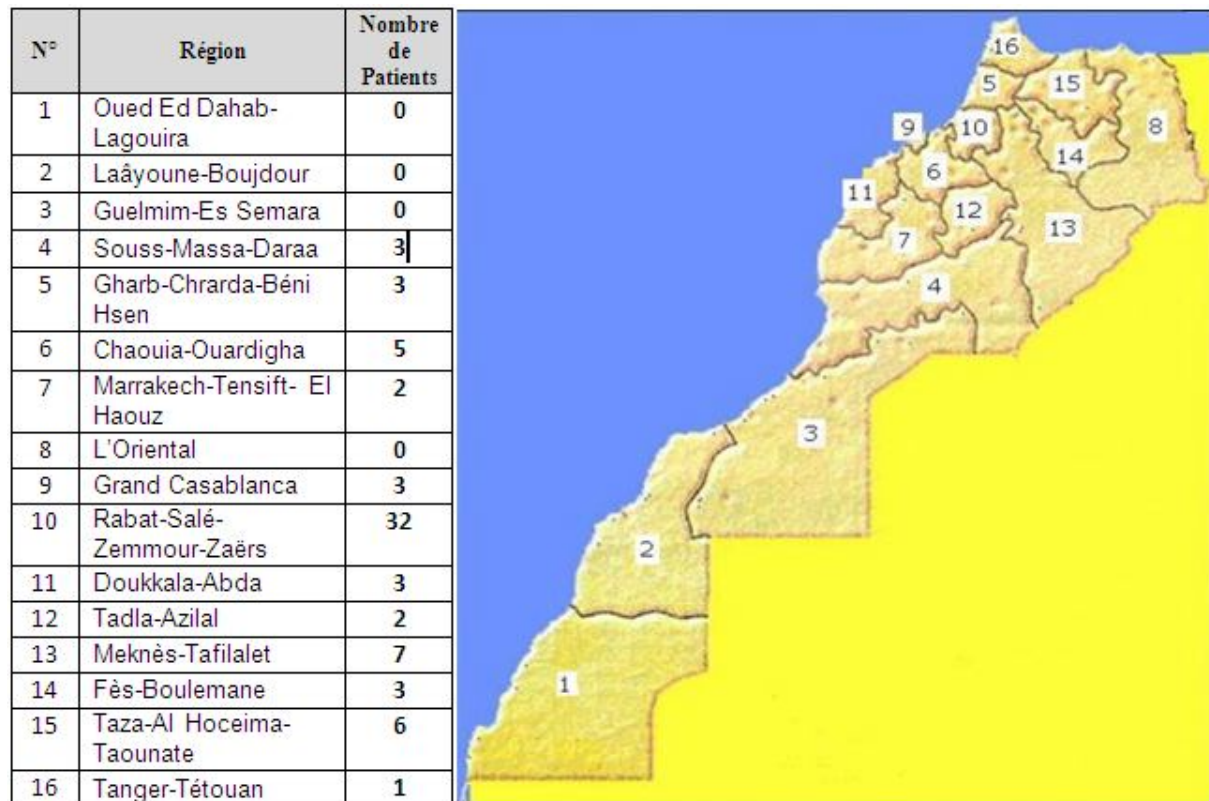


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de leur origine géographique.

I.3. Fréquence selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 33,33 ans avec des extrêmes allant de 13,5 à 61 ans.

La tranche d'âge la plus fréquente : 21 – 30 ans

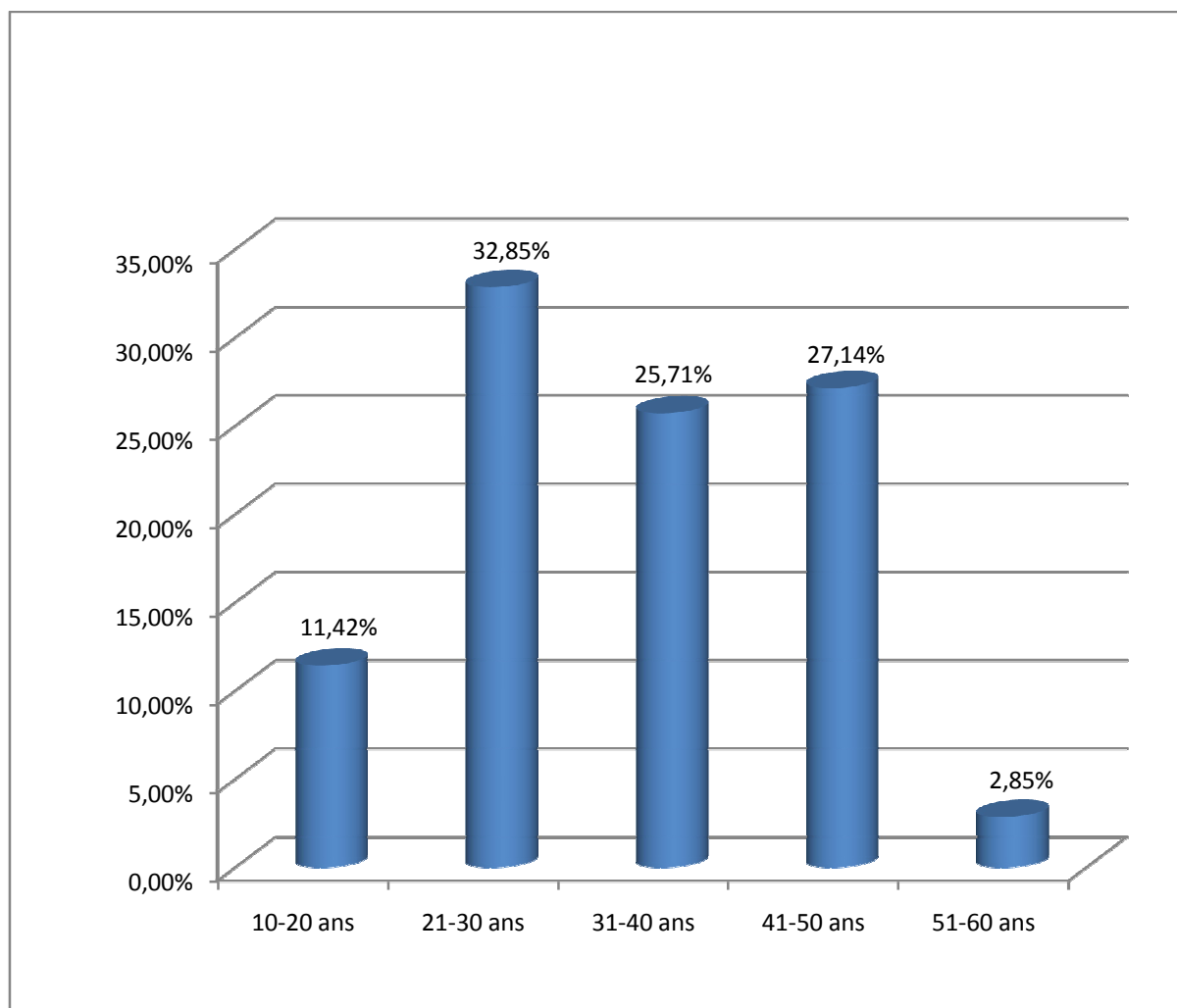


Figure 4 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.

85% de nos patients ont un âge entre 20 et 50 ans, seulement 2,85% ont un âge supérieur à 50 ans.

I.4. Fréquence selon le sexe :

Dans notre série, il y a une nette prédominance féminine, avec 56 femmes et 14 hommes, le sexe ratio F/H est de 4.

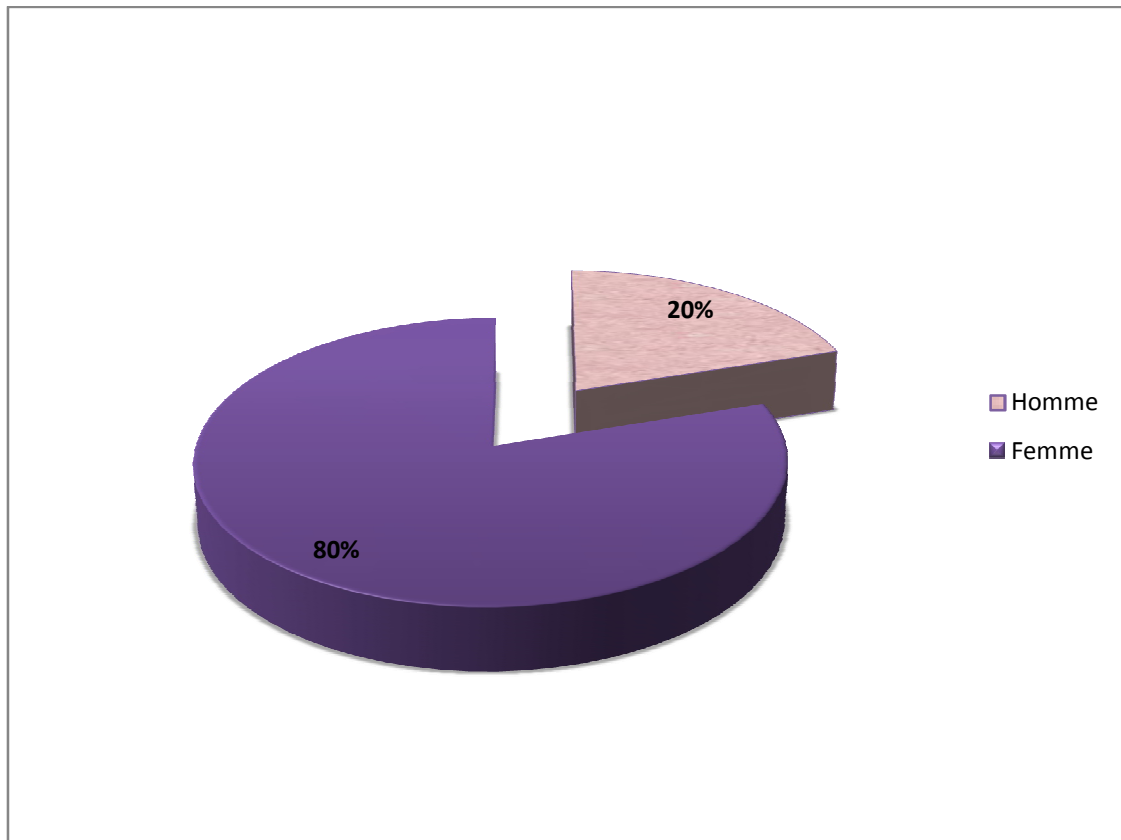


Figure 5 : Répartition des malades en fonction du sexe

II. LES DONNEES CLINIQUES:

II.1. Antécédents :

Pas de notion d'alcoolisme chronique chez nos patients ni de prise de médicaments ou de plantes hépatotoxiques.

II.2. Délai diagnostic:

a. Délai diagnostic de la maladie cœliaque:

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de maladie cœliaque chez nos patients était de 5,65 ans avec des extrêmes allant de 1 mois à 41 ans (HAI).

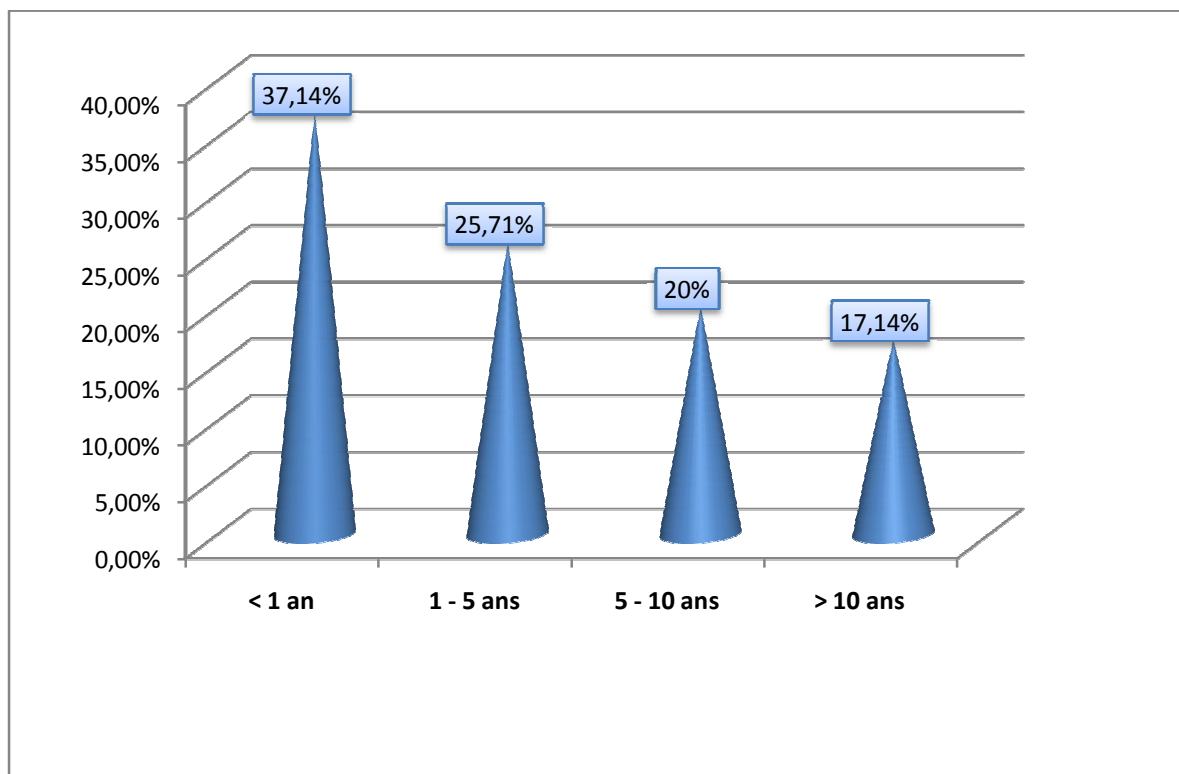


Figure 6 : Répartition des malades en fonction du délai diagnostique

b. délai diagnostic de l'atteinte hépatique:

- La découverte de l'atteinte hépatique était concomitante à celle de la MC chez 61 malades soit 87,14%.
- Dans 7 cas c'est l'atteinte hépatique qui a révélé, quelques années après, la MC dans le cadre d'une recherche étiologique de l'atteinte hépatique (après avoir éliminer toutes les causes classiques) avec un délai variant entre 2 ans et 14 ans :
 - 3 cas de cirrhose cryptogénétique avec un délai variant entre 2 et 8 ans
 - 2 cas d'HVB chronique étaient connus porteurs d'une HVB chronique, un 11 ans et le 2^{ème} 3 ans avant la découverte de la MC.
 - 1 cas d'HTP idiopathique avec un délai de 5 ans.
 - 1 cas de cavernome portal avec un délai de 14 ans.
- Par contre, dans 2 cas, l'atteinte hépatique est survenue après le diagnostic de la MC :
 - Hépatite granulomateuse tuberculeuse avec un délai de 16 ans.
 - CBP avec un délai de 2 ans.

II.3. Signes fonctionnels :

➤ Maladie cœliaque:

Les signes fonctionnels les plus fréquents dans notre série sont :

✧ Amaigrissement :	52/70 (74,28%)
✧ Diarrhée chronique :	49/70 (70%)
✧ Syndrome anémique :	45/70 (64,28%)
✧ Douleurs abdominales diffuses :	37/70 (52,55%)

Les autres signes moins fréquents sont :

✧ Les douleurs neuromusculaires :	10/70 (14,28%)
✧ Les douleurs ostéoarticulaires :	21/70 (0,3%)
✧ Les vomissements :	16/70 (22,85%)
✧ Distension abdominale :	8/70 (11,42%)
✧ Dysphagie :	3/70 (4,28%)
✧ Aphtose buccale récidivante :	1 cas (1,42%)
✧ Les troubles gynécologiques :	12/70 (17,14%) et qui sont à type de :
• Cycle irrégulier :	3 cas (4,28%)
• Aménorrhée secondaire :	4 cas (5,71%)
• Aménorrhée primaire :	3 cas (4,28%)
• Stérilité :	1 cas (1,42%)
• Avortement après arrêt du RSG :	1 cas (1,42%)

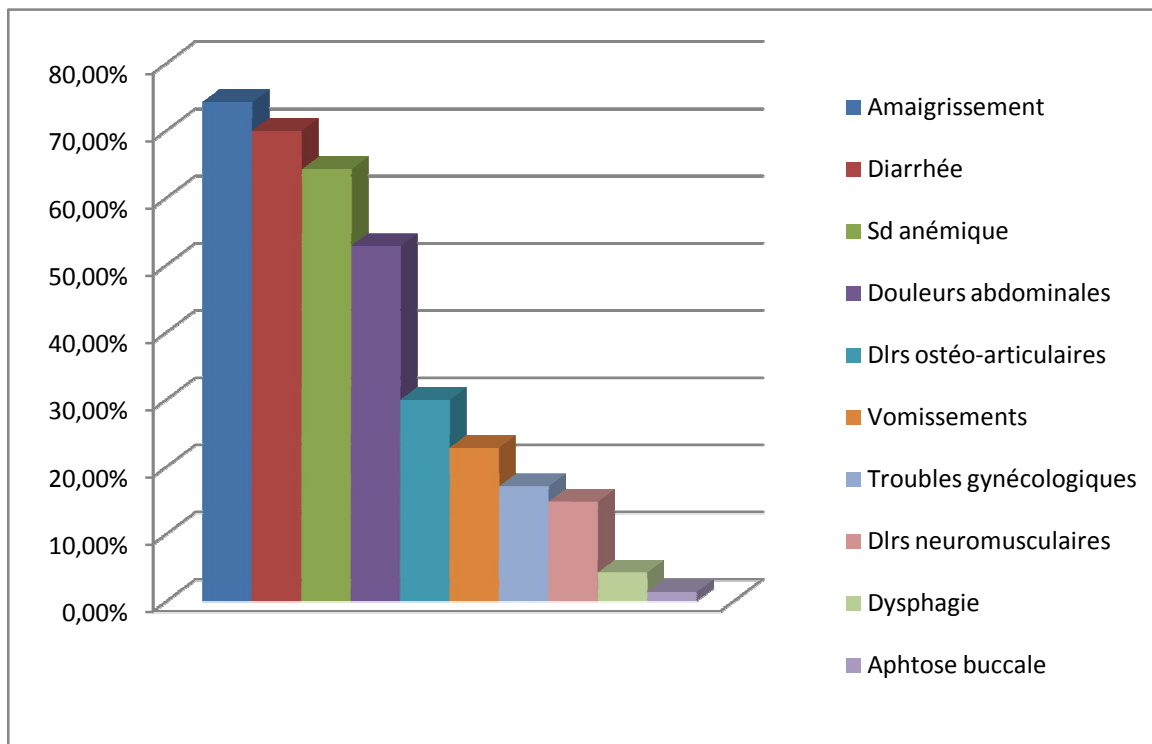


Figure 7 : La fréquence des signes fonctionnels

La diarrhée chronique, le syndrome anémique et l'amaigrissement sont les signes les plus fréquents retrouvés dans notre série.

➤ **Signes fonctionnels hépatiques:**

L'atteinte hépatique est le plus souvent latente : 87,14% des cas

Les signes hépatiques retrouvés chez nos patients sont les suivants :

- Hémorragie digestive haute sous forme d'hématémèse et méléna dans 2 cas soit 2,85%.
- Augmentation du volume abdominale dans 6 cas soit 8,57%.
- Œdème des membres inférieurs dans 6 cas soit 8,57%.
- Ictère choléstatique avec un prurit dans 1 cas soit 1,42%.

II.4. Signes physiques:

➤ De la maladie cœliaque:

Les signes physiques en rapport avec la MC retrouvés dans notre série sont :

✧ Pâleur cutanéomuqueuse :	14/70 cas soit (20%)
✧ Syndrome oedémato-ascitique :	13/70 cas soit (18,57%)
✧ Retard staturo-pondéral :	5/70 cas soit (7,14%)

➤ De l'atteinte hépatique :

Les signes physiques en rapport avec l'atteinte hépatique associée à la MC :

✧ Syndrome oedémato-ascitique :	13/70 cas (18,57%)
✧ SMG :	12/70 cas (17,14%)
✧ Foie de cirrhose :	6/70 cas (8,57%)
✧ Circulation veineuse collatérale :	3/70 cas (4,28%)
✧ Ictère cutanéomuqueux :	1/70 cas soit (1,42%)

En fait le syndrome oedémato-ascitique pourrait être en rapport avec la MC ainsi qu'avec l'hépatopathie sous jacente.

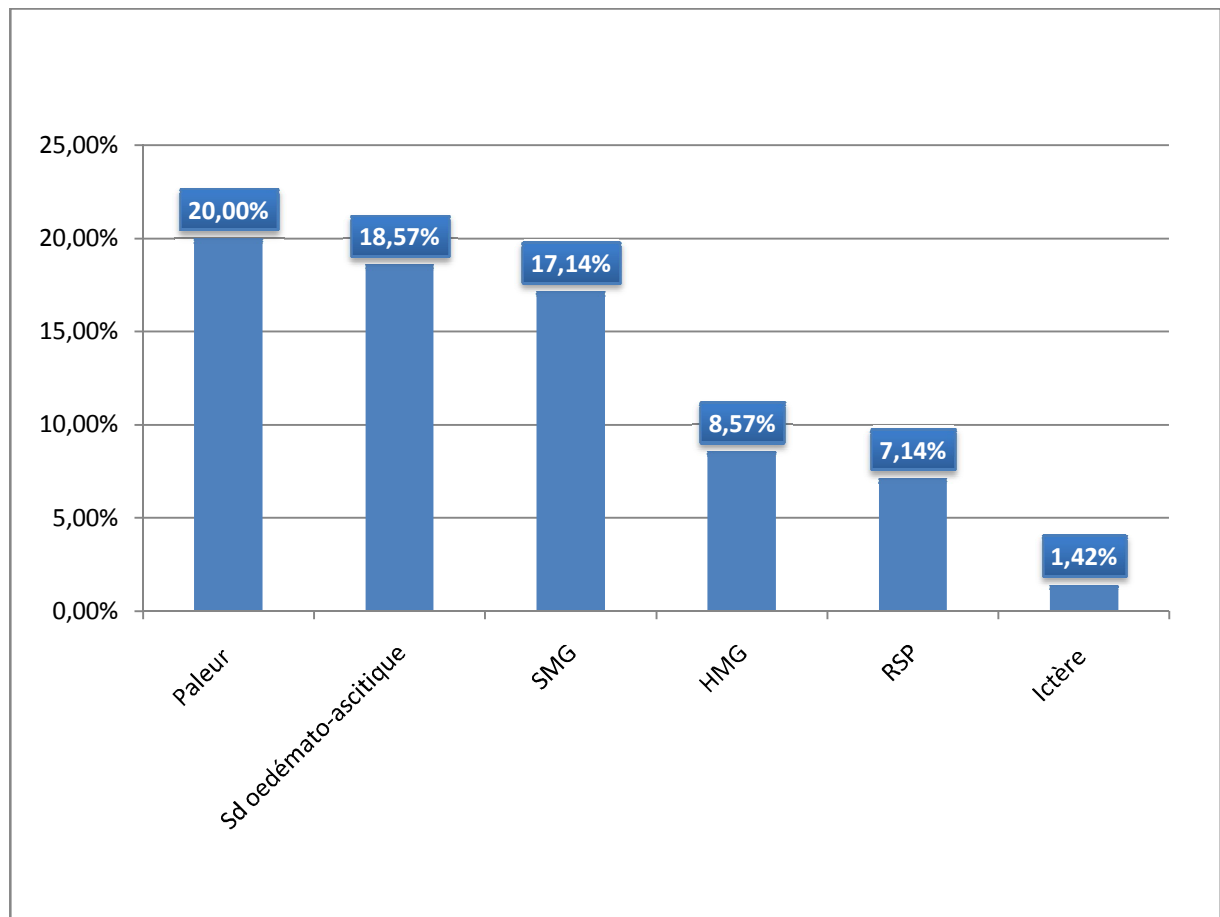


Figure 8 : Fréquence de chacun des signes physiques dans notre série

III. LES DONNEES PARACLINIQUE:

III.1. De la maladie cœliaque:

III.1.1. Données biologiques:

Le bilan biologique était réalisé à la recherche de signes de malabsorption biologique, ces données sont résumées dans le **tableau N°1** :

	Nb de malades	%
Anémie ferriprive	48	68,57
Anémie macrocytaire	5	7,14
Anémie normocytaire	4	5,71
Hypoalbuminémie	42	60
Hypocalciurie	36	51,42
Hypocalcémie	38	54,28
Hypophosphorémie/Hypophosphaturie	12	17,14
Hypocholestérolémie/Hypotriglycémie	16	22,85
Diminution du TP	8	11,42

Tableau 1 : Données biologiques

- L'anémie ferriprive, l'hypoalbuminémie, l'hypocalcémie et l'hypocalciurie sont les signes biologiques les plus fréquents dans notre série.
- L'anémie était hypochrome microcytaire dans 48 cas soit 68,57%, sur ces 48 cas, la ferritinémie n'a été dosé que dans 32 cas soit 62,5%. Elle était toujours diminuée avec des taux variant entre 0,2 et 10 ng/ml.
- L'anémie était normochrome macrocytaire dans 5 cas soit 7,14% suite à un déficit en vitamine B12, en rapport avec :

- une maladie de Biermer dans 1 cas (anticorps anti facteur intrinsèque +).
- une atteinte étendue du grêle dans 4 cas.
- Dans les 5 cas d'anémie macrocytaire, 3 médullogrammes ont été réalisés et ont tous mis en évidence une moelle osseuse mégaloblastique.
- L'anémie était normochrome normocytaire dans 4 cas soit 11,42%, chez qui le dosage du taux des réticulocytes a été réalisé ayant révélé une anémie arégénérative.

III.1.2. Données immunologiques:

64/70 malades soit 91,42% ont bénéficié d'un bilan immunologique fait d'AAE et/ou AAG et/ou d'anticorps antitransglutaminase (ATG) :

a- Les AAE ont été dosés chez 58 cas soit 90,62%

- Isolés dans 30 cas soit 51,72%
- associés aux AAG dans 22 cas soit 37,93%
- associés au dosage des ATG dans 4 cas soit 6,90%
- le dosage des AAE+AAG+ATG associés a été réalisé dans 2 cas

b- Les AAG ont été dosés chez 28 cas soit 43,75%

- Isolés dans 6 cas soit 21,42%
- associés aux AAE dans 22 cas soit 78,57%

c- 6 patients seulement ont fait un dosage des antitransglutaminases.

Bilan immunologique	Positif	Négatif	Sensibilité
AAE	43/58 (74,13%)	15/58 (25,86%)	74,13%
AAG	22/28 (78,57%)	6/28 (21,42%)	78,57%
antitransglutaminases	4/6 (66,7%)	2/6 (33,33%)	66,7%

Tableau 2 : Résultats du bilan immunologique de la MC

Au total, chez les 64 malades chez qui un dosage des anticorps a été réalisé, une sérologie au moins était positive chez 51 d’entre eux soit une sensibilité totale de 79,7%.

III.1.3. Données endoscopiques:

Tous nos patients ont bénéficié d’une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) avec des biopsies duodéno-jéjunales (4 en moyenne) et des biopsies antrales.

Les fixateurs utilisés sont soit le formol soit le Bouin.

Les aspects endoscopiques retrouvés en rapport avec la maladie cœliaque sont représentés sur le **tableau n°3** :

	Aspect du duodénum						
	normal	↓ Du plissement valvulaire	Aspect nodulaire	Aspect en mosaïque	Aspect craquelé	Duodénite ulcéraive	Sténose duodénale
Nombre de cas /70	25	19	16	2	4	3	1
%	35,71%	27,14%	22,85%	2,85%	5,71%	4,28%	1,42%

Tableau 3 : Fréquence des différents signes endoscopique

L'aspect endoscopique était normal dans 35,71% des cas, ce qui témoigne de l'importance de réaliser des biopsies systématiques devant tout syndrome de malabsorption.

Par ailleurs, ce bilan endoscopique nous a permis de mettre en évidence :

- Des varices œsogastriques dans 7 cas soit 10%, en rapport avec une HTP.
- Gastrite érythémateuse dans 4 cas soit 5,71%.
- Un anneau de la bouche œsophagienne dans 3 cas soit 4,28%.
- Présence au niveau du Génus supérus d'un rétrécissement régulier infranchissable chez une patiente porteuse d'une maladie de crohn duodénale.

III.1.4. Données histologiques:

Tous les malades ont bénéficié de biopsies duodénales et antrales.

L'étude histologique a montré une atrophie villositaire et une lymphocytose intra-épithéliale (LIE), dont les grades selon la classification de Marsh-Matuchansky et les pourcentages, étaient variables selon les patients.

Les données des biopsies jéjunales réalisées au cours des FOGD sont résumées dans le **tableau n°4** :

	Atrophie villositaire			Lymphocytose intra-épithéliale	
	Partielle	Sub-totale	Totale	Précisé >30%	Non précisé
Nb de malades	4	30	36	29	41
%	5,71%	42,85%	51,42%	41,42%	58,57%

Tableau 4 : Les résultats anatomopathologiques des biopsies jéjunales

L'atrophie villositaire était toujours présente :

- Elle était totale ou subtotale chez 94,27% des patients
- Elle était modérée dans 5,71% des patients mais associée à une LIE> 30%.

La LIE n'était précisée que dans 41,42%.

Par ailleurs, 4 patients présentaient une atrophie villositaire modérée associée à une LIE>30%.

III.1.5. Données de l'ostéodensitométrie :

L'ostéodensitométrie de départ réalisée chez 43 personnes, était pathologique dans 38/43 cas soit 88,37%, a montré :

- Une ostéopénie chez 23 patients soit 60,52%
- Une ostéoporose chez 15 patients soit 39,47%

III.1.6. Données immuno- génétiques :

Parmi les 10 malades ayant bénéficié d'une étude immunogénétique, 7 cas (soit 70%) expriment des allèles HLA de classe II de l'hétérodimère DQ2, alors que 2 cas (soit 2,85%) expriment l'hapotype HLA DQ8. Cependant 1 cas porte la combinaison HLA DQ2-DQ8 (soit 10%).

III.2. de L'atteinte hépatique associée:

III.2.1. Données biologiques: (Tableau n°5)

Le bilan biologique était fait à la recherche de cytololyse, cholestase, signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire (TP, albumine, gammaglobulines, facteur V et plaquettes), et des signes d'hypersplénisme (pancytopénie).

a. La cytololyse :

- Le dosage des transaminases a été réalisé chez 66/70 patients soit 94,28%.
- L'hypertransaminasémie intéressait 38 malades (57,57%) portant aussi bien sur les ASAT que les ALAT avec des valeurs allant de 1,5 à 7,6N. Elle était :

- Isolée dans 14 cas (21,21%)
- Associée à une choléstase dans 3 cas (4,54%).

L'hypertransaminasémie sans atteinte hépatique sous jacente est notée dans 17 cas (25,75%).

b. La choléstase :

Le bilan de choléstase a été réalisé chez 58 patients (GGT chez 51 patients, PAL chez 54 et la bilirubine totale chez 34 patients).

- La choléstase a été retrouvée chez 13 malades (22,41%) :
 - Isolée dans 10 cas soit 17,24%
 - Associée à une cytolyse dans 3 cas (5,17%)
- L'augmentation de la GGT variait entre 1,5 et 9N, isolée dans 3 cas et associée à l'augmentation des PAL dans 3 cas.
- L'augmentation des PAL variait entre 1,5 et 17N, isolée dans 8 cas alors que les GGT et la bilirubine étaient normales ce qui laisse un doute concernant cette cholestase puisque l'augmentation des PAL peut être d'origine osseuse vu la fréquence importante de l'atteinte osseuse au cours de la MC.
- L'augmentation de la bilirubine totale variait entre 2 et 7N au dépens de la directe chez 2 patientes présentant une stéatohépatite.

c. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

Les signes d'insuffisance hépatocellulaire ont été retrouvés chez 5 patients cirrhotiques soit 7,14%, représentés par un TP bas < 40%, un facteur V diminué et une hypoalbuminémie. Les 2 autres cas, ils avaient un TP et un taux d'albumine normal.

d. Signes d'hypersplénisme :

- Les signes d'hypersplénisme représentés par une pancytopénie ont été retrouvés chez 4 malades soit 5,71% :
- Un cas d'HTP idiopathique
- 3 cas de cirrhose cryptogénique dont 2 en décompensation ascitique et hémorragique.

	Cytolyse	cholestase	IHC biologique	Pancytopénie
Nb de malades	38/66	13/58	5/70	4/70
%	57,57%	22,41%	7,14%	5,71%

Tableau 5 : La fréquence des différentes anomalies biologiques

III.2.2. Données échographiques :

L'échographie abdominale couplée au doppler en cas d'HTP, effectuée chez tous nos malades avait montré les résultats suivants :

- Normale : 20 cas soit 28,57%
- Foie réfléchissant : 32 cas soit 45,71%

- HMG homogène : 4 cas soit 5,71%
- HMG hétérogène avec un foie bosselé : 7 cas soit 10%
- Signes d'HTP sur foie homogène : 4 cas soit 5,71%
 - Avec présence d'un cavernome portal dans un cas
 - SMG avec CVC péri-splénique dans 3 cas
- Masse hépatique : 1 cas soit 1,42% : hypoéchogène hétérogène au niveau du segment VII, le reste du foie était échographiquement sain. Une PBH était en faveur d'un hépato carcinome.
- Adénopathies profondes : 1 cas de lymphome digestif soit 1,42%.
- Un aspect en pseudo-rein faisant évoquer un processus tumoral digestif correspondant à un adénocarcinome grêlique dans un cas.

III.2.3. Données endoscopiques:

La FOGD réalisée chez tous nos patients a mis en évidence en dehors de l'aspect du duodénum, des signes d'hypertension portale et ceci dans 7 cas :

- ✓ **Varices œsophagiennes** isolées dans 3 cas
 - Stade II avec signes rouges dans 2 cas de cirrhose décompensée
 - Stade I sans signes rouges dans un cas de cirrhose compensée
- ✓ **Varices gastriques** isolées chez une patiente porteuse d'un cavernome portal par hyperhomocystéinémie. Elles étaient fundiques.
- ✓ **Varices œsogastriques** dans 3 cas de cirrhose compensée :
 - Stade III + varices sous cardiales dans 2 cas
 - Stade I + varices sous cardiales dans 1 cas.

III.2.4. Données histologiques:

Parmi les 70 malades, 38 malades soit 54,28% ont bénéficié d'une ponction biopsie du foie dans le but de :

- Evaluer les lésions hépatiques en cas de cytolyse et /ou cholestase associée à la MC dans 14 cas (36,84%)
- Evaluer les lésions hépatiques en cas d'une HAI associée : 4 cas (10,52%). (dans les 2autres cas d'HAI la PBH n'a pas été réalisée).
- Affirmer ou éliminer un bloc intra-hépatique en cas d'HTP : 8 cas (21,05%)
- Eliminer une hépatopathie dans le cas du cavernome portal : 1 cas (2,63%)

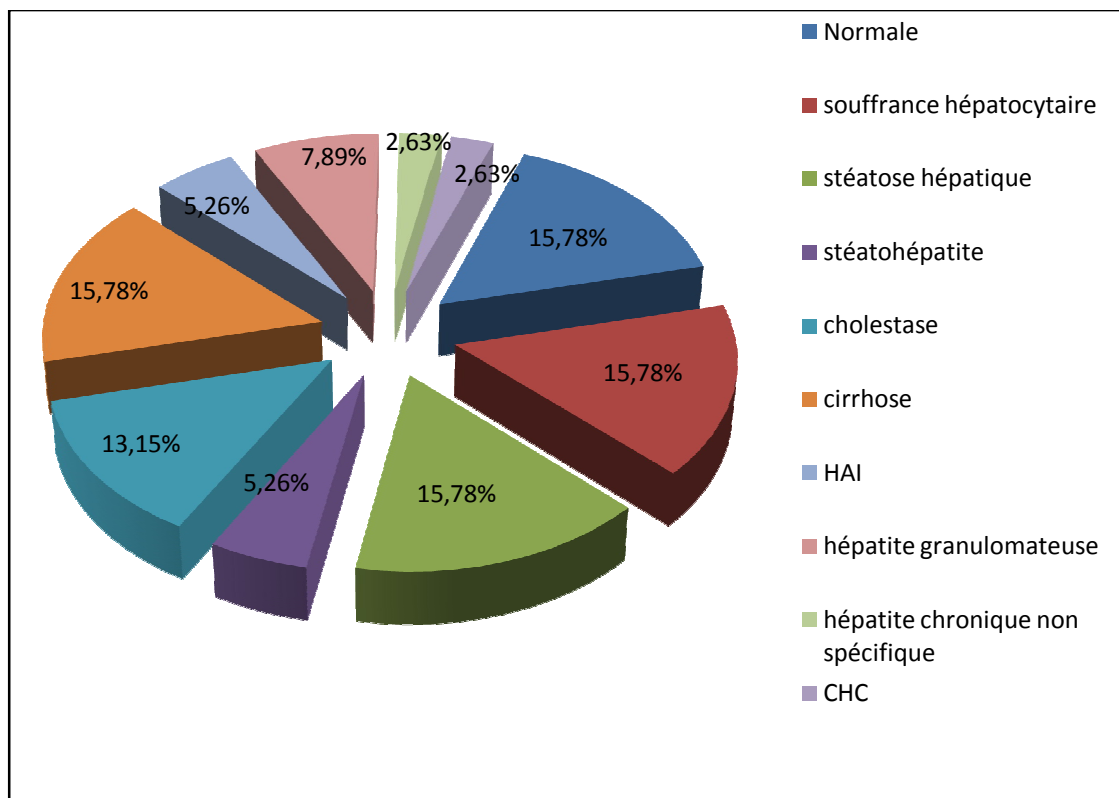


Figure 9 : Résultats histologiques de la PBF

Résultats de la PBH:

- a. L'étude histologique de la PBH était normale dans 6/38 cas (15,78%)
- b. des lésions d'hépatite chronique non spécifique étaient retrouvées dans 1 cas : activité modéré A2F2. (2,63%)
- c. Hépatite auto-immune dans 2 cas : (5,26%)
 - ✓ Pré-cirrhogène dans 1 cas
 - ✓ Activité modérée A2F2 dans 1 cas.
 - ✓ Dans les deux autres cas d'HAI, le parenchyme hépatique à la PBH était à la limite de la normale
- d. La stéatose hépatique retrouvée dans 6 cas (15,78%)
 - ✓ modérée dans 2 cas
 - ✓ massive dans 4 cas dont 2 (5,26%) sont macro et microvésiculaire.
- e. Stéatohépatite dans 2 cas (5,26%)
- f. Choléstase modérée dans 5 cas (13,15%)
- g. Souffrance hépatocytaire retrouvée dans 6 cas (15,78%)
- h. L'hépatite granulomateuse retrouvée dans 3 cas (7,89%), expliquée par une tuberculose hépatique dans 2 cas et liée à une sarcoïdose hépatique dans un cas.
- i. Les biopsies faites à la recherche d'un bloc intra-hépatique ont confirmé le diagnostic d'une cirrhose hépatique dans 6 cas (15,78%).
- j. Biopsie d'une masse hépatique était en faveur d'un hépatocarcinome dans un cas (2,63%).

III.2.5. Bilan étiologique:

Devant la découverte d'un bilan hépatique perturbé et/ou des signes d'HTP et/ou un foie réfléchissant à l'échographie, un interrogatoire minutieux a été mené pour éliminer toute prise d'alcool ou de médicaments ou plantes hépatotoxiques.

Un bilan étiologique (biologique et radiologique) a été demandé, complété au cas par cas par :

- Sérologies virales B et C : 38 cas
- Bilan immunologique du foie : Anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti LKM1, anticorps anti-SLA, anticorps antimitochondries type 2 : 36 cas
- Bilan de la maladie de Wilson : 9 cas
- Bilan d'une hémochromatose : Ferritinémie + saturation de transferrine : 9 cas.
- Alpha 1 antitrypsine : 3 cas
- Bilan de thrombophilie : 2 cas
- Bilan d'hémolyse : 1 cas
- Biopsie ostéomédullaire : 1 cas
- Bilan phtysiologique (recherche de BK dans les crachats, radiographie thoracique, intradermoréaction à la tuberculine) : 3 cas

- Bilan de sarcoïdose (bilan phosphocalcique, radiographie thoracique, TDM thoracique, bronchoscopie avec biopsie, Exploration fonctionnelle respiratoire, enzyme de conversion) :3 cas

Les résultats étaient les suivants :

- Hépatite auto-immune (HAI) type I dans 6 cas :
 - AAN mouchetés à 1/80 et AAML >1/40 dans 5 cas
 - Présence d'anticorps anti SLA dans 1 cas
- CBP dans 2 cas : AAN+, Anticorps anti-mitochondries type 2 +
- Sarcoïdose hépatique et pulmonaire dans 1 cas (hépatite granulomateuse, ADP médiastinales, bronchite granulomateuse épithélio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse, enzyme de conversion augmentée dans le liquide broncho-alvéolaire, Exploration fonctionnelle respiratoire normale).
- HVB dans 3 cas :
 - Le premier cas diagnostiqué en même temps que la MC :
 - Ag HBs +, AC Anti HBc +, AC Anti HBs -, Ag HBe -, AC Anti Hbe+
 - Charge virale = 209UI/ml
 - Les 2 autres cas étaient connus porteurs d'une HVB chronique, un 11ans et le deuxième 3 ans avant le diagnostic de MC.
- Le bilan phtysiologique a confirmé une tuberculose hépatique dans 2 cas.

IV. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE :

IV.1. Le régime sans gluten :

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement consistant en un régime sans gluten, supprimant tout aliment à base de blé, d'orge et de seigle. Une liste des produits interdits, établie par l'association des Marocains Intolérants au gluten (AMIG) leur est remise (**tableau n°6**). Cette association marocaine existe à Rabat, Fès, Meknès et Errachidia, elle est constituée de médecins, diététiciens, patients coéliquues ainsi que de leurs parents. Fondée en 2001, c'est un organisme à but non lucratif qui a pour mission d'aider, d'assister et de défendre les personnes atteintes de la MC au Maroc.

Aussi, une consultation hebdomadaire est assurée au service un suivi par des médecins et une diététicienne du service. Au cours de cette consultation, Il a été expliqué aux patients qu'il s'agissait d'un régime à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé.

Liste des produits autorisés existant sur le marché marocain	Liste des produits interdits
<u>Les beurres :</u> - Jaouda®, la prairie®, Président® <u>Les fromages :</u> - Babybel®, Président®, Fromage nature (jben) <u>Les huiles :</u> - huile de soja, huile d'olive - huile de tournesol (lesieur®, Huilor®, Cristal®) <u>Les fruits, compotes et légumes :</u> - tomates concentrées : Aicha® - Confiture : Aicha®, Bonne Maman® <u>Chocolats et confiserie :</u> - Chewing-gum : Malabar®, Hollywood®, stimorol® - Ferrero®, Haribo®, Jeff de Bruges®, Lindt®, Milka® <u>Les glaces:</u> - Kalise®, Polo Fritino (fresa, lemon, naranja) - Haagen Dazs® : arôme fraise et vanille <u>Les chips :</u> - Lay's® <u>Sauces et condiments :</u> - Amora® : Moutarde forte et mi forte - Heinz® : Ketchup <u>Les céréales :</u> - Kellogg's® : crispix chocolat, Rice krispies <u>Levures :</u> - levure chimique Idéale®, levure boulangère <u>Poisson :</u> - Saupiquet®, Isabelle® : les variétés sans gluten	- Amidon et amidon modifié : c'est l'amidon alimentaire extrait du blé pouvant contenir du gluten - Kamut : c'est un blé cultivé dans l'Egypte ancienne - Malt : ce sont céréales trempée, germée puis séchée avant d'être réduite en farine à base d'orge. - Triticale : Hybride de seigle de blé - la plupart des produits de boulangerie (pain, brioches, croissants...) - les pâtisseries : gâteaux, tartes, pâtisseries... - les pâtes alimentaires : spaghetti, macaroni... - les biscuits secs, Sandwich, au chocolat... - la plupart des céréales à déjeuner - la plupart des craquelins - les viandes et les poissons enfarinés ou panés - les pains de viande et de poissons - les sauces, les soupes et les desserts liés avec de la farine de blé, béchamel, fond de viande ou de volaille, crème pâtissière - les aliments enrobés de pâte à frire, poulet, beignets.

Tableau 6 : liste des produits interdits établies par l'AMIG

IV.2. Correction des carences :

- ✧ Une supplémentation en fer a été prescrite pour les patients présentant une anémie ferriprive.
- ✧ Une prescription de vitamine B12 par voie parentérale à vie, a été faite chez la patiente ayant une maladie de Biermer associée, et pendant un an chez les patients ayant une anémie macrocytaire par déficit en vitamine B12 par atteinte étendue.
- ✧ Une alimentation parentérale chez 3 malades présentant un tableau de cachexie sévère.

IV.3. Traitement des lésions associées :

- ✧ La corticothérapie et les immunosuppresseurs : dans 2 cas d'HAI active associée à la MC
- ✧ La corticothérapie (Budésouide) dans un cas de MC compliquée de sprue réfractaire type II.
- ✧ Corticothérapie par voie orale dégressive chez une patiente porteuse d'une maladie de crohn colique et duodénale ayant une sténose duodénale au niveau de la jonction D1-D2.
- ✧ Des diurétiques : dans 2 cas de cirrhose en décompensation ascitique
- ✧ La ligature de varices œsophagiennes dans 2 cas de décompensation hémorragique sur rupture de VO.
- ✧ La dilatation de l'anneau œsophagien chez les trois patientes qui ont un syndrome de Plummer Vincent associé à la MC.

- ✧ Un traitement antituberculeux dans 2 cas de tuberculose hépatique.
- ✧ Des antithyroïdiens de synthèse dans un cas de maladie de Basedow associée à la MC.
- ✧ La patiente qui présentait un cavernome portal sur foie sain n'a pas été mise sous traitement anticoagulant.

IV.4. Surveillance du traitement :

1. Rythme de surveillance :

Une fois par mois pendant le 1^{er} trimestre, puis une fois par trimestre pendant un an, puis les surveillances sont en fonction des deux atteintes, hépatique et intestinale.

2. Modalités de surveillance :

La surveillance du traitement est basée sur :

- ✧ La surveillance clinique : avec la recherche d'une prise de poids et de la disparition ou d'une amélioration des symptômes et des signes cliniques, surtout dans les 3 premiers mois.
- ✧ La surveillance biologique : avec analyse de la numération formule sanguine et de la ferritinémie, et l'analyse des bilans précédemment perturbés notamment le bilan hépatique.

- ✧ La surveillance sérologique : à un an, à la recherche d'une éventuelle négativation des auto-anticorps.
- ✧ La surveillance histologique : à un an au moins, à la recherche d'une repousse villositaire et d'une diminution de la LIE pour l'atteinte intestinale.
- ✧ La surveillance de l'ostéodensitométrie : après un an de RSG chez les patients pour lesquels elle était pathologique au départ.
- ✧ La surveillance échographique est préconisée tous les 6 mois chez les patients porteurs d'une atteinte hépatique associée, notamment une hépatopathie chronique.
- ✧ La PBH de contrôle réalisée chez certains patients pour apprécier l'évolution des lésions hépatiques après début du RSG.

V. EVOLUTION ET PRONOSTIC:

Parmi les 70 patients chez lesquels le diagnostic de maladie cœliaque a été posé associé à une atteinte hépatique :

- ✧ 20 malades ont été perdus de vue (soit 28,57%).
- ✧ 7 malades sont décédés :
 - Une patiente qui avait une MC associée à une stéatose hépatique massive est décédée par une thrombophlébite cérébrale en rapport avec une hypoalbuminémie sévère avant même de démarrer un traitement anticoagulant.
 - Un cas de CHC sur foie sain.
 - Un cas décédé dans un tableau de cachexie sévère.
 - Un cas par adénocarcinome de la tête du pancréas envahissant qui était porteur d'une hépatite auto-immune associée à la maladie cœliaque.
 - Un cas par lymphome malin non hodgkinien type T diagnostiqué en même temps que la MC.
 - Un cas d'adénocarcinome grêlique diagnostiqué en même temps que la maladie cœliaque.
 - Un cas de lymphome digestif invasif type T compliquant une sprue réfractaire type II.

L'évolution est donc appréciée chez 43 malades suivis à nos jours.

V.1. L'évolution de la maladie cœliaque :

V.1.1. Evolution favorable :

L'évolution est jugée favorable sur un faisceau d'arguments :

- ✧ Clinique : en cas de prise de poids, de disparition des symptômes et des signes cliniques.
- ✧ Histologique : en cas de repousse villositaire pouvant même aller jusqu'à la disparition de l'AV avec une diminution de la lymphocytose intra-épithéliale.
- ✧ Sérologique : en cas de négativation des anticorps.
- ✧ Ostéodensitométrie : en cas d'amélioration de la masse osseuse qui peut même se normaliser.

a. Evaluation clinique :

Une prise de poids moyenne de 11 kg est constatée, ainsi qu'une disparition des signes cliniques chez 38/43 patients soit 88,37%.

b. Evaluation histologique :

Des biopsies duodénales de contrôle ont été réalisées un an au moins après RSG chez tous nos patients. Ainsi :

- ✧ Une repousse villositaire totale, est retrouvée chez 22 patients (51,16%).
- ✧ L'atrophie villositaire est devenue partielle (du grade IV à II) chez 16 patients (soit 37,2%), mais toujours avec une LIE <30%.

- ✧ Une persistance d'une atrophie villositaire totale ou subtotale a été retrouvée chez 5 patients (soit 11,62%).

Les résultats sont résumés dans le **tableau n°7** :

		Biopsies jéjunales de contrôle		
		Absence d'AV	Persistance d'une AV modérée sans LIE	Persistance d'une AV totale ou subtotale
Nombre de malades		22/43	16/43	5/43
%		51,16%	37,2%	11,62%

Tableau 7 : L'évolution histologique

c. Evaluation sérologique :

Le bilan immunologique de contrôle n'a été demandé que chez 8 malades :

Une négativation des sérologies a été observée chez 5 patients (62,5%) et une diminution de leur taux a été observée chez 3 patients (37,5%).

d. Evaluation de l'ostéodensitométrie :

- ✧ L'ostéodensitométrie de contrôle n'a été réalisée que chez 38 patients (soit 88,37%).
- ✧ Les 5 autres patients avaient une ostéodensitométrie de départ normale.

- ✧ Une normalisation de l'ostéodensitométrie après un an de RSG était notée chez 20/38 (52,63%) dont : 16 (80%) avaient une ostéopénie au départ et 4 (20%) avaient une ostéoporose d'où l'intérêt du RSG.
- ✧ L'ostéodensitométrie de contrôle est restée pathologique chez 18/38 patients (47,36%) chez qui il persistait une ostéopénie.

Après les évaluations cliniques et paracliniques : Sur 43 patients régulièrement suivis, 38 patients avaient une évolution favorable soit 88,37%.

A noter que la patiente porteuse de la maladie de crohn colique et duodénale a été mise sous RSG et une corticothérapie par voie orale dégressive. L'évolution sous traitement était favorable avec une normalisation du transit et un gain de 4 kg en 2 mois. Le contrôle endoscopique 2 mois après montrait une disparition de la sténose duodénale confirmant ainsi son origine crohnienne.

V.1.2 Evolution défavorable sous RSG :

L'évolution était jugée défavorable chez 5 patients (soit 11,62%), avec une perte de poids moyenne de 4 Kg, persistance voire aggravation des signes cliniques chez tous ces patients et persistance de l'atrophie villositaire et d'une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%. Le contrôle sérologique n'a été demandé chez aucun de ces patients.

a. La mauvaise observance :

Un écart du régime a été noté chez les 5 patients restant (11,62%), la plupart du temps par manque de moyens.

b. La résistance au régime sans gluten :

Elle est apparue chez un patient suivi depuis 1998 en bonne évolution jusqu'en 2004 quand il a arrêté de lui-même le régime sans gluten. Il a été perdu de vue jusqu'en juin 2008 (durant 4 ans), ou il se présente dans un tableau de diarrhée chronique et syndrome oedémato-ascitique, avec un amaigrissement important et un syndrome de malabsorption biologique. La FOGD complétée de l'entéroscopie double ballonnet a objectivé des ulcérations siégeant au niveau des 2^{èmes} et 3^{èmes} anses jéjunales. L'étude histologique des biopsies jéjunales a objectivé une atrophie villositaire totale avec une LIE > à 70%. Le phénotype des lymphocytes était le suivant : CD4+, CD3+, CD8-, CD30-, éliminant un lymphome et concluant à une sprue réfractaire type II. Une alimentation parentérale a été instaurée pendant un mois associée au Budosénide au long cours. L'évolution a été marquée par une très bonne amélioration clinique et biologique avec un suivi histologique tous les 6 mois, mais un lymphome invasif est venu compliquer cette sprue 3 ans après le diagnostic.

V.1.3. les complications :

a. Les complications néoplasiques :

Retrouvées dans 5 cas et représentées par :

- ✧ Un lymphome malin non hodgkinien type T dans un cas, diagnostiqué en même temps que la MC.

- ✧ Un cas de lymphome malin non Hodgkinien compliquant une sprue réfractaire type II.
- ✧ Un adénocarcinome de la tête du pancréas avec envahissement vasculaire et ganglionnaire dans 1 cas décédé aussi peu de temps après découverte du cancer.
- ✧ Un adénocarcinome du grêle dans 1 cas : le traitement a consisté en une exérèse duodéno-jéjunale mais la patiente est décédée avant de démarrer la chimiothérapie adjuvante.
- ✧ Un cas de carcinome hépatocellulaire sur foie sain, diagnostiqué en même temps que la MC.

b. Kelly-Paterson : chez 3 malades de sexe féminin

Tous révélés cliniquement par une dysphagie organique et biologiquement par une anémie hypochrome microcytaire ferriprive. La fibroscopie montrait un anneau complet au niveau de la bouche de l'œsophage.

Les 3 patientes ont bénéficié d'une dilatation par bougie de Savary. La fibroscopie digestive complétée par des biopsies jéjunales, systématiques devant tout Kelly-Paterson, a objectivé une atrophie villositaire totale avec une LIE > à 30% chez les 3 patientes. Les AAE étaient positifs chez les 3 patientes.

L'évolution était très favorable sous RSG chez les 3 patientes sans récidiue de l'anneau avec un recul de 12 ans, 7 ans et un an.

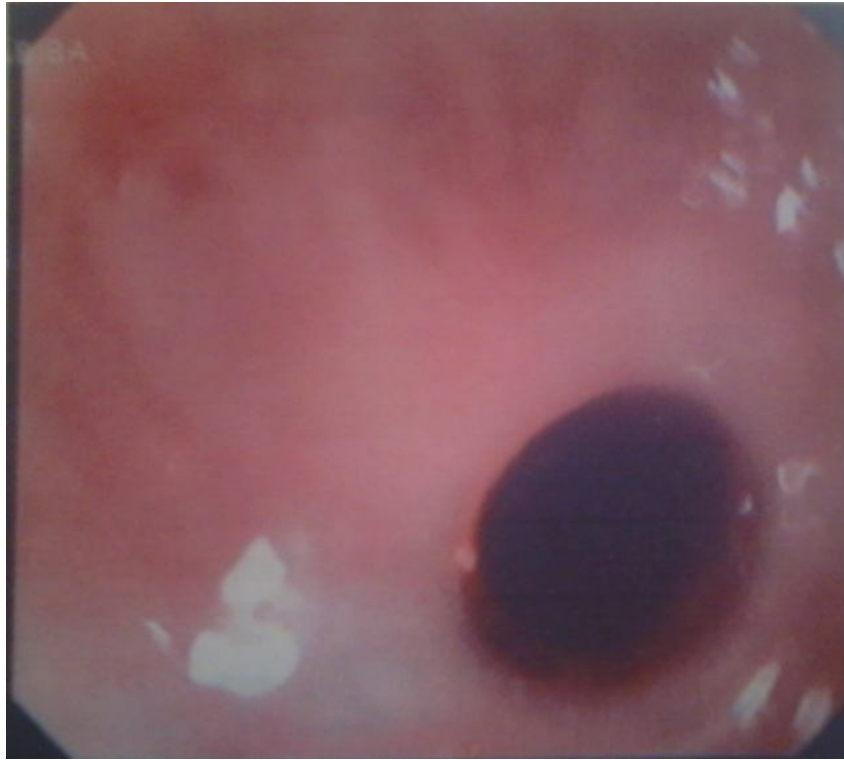


photo 1 : Anneau de la bouche de l'œsophage (Médecine C, CHU IBN SINA Rabat)

c. thrombophlébite cérébrale :

Après découverte de la MC, et au cours de son hospitalisation, la patiente a présenté des crises convulsives et des troubles de conscience. Un angioscanner cérébral réalisé en urgence a confirmé le diagnostique. La patiente est décédée avant même de démarrer un traitement anticoagulant.

d. Dénutrition sévère :

Retrouvée dans un cas : décédé

V.2. L'évolution de l'atteinte hépatique associée :

V.2.1. L'évolution des atteintes cryptogénétiques :

a. L'hypertransaminasémie cryptogénétique sans atteinte hépatique sous jacente :

- ✧ La cytolysa sans atteinte hépatique sous jacente a été retrouvé dans 17/43 cas (soit 39,53%) :
- ✧ Isolée dans 14 cas.
- ✧ Associée à une cholestase dans 3 cas.

La perturbation du bilan hépatique a disparue chez tous les malades après un délai variable de 1 mois à un an sous RSG.

A noter :

- ✧ Une diminution des PAL de 6N à 4N après un an de RSG chez le malade ayant une MC compliquée d'une sprue réfractaire type II, et la persistance d'une élévation des PAL est liée à l'hyperparathyroïdie avec atteinte osseuse associée à la MC.
- ✧ Diminution des GGT de 2,5N à 1,5N et de la BT de 7N à 1,5N chez la patiente qui avait un ictère en rapport avec une stéatohépatite après un mois de RSG.
- ✧ Il est intéressant de signaler que chez une patiente qui avait une cytolysa et une cholestase associée à sa MC, le bilan hépatique s'est normalisé après 1 an de RSG, et après 5 ans de suivi, la patiente a rechuté sur le plan clinique, elle a repositivé les AAE, ceci était en

rapport avec un écart de RSG, un bilan hépatique fut donc réalisé montrant l'apparition d'une cytolyse à 2N et une cholestase avec PAL à 3,5N et GGT à 4N, Les sérologies B et C réalisées étaient négatives ainsi que le bilan immunologique hépatique. La PBF faite n'a montré qu'une discrète souffrance hépatocytaire. La reprise d'un bon régime sans gluten après une minutieuse enquête alimentaire a permis le retour à la normale des anomalies biologiques.

b. La stéatose hépatique:

Dans notre série :

- ✧ Parmi les 27 malades ayant un foie réfléchissant à l'échographie, uniquement 8 patients ont bénéficié d'une PBH qui a montré une stéatose hépatique dans 6 cas et une stéatohépatite sévère micro et macrovacuolaire dans 2 cas.
- ✧ 25 ont bien évolué après un an de RSG soit 92,6%.
- ✧ Persistance d'un foie réfléchissant à l'échographie abdominale après un an de RSG dans 2 cas.

A noter que les 2 patientes qui avaient une stéatohépatite massive, ont normalisé leur bilan hépatique, leur échographie et même les lésions histologiques à la PBH de contrôle après un an de RSG.

c. La cirrhose cryptogénique :

Parmi les 7 patients cirrhotiques de notre série :

- ✧ 3 ont été perdus de vue.
- ✧ Deux patientes ont présenté une décompensation ascitique et hémorragique pour lesquelles elles ont bénéficié d'une ligature des VO et ont été mis sous diurétiques jusqu'à assèchement de l'ascite, et ont bénéficié d'une surveillance régulière tous les 6 mois clinique et échographique et on a noté une stabilisation de la cirrhose chez ces 2 patientes après début du RSG.
- ✧ Chez les deux autres patients cirrhotiques en décompensation ascitique, il y a eu un assèchement de l'ascite sous diurétiques et absence d'apparition de thrombose portale ou d'image de greffe néoplasique hépatique lors du suivi au long cours.

d. L'hépatite chronique non spécifique à la PBH :

Notée dans un cas, elle s'est améliorée cliniquement après 4 mois de RSG avec régression de la cytolysa de 5x N à 2,5xN puis il a été perdu de vue.

V.2.2. L'évolution des atteintes hépatiques associées à la maladie cœliaque :

a. L'hépatite auto-immune :

Dans notre série, 6 patients avaient une hépatite auto-immune associée à la MC :

- ✧ Tous de sexe féminin
- ✧ La découverte de l'HAI était concomitante à celle de la MC dans les 6 cas.
- ✧ Elle était active dans 2 cas, présentant une cytolysse à 2xN.
- ✧ La PBH a été réalisée chez uniquement 4 patientes, a montré :
 - Un parenchyme hépatique à la limite de la normale dans 2 cas.
 - Une activité modérée A2F2 dans un cas.
 - Lésions pré-cirrhogènes dans un cas.
- ✧ Un RSG a été démarré chez tous les patients, associé à une corticothérapie et des immunosuppresseurs chez les deux patientes ayant une HAI active.
- ✧ 2 patientes avaient une HAI non active ont bénéficié juste d'une surveillance,
- ✧ L'évolution :
 - 1 patient a été perdu de vue.
 - 1 décédée par adénocarcinome de la tête du pancréas.
 - Normalisation du bilan hépatique dans les 2 cas d'HAI active.
 - Négativation des AAN 2 ans après le début du RSG dans un cas d'HAI non active.

b. La cirrhose biliaire primitive :

Dans notre série 2 patients avaient une CBP :

- ✧ Les 2 de sexe féminin.
- ✧ La découverte de la CBP était concomitante à celle de la MC dans un cas, et a survenu 2 ans après diagnostic de la MC dans le deuxième cas.
- ✧ La PBH réalisée chez les deux patientes était :
 - Normale dans un cas.
 - En faveur d'une souffrance hépatocytaire dans le 2^{ème} cas.
- ✧ Une patiente a normalisé son bilan hépatique un mois après RSG avec bonne évolution clinique et histologique (bonne repousse villositaire avec LIE < à 30%) après un an de RSG.
- ✧ Chez la 2^{ème} patiente, le bilan hépatique s'est amélioré mais sans normalisation (persistance d'une cytolysse à 1,5N et disparition de la cholestase) après un an de RSG, et elle s'est améliorée sur le plan clinique mais non histologique (persistance de l'AV et de la LIE) malgré un régime bien suivi.

c. La sarcoïdose hépatique :

La patiente présentant une sarcoïdose hépatique associée à la maladie cœliaque dans notre série n'a pas posé d'indication au traitement par les corticoïdes vu la normalisation du bilan hépatique ainsi que la stabilité des adénopathies médiastinales à la TDM thoracique et la négativation de l'enzyme de conversion 6 mois après avoir posé le diagnostic.

La patiente a connu une bonne évolution clinique sous RSG avec un recul de 7 ans.

d. Le cavernome portal :

Un cas de thrombose portal sur foie sain a été retrouvé dans notre série chez une patiente par hyperhomocystéinémie.

L'évolution était bonne clinique et histologique (disparition de l'atrophie villositaire) sous RSG seul sans extension de la thrombose malgré que le malade n'a pas été mis sous traitement anticoagulant car il y a eu une normalisation de l'homocystéinémie sous RSG seul.

f. Autres associations :

- ✧ 2 cas de tuberculose hépatique ont été retrouvés dans notre série ayant été mis sous traitement anti bacillaire pendant 6 mois avec normalisation du bilan hépatique et de la PBH un an après.
- ✧ Les 3 cas d'HVB retrouvés dans notre série sont restés inactifs donc ils ont bénéficié juste d'une surveillance.
- ✧ Normalisation du bilan hépatique 3 mois après début du RSG dans les 2 cas d'HTP idiopathique qui sont restés bien compensés.

V.3. En conclusion sur l'évolution:

V.3.1. de la maladie cœliaque :

- ✧ L'évolution de la maladie cœliaque était favorable chez 38/43 patients soit 88,37%, cette évolution favorable n'a pas été influencé par l'atteinte hépatique associée.

V.3.2. de l'atteinte hépatique :

- ✧ L'évolution de l'atteinte hépatique a été marquée par :
 - a. Normalisation du bilan hépatique dans les hypertransaminasémies cryptogéniques sans atteinte hépatique sous jacente un mois à un an après début du RSG dans 100% des cas.
 - b. Normalisation des données échographiques et biologiques en cas de stéatose hépatique dans 25/27 cas soit 92,6%.
 - c. Normalisation des lésions histologiques chez les 2 patientes ayant une stéatohépatite massive après un an de RSG.
 - d. Stabilisation des cirrhoses cryptogéniques associées à la MC dans 5/7 cas soit 71,42%.
 - e. La bonne évolution clinique et biologique chez les deux patientes porteuses d'HA1 après traitement par les corticoïdes et les immunosuppresseurs.
 - f. Normalisation du bilan hépatique chez les 2 patientes ayant une CBP après début du RSG mais avec persistance de l'atrophie villositaire et de la lymphocytose intra épithéliale chez une d'entre elles.



Discussion



INTRODUCTION

La maladie coéliquaue, caractérisée par une atrophie des villosités de la muqueuse intestinale et par la présence d'anticorps anti-endomysium et/ou antitransglutaminase, peut s'accompagner de diverses manifestations extra-intestinales. L'atteinte hépatique est l'une des plus fréquentes [20].

L'association de la MC à certaines hépatopathies chroniques, telles que l'HAI et la CBP est clairement établie.

Par ailleurs, la MC s'accompagne dans 20 à 53% des cas d'une cytolysé chronique qui disparaît après instauration du régime sans gluten [20,21]. Bardella et al ont montré que la MC est associée à 9% des hépatopathies chroniques d'origine inexpliquée [22].

Plusieurs études ont déterminé la prévalence de l'atteinte hépatique dans la MC Chez l'adulte. **Tableau8 :**

Auteur	Nombre de malades coéliquaues	Nombre de malades avec atteinte hépatique	%
Bardella (1995)	158	72	45,4
Novacek (1999)	178	76	43
Sabelnikova (2003)	116	56	48,4
Maamouri (2009)	57	2	3,5
Notre série (2010)	145	70	48,27

Tableau 8 : Prévalence de l'atteinte hépatique chez les patients atteints de MC [23,24,25,26]

Dans notre série, 70 cas d'association entre la MC et une atteinte hépatique sur un nombre total de 145 cas de MC soit 48,27%, ont été recensés dans le service d'hépatogastro-entérologie «Médecine C» du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat.

Les atteintes hépatiques relevées dans notre série sont résumées dans le tableau suivant :

Atteinte hépatique	Nombre de cas	%
L'hypertransaminasémie cryptogénétique	17	11,72%
La stéatose hépatique	27	18,62%
La cirrhose hépatique cryptogénétique	7	4,82%
L'hépatopathie chronique non spécifique à la PBH	1	0,68%
L'hypertension portale idiopathique	2	1,37%
L'hypertension portale sur cavernome portal	1	0,68%
L'hépatite auto-immune	6	4,13%
La cirrhose biliaire primitive	2	1,37%
La sarcoïdose hépatique	1	0,68%
L'hépatite granulomateuse tuberculeuse	2	1,37%
L'hépatite virale B	3	2,06%
Le carcinome hépatocellulaire sur foie sain	1	0,68%

Tableau 9 : les différentes atteintes hépatiques associées à MC recensées dans notre série

Presque toutes ces associations ont fait l'objet d'études dans la littérature.

Au cours de cette discussion, nous aborderons les données épidémiologiques, étiopathogéniques et l'évolution de chacune des atteintes associées à la MC retrouvées dans notre série ainsi que de celles citées dans la littérature.

I. LA MALADIE CŒLIAQUE :

I.1. Épidémiologie :

a. prévalence :

Les premières études épidémiologiques concernant la maladie cœliaque de l'adulte intéressaient les formes symptomatiques dites de présentation clinique «classique» associant un syndrome de malabsorption et des signes digestifs à des degrés variables. La fréquence de la maladie était alors sous estimée en raison des formes silencieuses, pauci symptomatiques ou atypiques qui sont actuellement majoritaires [27].

Des études séro-épidémiologiques récentes, utilisant le dépistage par la recherche d'anticorps antiendomysium ou antigliadine dans des populations non sélectionnées, font état d'une prévalence d'environ 1/100 aux Etats-Unis [28] et de 1/300 en Europe [29].

Au nord de l'Afrique, notamment en Tunisie, cette prévalence est de 1/700 [30].

Aucune étude n'a précisé à ce jour la prévalence de la maladie cœliaque dans notre pays.

b. L'âge :

La maladie cœliaque présente un pic de fréquence à l'âge adulte entre 20 et 40 ans quoique les formes se révélant après 60 ans ne sont pas exceptionnelles (peuvent aller jusqu'à 20% des cas) [31].

Dans notre étude : l'âge moyen était de 33,3 ans avec des extrêmes allant de 13,5 à 61 ans. La tranche d'âge la plus fréquente est entre 21 et 30 ans. 85,7% de nos patients avaient un âge entre 20 et 50 ans, seul 2,85% avaient au-delà de 50 ans.

c. Sex-ratio :

La MC est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme [31]. Dans notre série, le sexe ratio F/H est de 4 confirmant la classique prédominance féminine. Le sexe ratio rapporté dans la littérature concerne la MC en général alors que notre sexe ratio concerne les patients atteints de MC avec une atteinte hépatique associée, parmi ces atteintes on trouve l'HAI qui est beaucoup plus fréquente chez la femme que chez l'homme ce qui peut expliquer en partie cette nette prédominance féminine.

I.2. la clinique :

Le tableau clinique caractéristique et classique de la MC comportant diarrhée-stéatorrhée-amaigrissement, était une condition à la réalisation des biopsies intestinales. Cette attitude a été secondairement révisée : on s'est en effet aperçu que les adultes avec MC pouvaient présenter des signes cliniques moins francs. La reconnaissance de manifestations extra-intestinales associées à la MC a encore élargi son spectre clinique, ce qui a permis de proposer des biopsies intestinales à des individus qui, auparavant, n'en auraient pas eu [32].

Le tableau suivant résume les principales manifestations cliniques de la MC [18] :

Symptômes typiques	Manifestations atypiques	
Diarrhée chronique Asthénie Amaigrissement Distension abdominale Constipation Nausée/ vomissements Œdèmes Retard de croissance	Secondaire à la malabsorption : • Petite taille • Ostéopénie, douleurs osseuses • Fractures spontanées • Fausses-couches récidivantes • Stéatose hépatique • Douleurs abdominales récidivantes • Flatulence • Anémie ferriprive • Crampes, tétanie • Alopécie	Indépendante de la malabsorption • Hypoplasie de l'email dentaire • Aphthose buccale récidivante • Hypertransaminasémie inexpliquée • Aménorrhée primaire ou secondaire • Puberté tardive ou ménopause précoce • Infertilité • Hippocratisme digital • purpura • Psoriasis • Myasthénie • Ataxie • Polyneuropathie • Epilepsie • Migraine

Tableau 10 : Principales manifestations cliniques de la MC

I.3. La biologie :

Une fois le diagnostic de maladie cœliaque posé, certains examens complémentaires peuvent être demandés pour compléter l'exploration du syndrome de malabsorption : numération formule sanguine, Ferritinémie, vitamine B12, folatémie, taux de prothrombine, bilan phosphocalcique, magnésémie.

Des tests biologiques hépatiques (bilan hépatique, les sérologies de l'HVB et l'HVC, bilan auto-immun, la PBH) peuvent être demandés pour rechercher une hépatopathie associée.

Tout patient atteint de MC devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par ostéodensitométrie osseuse.

I.4. La sérologie :

Des anticorps sériques sensibles et spécifiques sont actuellement disponibles. Ces anticorps sont essentiellement les anticorps antigliadine (AAG) d'isotype IgG et IgA, les anticorps antiendomysium (AAE) particulièrement d'isotype IgA, et plus récemment les anticorps antitransglutaminase (ATG) d'isotype IgA [33] Les anticorps antiendomysium sont les plus utilisés. En cas de suspicion de MC devant un tableau clinique fruste ou atypique, leur positivité impose des biopsies intestinales pour confirmer le diagnostic (la spécificité de ces tests n'étant pas totale). Inversement, en cas de découverte d'une atrophie villositaire sur des biopsies intestinales, la positivité de ces tests permet d'affirmer le diagnostic avec une quasi certitude. Ces anticorps peuvent aussi

être utilisés pour la surveillance du régime sans gluten bien suivi et leur persistance évoque donc une mauvaise observance du RSG. En cas de déficit sélectif en IgA (2 à 3% des cas), les anticorps de type IgA ne sont pas détectables et les anticorps de type IgG doivent être recherchés [34].

Récemment, la cible antigénique des anticorps anti-endomysium a été identifiée. Il s'agit de la transglutaminase tissulaire. La détection des anticorps antitransglutaminase par un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) marque simple, reproductible et performante de la MC, va probablement supplanter les autres tests sérologiques [35].

	sensibilité	spécificité	Sensibilité (Notre série)
Anticorps antiendomysium (IgA)	90%	99%	74,13%
Anticorps antigliadine (IgA)	83%	82%	78,57%
Anticorps antitransglutaminase (IgA)	93%	95%	66,7%

Tableau 11 : Spécificité et sensibilité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque [36].

I.5. l'endoscopie :

Le diagnostic de la maladie cœliaque repose sur la mise en évidence de lésions de l'intestin grêle proximal. La réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale avec des biopsies étagées du duodénum et du jéjunum est donc nécessaire. En plus, l'endoscopie permet d'évaluer l'intensité et l'étendue en longueur des lésions [37].

Selon Cosnes [38], il existerait une relation entre la sévérité des signes cliniques et biologiques et l'étendue en longueur des lésions.

Les signes endoscopiques évocateurs de MC sont par ordre de fréquence décroissante :

- ✧ Une raréfaction des plis (49%) [7]
- ✧ Un aspect en mosaïque avec disparité du relief microvillositaire (41%) [7]
- ✧ Un aspect en écaille (35%) [39]
- ✧ Un aspect en fond d'œil avec une bonne visibilité des vaisseaux sanguins 15% [39]

A noter qu'une muqueuse duodénale peut être normale dans 25% des cas.

Dans notre série, une fibroscopie a été réalisée chez tous les patients, l'aspect endoscopique le plus observé est la raréfaction des plis duodénaux notés chez 19 patients (27,14%). Un aspect nodulaire a été noté dans 16 cas (22,85%). L'aspect en mosaïque duodénale est retrouvé chez 2 patients. Un aspect craquelé ou en écaille est retrouvé dans 4 cas.

Chez 25 patients soit 35,71% des cas, l'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale était normal, ce qui témoigne de l'importance de réaliser des biopsies systématiques devant tout syndrome de malabsorption.

Auteur	Aspect normal	Raréfaction des plis	Aspect en mosaïque	Aspect en écaille	Aspect en fond d'œil
Cosnes [38]	-	49%	41%	35%	15%
Gueddana [40]	25%	67,5%%	82,5%	12,5%	-
Notre étude	35,71%	27,14%	2,85%	5,71%	-

Tableau 12 : Aspects de la muqueuse duodénale décrits à l'endoscopie



photo 3 : aspect normal du duodénum



photo 2 : perte des plis duodénaux

(Médecine C, CHU Ibn Sina Rabat)

I.6. L'histologie : «GOLD STANDARD» :

L'étude histologique au cours de la maladie cœliaque de l'adulte est d'un grand intérêt, elle permet d'une part de poser le diagnostic et d'autre part elle permet de suivre l'évolution sous régime sans gluten [41].

La lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale au cours de la MC associe [42,43] :

- ✧ Atrophie villositaire (AV) totale, subtotale ou partielle
- ✧ Augmentation des lymphocytes intraépithéliaux >30%
- ✧ Hyperplasie des cryptes
- ✧ Hypercellularité de la lamina propria faite de lymphocytes, plasmocytes et Polynucléaires neutrophiles.

Dans notre série, l'atrophie villositaire sévère (totale et subtotale) était retrouvée chez 64 patients (91,42%), elle était partielle dans 4 cas (5,71%). la lymphocytose intra-épithéliale n'était précisée que chez 29 malades soit 41,42%.



photo 4 : Biopsie duodénale normale (HEx100)
(service d'anatomie pathologique, CHU Ibn Sina, Rabat)

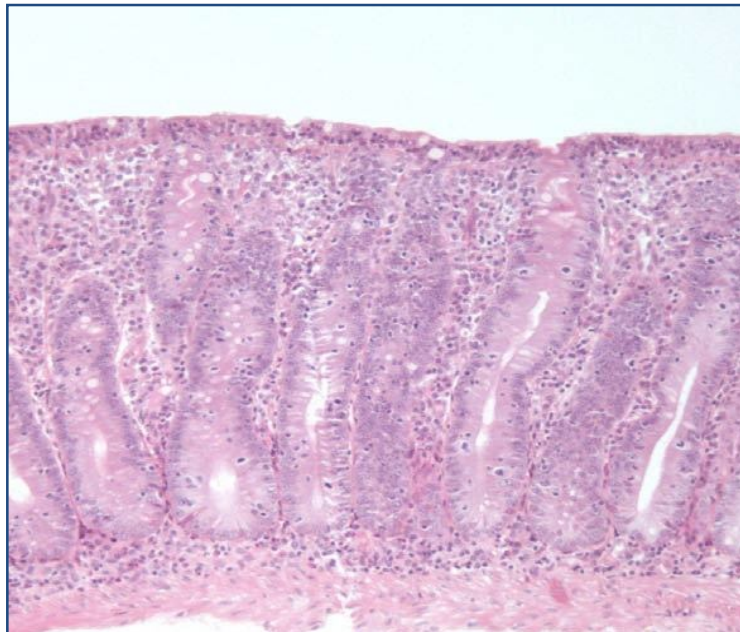


photo 5 : Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire totale (HEx100)
(service d'anatomie pathologique, CHU I bn Sina, Rabat)

HE : Hématéine éosine

I.7. Traitement et évolution :

Le régime sans gluten doit être prescrit à vie et cela quelle que soit l'expression clinique de la maladie car il prévient en partie le risque de lymphome et les complications osseuses. L'efficacité et la surveillance du RSG sont appréciées par l'amélioration des signes cliniques et histologiques après 1 à 3 mois de régime, et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de RSG [18]. L'AV se répare de bas en haut en 6 mois à un an et de façon incomplète dans 50% des cas [44].

Dans notre série, l'évolution était favorable chez 88,37% des patients et elle était jugée défavorable chez 5 patients (soit 11,62%), avec une perte de poids moyenne de 4 Kg, persistance voire aggravation des signes cliniques chez tous ces patients et persistance de l'atrophie villositaire et d'une lymphocytose intra-épithéliale supérieure à 30%. Ceci était dû à un écart du régime.

II. LES ATTEINTES HEPATIQUES CRYPTOGENETIQUES ASSOCIEES

A LA MC :

II.1. L'hypertransaminasémie :

II.1.1.l'historique:

En 1977, Hagander et al [45] décrivent pour la première fois, une augmentation de l'activité sérique des transaminases chez 39% d'une série de malades (au nombre de 74) ayant une MC, cette hypertransaminasémie était réversible, dans la plupart des cas, sous RSG. Une évaluation histologique, réalisée chez 13 malades avait montré une légère hépatite réactive dans 5 cas et différents types de lésions hépatiques allant d'une simple stéatose à la fibrose et à la cirrhose chez les 7 autres patients. Depuis, plusieurs études ont confirmé la fréquence élevée de la cytolysé dans la MC (tableau 13).

D'autre part, la MC peut se présenter comme un désordre cryptogénétique du foie isolé. un tel début a été décrit la première fois en 1986 chez une jeune fille présentant une élévation persistante et cryptogénétique des transaminases avec à la PBH une légère hépatite réactive le diagnostic de MC a été suggéré par un titre élevé d'anticorps anti réticuline trouvé au hasard durant la recherche d'autres auto-anticorps [50].

II.1.2. la prévalence :

Plusieurs études ont déterminé la prévalence de l'hypertransaminasémie dans la MC chez l'adulte.

La prévalence dans ces différentes études varie de 14,7% [48] à 61% [47], avec une moyenne de 42% [23]. Dans notre série la prévalence était estimée à 24,28%.

Deux études récentes regroupant près de 200 malades ayant une hypertransaminasémie inexpliquée, ont montré qu'une part importante pouvait être liée à une MC [21,22] :

- ✧ Volta et al [21], ont trouvé une prévalence de 9% de MC dans un groupe de malade ayant une hypertransaminasémie non expliquée par les étiologies habituelles virales, auto-immunes, toxiques ou génétiques.
- ✧ Bardella et al [22] ont montré que la prévalence de la MC était plus élevée dans ce groupe de malades (9,3%) que dans la population italienne (0,5%), et dans le groupe témoin de malades ayant une maladie hépatique connue (0,3%).

La prévalence de la MC étant d'au moins 1/300, la recherche d'une MC devrait être effectué avant d'autres maladies plus rares, comme la maladie de Wilson (prévalence de 1/30000) et le déficit en alpha 1 antitrypsine (prévalence de 1/1500) [5,51].

Auteur	Nombre de MC	Nombre de malades avec cytolyse	Normalisation sous RSG
Hagandar 1977[45]	74	29 (39%)	100%
Jacobsen 1990 [46]	132	62(47%)	66%
Morillas 1991 [47]	46	28(61%)	72%
Bardella 1995 [23]	158	67(42%)	90%
Dickey 1995 [48]	129	19(14,7%)	85%
Novacek 1999 [24]	178	72(40%)	89%
Roy 2000 [49]	29	12(41%)	100%
Notre série	70	17(24,28%)	100%

Tableau 13 : Prévalence de l'hypertransaminasémie
chez des malades atteints de maladie cœliaque

II.1.3. Histologie :

Jacobsen et al [46] ont montré que les biopsies hépatiques, réalisées chez des patients présentant une maladie cœliaque et une cytolyse hépatique, montrent l'existence de lésions inflammatoires non spécifiques.

Ainsi, sur une série de 37 biopsies hépatiques, Jacobsen et al ont trouvé 32 atteintes hépatiques (86,5%) dont 25 lésions non spécifiques (68%) :

- ✓ **concernant l'espace porte** : il s'agit essentiellement d'élargissement de l'espace porte (12 cas, 40%), de destruction du canal biliaire (9 cas, 36%) et d'infiltrat de cellules mononuclées (5 cas, 20%).

- ✓ **concernant le parenchyme hépatique**: il s'agissait surtout d'une augmentation du nombre de cellules de Kupffer (13 cas, 52%), d'infiltrat de cellules mononuclées (9cas, 36%) et de stéatose (7cas, 28%).

Dans notre série les biopsies hépatiques qu'on a réalisé en cas de cytolyse ont montré :

- ✧ Des lésions non spécifiques (souffrance hépatocytaire) dans 44% des cas.
- ✧ Stéatose massive dans 16% des cas.
- ✧ Stéatohépatite dans 8% des cas.
- ✧ mais ont objectivé également une hépatite chronique d'activité modérée dans un cas (4%), ainsi qu'une hépatite granulomateuse dans 2 cas (8%), et une cirrhose hépatique dans 4 cas (16%).

La réalisation d'une PBH n'est recommandée, par la plupart des auteurs, qu'en l'absence de normalisation des perturbations biologiques sous régime bien suivi depuis plus de 12 mois ou lorsqu'il existe une cholestase anictérique, ceci dans le but de rechercher une hépatopathie sous jacente [52] ; ce dépistage étant d'autant plus important que c'est parfois l'affection hépatique associée à la MC qui détermine le pronostic vital des patients [52,53].

II.1.4. Etiopathogénie :

Le mécanisme exact de l'hypertransaminasémie au cours de la MC reste inconnu.

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été avancées concernant cette atteinte hépatique non spécifique :

- a. Un état de malnutrition chronique [54], cependant 73% des malades de Bardella et al [22], n'avaient pas de syndrome de malabsorption et de plus, l'indice de masse corporelle n'était pas corrélé à l'activité sérique des transaminases.
- b. Une pullulation bactérienne intestinale bien que peu probable, compte tenu de la faible prévalence rapportée (6,3%) et de la normalité du dosage sérique des folates et de la vitamine B12 [54].
- c. Une perméabilité intestinale accrue responsable d'une augmentation de l'endotoxine dans la circulation portale [23,24]. Novacek et al [24], ont trouvé une bonne corrélation entre l'indice de perméabilité intestinale et le taux sérique des transaminases, ces dernières se normalisant avec le retour à la normale de la perméabilité intestinale. Cette hypothèse est étayée par la constatation des mêmes altérations hépatiques chez des malades ayant une rectocolite hémorragique, et par la normalisation des tests biologiques hépatiques avec le retour à l'état quiescent de la rectocolite [55].
- d. Enfin la MC peut se comporter comme une maladie de système engendrant outre une atteinte hépatique, des gastrites, des colites lymphocytaires, des glomérulonéphrites, ainsi que des symptômes psychiatriques ou neurologiques [56].

II.1.5. Evolution :

L'hypertransaminasémie associée à la MC régresse totalement dans la majorité des cas (95% des patients) après instauration d'un RSG dans un délai variable de l'ordre de 3 mois à un an [23]. Dans notre série, chez les 17 malades avec cytolyse chez qui on a pu suivre l'évolution sous RSG, la cytolyse a disparu après un délai variable de 1 mois à 1 an.

Toutefois, la MC peut également être associée à différentes hépatopathies et ces dernières doivent par conséquent être recherchées en cas de persistance ou d'aggravation des anomalies hépatiques sous RSG bien suivi [22,23,24].

Les causes d'absence de normalisation des perturbations hépatiques chez les patients ayant une MC peuvent être : virales (39%), mauvaise observance du RSG (22%), à suspecter surtout si les anticorps AAE restent positifs avec la persistance d'une atrophie villositaire sur les biopsies duodénales, hépatopathie auto-immune (11%) ou autres étiologies de nature diverse (28%) [56,57].

En terme histologique, l'évolution est marquée par la régression des lésions hépatiques, souvent peu sévères, chez les malades sous RSG. A l'inverse, l'évolution histologique à long terme des malades conservant une élévation persistante des transaminases reste peu documentée. La ponction biopsie du foie ne semble donc justifiée que lorsque l'hypertransaminasémie ne régresse pas sous RSG ou lorsqu'il existe une cholestase ictérique [57].

II.1.6. Dépistage :

En définitive, il paraît licite de rechercher une MC en cas d'augmentation inexpliquée des transaminases. De fait la recherche d'auto-anticorps spécifiques de la MC (AAG, AAE++, ATG) mérite d'être incluse dans le bilan étiologique d'une élévation inexpliquée des transaminases, permettant ainsi un diagnostic précoce de la maladie. Cette prise en charge thérapeutique au stade débutant est indispensable en raison du risque accru d'apparition de tumeurs malignes intestinales [57].

II. 2. La stéatose hépatique :

II.2.1.Historique :

La stéatose hépatique non alcoolique ou non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) est la première cause d'hépatopathie chronique, survenant le plus souvent chez des malades souffrant de syndrome métabolique en dehors de toute consommation d'alcool [58].

Elle existe principalement sous deux entités définies histologiquement : la stéatose pure dont l'évolution est le plus souvent bénigne, et la stéatohépatite ou non alcoholic steatohepatitis (NASH) susceptible d'évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [58].

Depuis le premier cas décrit par van Tongeren en 1972 [59], plusieurs cas de stéatose hépatique en association avec la maladie coéliquaue ont été rapportés, dont certaines étaient massives avec toujours une bonne évolution sous RSG ce qui signe le lien de causalité entre les 2 maladies [60,61,62,63,64].

(Tableau 14)

Auteurs	Nombre	PBH
Puchelle 1976 [60]	1	Stéatose hépatique massive avec fibrose portale et périportale
Capron 1983 [61]	1	Stéatose hépatique macrovésiculaire à 70%
Naschitz 1987 [62]	1	Stéatose hépatique macrovésiculaire à 90%
Mitchison 1989 [63]	1	Stéatose hépatique sévère
Cassagnou 1996 [64]	1	Stéatose hépatique micro et macrovésiculaire à 75%

Tableau 14 : Cas rapportés de maladie cœliaque associée à une stéatose hépatique

L'histoire naturelle et la prévalence exacte dans la population générale de la stéatose hépatique sont mal connues en raison de l'absence d'études prospectives longitudinales de grande ampleur [65].

Les causes habituelles de stéatose hépatique sont l'alcoolisme, l'obésité, le diabète et la corticothérapie [66], alors que la malnutrition protéique représente la cause principale dans les pays du tiers monde [67]. La stéatose hépatique se rencontre également dans les malabsorptions intestinales accompagnant le by-pass chirurgical des obésités morbides [68] et les maladies inflammatoires intestinales [69].

La stéatose hépatique bien que considérée comme révélatrice de la MC, survenait constamment lors de malabsorption sévère [69].

II.2.2.Prévalence :

La prévalence de la NAFLD et la NASH est en augmentation à l'échelle mondiale, en raison de la fréquence croissante du syndrome métabolique. Elles surviennent à une prévalence de 20 à 30% en Europe [70].

La NAFLD et la NASH sont deux fois plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome métabolique par rapport à la population générale [70].

Dans la série de Jacobson et al [46] 28% des malades avaient à la PBH une stéatose occupant plus de 25% des hépatocytes. La stéatose hépatique macrovésiculaire est la plus fréquente dans la maladie coéliquue [67] et la stéatose microvésiculaire, en revanche, est une complication rare de la MC et seuls quelques cas ont été décrits [67].

Dans notre série, la prévalence de la stéatose hépatique, confirmée par la PBH, était seulement de 15,78%, mixte macro et microvésiculaire dans deux cas (5,26%), Cependant, il faut dire que la PBH n'a pas été réalisé systématiquement chez tous nos patients.

II.2.3. Etiopathogénie :

La stéatose hépatique est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, le plus souvent sous forme de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie [58]

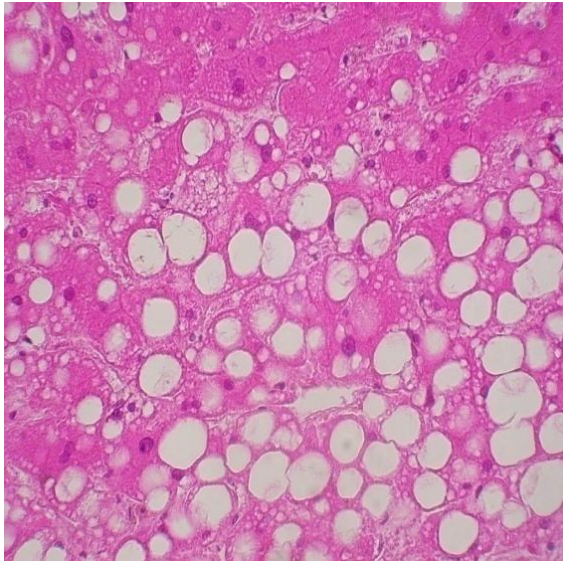


photo 6 : Stéatose hépatique, aspect des micro et macrovacuoles optiquement vides dans le cytoplasme des hépatocytes



photo 7 : Stéatose hépatique diffuse

Les mécanismes impliqués dans la stéatose hépatique au cours de la maladie coéliquaue sont probablement les mêmes que ceux impliqués dans la stéatose liée à d'autres déficits protéiques [58].

L'accumulation de graisse dans le foie serait due à l'afflux élevé des acides gras libres, lié à l'apport alimentaire important ou à la libération accrue à partir des tissus adipeux et à la synthèse de novo renforcée [71].

Causes métaboliques et nutritionnelles	
Principales	Obésité 70 à 75%. Diabète 40 à 50%. Hypertriglycéridémie 40 à 50%.
Autres	Dénutrition prolongée. Alimentation parentérale Courts circuits digestifs, Résection étendue du grêle, Gastroplastie.
Causes non métaboliques	
Médicaments	Corticoïdes, Méthotrexate, Amiodarone....
Divers	HVC, toxiques industriels

Tableau 15 : Principales causes de stéatose hépatique non alcoolique

En dehors de l'alcool qui reste la première cause de stéatose, les autres causes dites non alcooliques regroupent classiquement les anomalies du métabolisme glucidique et/ou lipidique et les troubles nutritionnels. Le tableau 15 résume les principales causes de stéatose non alcoolique par ordre de fréquence [58].

Dans la série de Jacobsen et al, le tableau histologique était identique à celui observé après bypass jéjuno-iléal ; cela suggère que les lésions hépatiques sont secondaires à des altérations nutritionnelles ou à l'exposition à des toxines absorbées par la muqueuse intestinale lésée [46].

II.2.4.Evolution :

L'introduction d'un RSG permet le retour à la normale de la taille du foie, de la biologie et de l'histologie même dans les cas les plus sévères de stéatose massive (NASH) [62].

Natschizt et al [62] ont rapporté le cas d'une stéatohépatite intéressant 90% des hépatocytes, le contrôle histologique du foie après un an de RSG ne retrouvait plus que 20% d'hépatocytes vacuolisés.

D'ailleurs, chez deux de nos patients, qui présentaient une stéatohépatite sévère (NASH) avec cytolysse, le RSG a permis la disparition de la cytolysse ainsi que des lésions hépatiques confirmée histologiquement par une PBH de contrôle qui était tout à fait normale après un an de RSG.

Parmi les 27 malades présentant une stéatose hépatique dans notre série, 25 ont bien évolué sur le plan clinique, biologique et échographique, les 2 autres ont gardé un foie réfléchissant à l'échographie abdominale de contrôle après un an de RSG.

II.2.5.Dépistage :

Une question importante qui se pose et qui a été relevée par Grieco et al [72] : est ce que la stéatose associée à la MC ne prête pas à confusion avec la NASH ?

Au fait, le dépistage d'une MC en cas de stéatose hépatique isolée ne serait pas logique vu la fréquence élevée et l'évolution «bénigne» de cette dernière. Cependant, le problème se pose lorsqu'on a une stéatose hépatique avec perturbation du bilan biologique hépatique, confirmée histologiquement avec des signes d'activité histologique, et tout le bilan étiologique qui est négatif, dans ce cas là, et avant de conclure à une stéatohépatite non alcoolique (NASH) il faudra rechercher une MC occulte [73].

II.3. MC et hépatopathies chroniques et/ou cirrhose :

En dehors des hépatites réactives non spécifiques liés à la MC et régressant sous RSG cités dans le chapitre des hypertransaminasémies, la MC peut être associée à des hépatopathies chroniques qui peuvent parfois évoluer vers la cirrhose.

II.3.1.Historique :

Depuis les 7 premiers cas décrits par Hagander en 1977 d'hépatopathie chronique et/ou cirrhose associée à la MC [45], d'autres cas ont été publiés mais ceci avant la découverte du virus de l'hépatite C ce qui a remis en question cette association surtout que dans les études réalisées après 1990, après exclusion des malades infectés par le virus de l'hépatite C, aucune cirrhose n'a été observée [21].

Dans une étude Algérienne durant une période s'étalant entre Septembre 2001 et Septembre 2005, Afredj et al [74], ont montré que sur un total de 20 malades atteints de maladie coéliquue associée à un dysfonctionnement hépatique, la cirrhose cryptogénétique représentait 50% des hépatopathies associées, et un cas d'hépatopathie chronique cryptogénétique a été noté (5% des cas).

Dans la même période, 127 cas de cirrhose cryptogénétiques ont été hospitalisées, l'association à une maladie coéliquue a été retrouvée dans 7,8% des cas [74].

Dans notre série, 7 cas de cirrhose cryptogénétique et un cas d'hépatopathie chronique (stade F2 de Métavir) non spécifique à la PBH ont été retrouvées.

II.3.2.Etiopathogénie :

Kaukinen [75] trouvait intéressant le fait que les patients cœliaques présentant une hépatopathie avancée ne présentaient pas tous des symptômes cliniques compatibles avec la MC, suggérant ainsi que l'atteinte hépatique associée à la MC n'était pas nécessairement une complication de malabsorption mais plutôt une des manifestations extrahépatiques d'ordre immunologique induite par le gluten. Une perméabilité intestinale accrue permettant le passage de différents agents à travers la muqueuse endommagée peut être responsable d'un effet toxique direct sur le foie.

II.3.3.Evolution :

L'effet du RSG sur les lésions hépatiques sévères est toujours un sujet de débat, Jacobsen et al [46] n'ont montré aucune amélioration sous RSG de l'hépatopathie chronique associée, cependant, une normalisation des transaminases sous RSG a été décrite par Kaukinen et al [75] chez 4 patients avec MC candidats à une transplantation hépatique et par Alfredj et al [74] par la disparition de la cytolyse chez 100% des malades et l'amélioration de l'insuffisance hépatocellulaire chez 30% des patients.

Demir et al [76] ont décrit, dans une série de 5 enfants atteints de maladie cœliaque associée à une cirrhose cryptogénétique, une normalisation des transaminases chez tous les patients et une amélioration clinique chez les 3 patients suivant correctement leur régime.

La réponse favorable au RSG implique un rapport causal entre l'affection hépatique et la prise du gluten dans la MC [74].

Dans notre série, 7 cas de cirrhose cryptogénétique ont été noté dont 2 en décompensation ascitique et hémorragique chez qui le diagnostic de cirrhose a précédé la découverte de la maladie coeliaque.

On a noté une stabilisation de la cirrhose chez ces 2 patientes après début du RSG ainsi que chez deux autres patients cirrhotiques avec normalisation de la cytolysé et assèchement de l'ascite sous diurétiques et absence d'apparition de thrombose portale ou d'image de greffe néoplasique hépatique lors du suivi clinique et échographique, les 3 autres ont été perdus de vue.

Le seul cas d'hépatopathie chronique non spécifique qui a été noté dans notre série s'est amélioré cliniquement après 4 mois de RSG avec régression de la cytolysé de 5x N à 2,5xN puis il a été perdu de vue.

II.3.4. Dépistage :

Selon l'étude de Ludvigsson et al [77], publiée en 2007, la maladie coeliaque était associée à un risque accru d'hépatopathie chronique de (Risque accru=5,84 ; IC95%,2,89-11,79,p<0,001)

Le dépistage sérologique de la maladie coeliaque devrait donc être inclus dans le diagnostic étiologique de l'hépatite chronique d'origine indéterminée [77]

III. LES ATTEINTES HEPATIQUES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES A LA MC :

III.1. L'hépatite auto-immune :

III.1.1. Historique :

Depuis le premier cas décrit par Lindberg et al [78] en 1979, une vingtaine de cas d'associations entre MC et HAI ont été rapportés dans la littérature dont plusieurs avant la découverte du virus de l'hépatite C en 1989 [79,80,81,82,83,84,85].

Auteurs	Année	Nombre de malades
Lindberg [78]	1979-1982	3
Swarbrick [79]	1980	1
Weiffenbach [80]	1987	1
Faulques [81]	1989	1
Thévenot [82]	1999	1
Ouenzar [83]	2005	2
Danilo [84]	2005	3
Tagle [85]	2006	1
Notre série	2010	6

Tableau 16 : Cas rapportés d'associations maladies cœliaques et hépatite auto-immune.

III.1.2. Prévalence :

Dans les études prospectives récentes :

La prévalence de l'HAI chez les malades ayant une MC varie de 0,6% [23] à 0,8% [48].

Volta et al [86] ont montré dans une étude prospective concernant la prévalence de la maladie cœliaque chez les malades atteints d'hépatite auto-immune, que les anticorps antiendomysium étaient positifs chez 8 des 181 malades ayant une HAI (4%), soit une prévalence au moins 8 fois supérieure à celle de la population générale. Dans la série de Danilo et al [84], les AAE étaient positifs chez 3 des 47 malades ayant une HAI (6,38%).

Dans notre série, parmi les 145 malades ayant une maladie cœliaque, 6 malades avaient une HAI soit 4,13%.

III.1.3.Etiopathogénie :

L'association MC – HAI suggère qu'il existe un terrain prédisposant commun, en effet, ces deux maladies ont en commun [87] :

- ✧ La fréquence des auto-anticorps.
- ✧ Le même type d'infiltration inflammatoire au niveau des organes cibles.
- ✧ Des phénotypes HLA de prédilection communs DR3 DQ2.

Cosnes et al [88] ont réalisé une étude dont l'objectif était de déterminer les facteurs de risque de survenue d'une atteinte auto-immune chez les malades cœliaques ainsi que d'évaluer l'effet du RSG. Les patients cœliaques les plus à risque pour développer une maladie auto-immune sont ceux diagnostiqués tôt et ayant des antécédents familiaux d'auto-immunité.

Le risque de survenue d'une atteinte auto-immune est plus faible chez les patients sous RSG bien suivi (6% +/- 2%) par rapport à ceux ayant une mauvaise observance du RSG (15,6% +/- 5,9%) ce qui permet de conclure que le RSG à un effet protecteur [88]

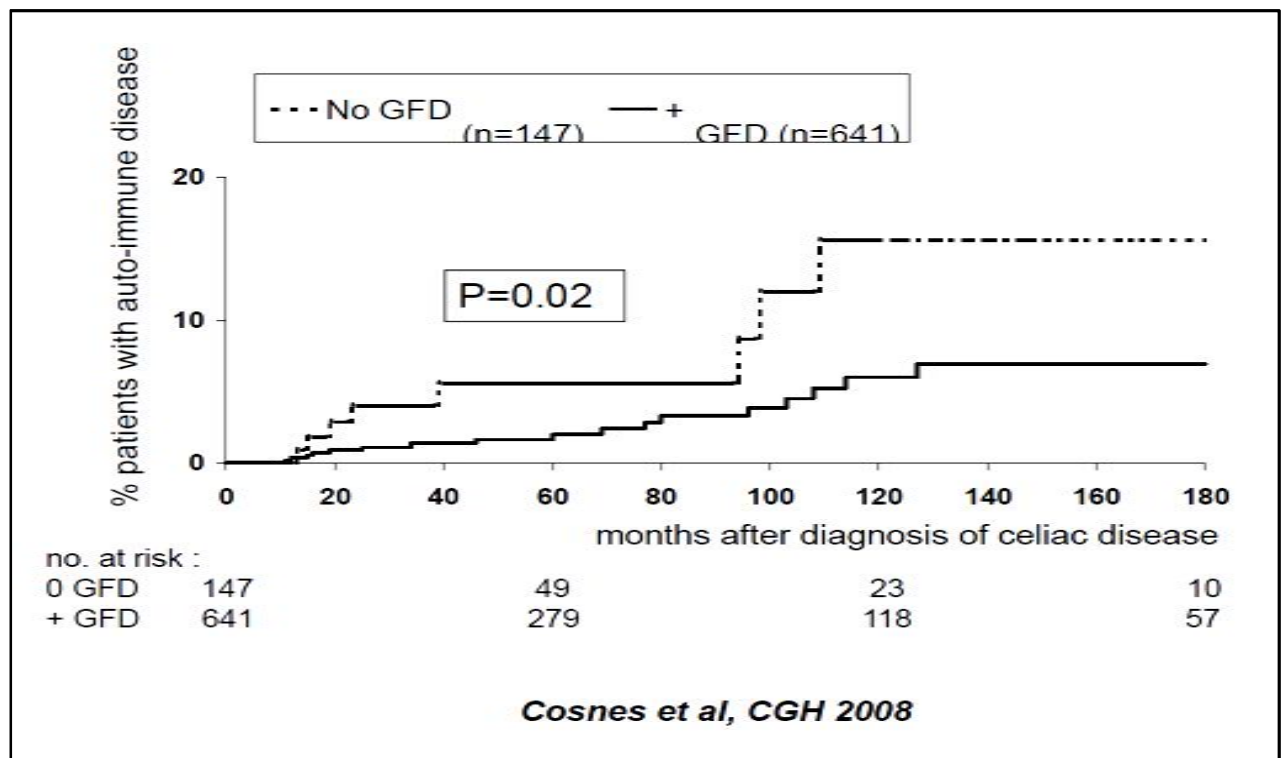


Figure 10 : Risque cumulé de survenue de maladies auto-immunes après diagnostic de la MC en fonction de l'observance au RSG

III.1.4. Evolution :

L'hépatite auto-immune est une affection à haut risque d'association à une maladie cœliaque. L'impact du RSG sur l'HAI est faible, celle-ci n'était généralement pas influencée par le régime [86].

Le tableau suivant rapporte l'évolution des malades porteurs de l'association MC-HAI qui ont été décrits dans certaines séries :

Auteurs	Nombre de cas	Evolution
Lindberg	1	Amélioration clinico-biologique sous RSG+ corticoïdes mais décès à l'âge de 20 ans de sa cirrhose
	1	Amélioration clinico-biologique sous RSG+ corticoïdes mais rechutes
	1	Amélioration clinico-biologique sous purinéthol mais échec du RSG
Swarbrick	1	Amélioration clinico-biologique sous RSG + corticoïdes mais recul ?
Weiffenbach	1	Amélioration clinique sous RSG et ↓ des transaminases sans normalisation
Faulques	1	Persistance des anomalies cliniques et biologiques sous corticoïdes mais RSG mal suivi
Thévenot	1	RSG, corticoïdes non encore débutés, décès par rupture de VO
Ouenzar	2	Amélioration clinique et biologique sous RSG et corticoïdes avec recul de 20 et 14 mois respectivement

Tableau 17 : Evolution des cas rapportés d'associations maladie cœliaque-HAI

Dans notre série, les 4 malades ayant une hépatite auto-immune chez qui on a pu suivre l'évolution, 2 patients ont bénéficié d'un traitement par corticothérapie associée à des immunosuppresseurs avec une bonne évolution et normalisation du bilan hépatique.

Les deux autres avaient une HAI non active ont bénéficié juste d'une surveillance, l'un d'entre eux a négativé les AAN 2 ans après.

III.1.5. Dépistage :

Le dépistage de la MC au cours de l'HAI a un grand intérêt puisque la coexistence des deux maladies incite à plus de prudence pour la corticothérapie, du fait du risque accru de déminéralisation osseuse [83]. Il est également très intéressant car le pronostic de ces deux affections dépend de l'évolution de l'HAI qui est sévère, mais il reste difficile à cause de l'existence de multiples causes aux fréquentes perturbations des tests hépatiques au cours de la MC [84].

III.2. La cirrhose biliaire primitive :

III.2.1. Historique :

C'était en 1971 que Seah et al [89], rapportaient pour la première fois la présence d'anticorps antimitochondries chez deux malades dans une série de 31 malades avec MC.

Ce n'est qu'en 1978 que Logan et al [90] décrivaient le cas de quatre malades atteints de MC et d'une CBP histologiquement prouvée.

Depuis, cette association a fait l'objet de multiples publications sous forme de cas cliniques, par la suite plusieurs études prospectives et épidémiologiques ont tenté de préciser cette association [26,47,91,92,93].

Auteurs	Année	Nombre de cas de CBP
Morillas n= 46 [47]	1991	1 (2,1%)
Dickey n= 57 [93]	1997	7 (12,28%)
Kingham n=67 [92]	1998	4 (5,97%)
Floreni n= 108 [91]	2002	4 (3,7%)
Maamouri n=57 [26]	2009	2 (3,5%)

Tableau 18 : Cas rapportés d'association MC-CBP

III.2.2.Prévalence :

Les études récentes révèlent que la prévalence de la MC chez les malades atteints de CBP varie de 2,3% [52] à 11% [53] soit une valeur au moins 10 fois supérieure à celle de la population générale.

La prévalence de la CBP chez les malades atteints de MC varie de 0,3% [53] à 3% [91] soit une valeur au moins 200 fois supérieure à celle de la population générale.

Dans notre série, parmi les 145 cas de maladie coéliquaue, deux cas de CBP ont été décrit soit 1,3%.

III.2.3. Etiopathogénie :

L'association entre MC et CBP n'est pas surprenante car ces deux maladies sont caractérisées par des anomalies similaires [92,93]

- ✧ Production d'anticorps spécifiques : AAE et AAM.
- ✧ Activation des lymphocytes T CD8 puis CD4 au niveau des organes cibles.
- ✧ L'association à d'autres maladies auto-immunes

Les associations avec les groupes HLA A1, B8, DR3 de la MC n'ont pas été trouvées dans la CBP, ce qui rend une prédisposition génétique commune peu probable [94].

Les théories étiopathogéniques concernant l'association de ces deux maladies sont les suivantes : [82]

- a. La formation de complexes immuns circulants avec un antigène commun pourrait occasionner, par leur déposition, des dégâts intrahépatiques, l'antigène impliqué pourrait provenir de la muqueuse intestinale malade ou d'un produit dérivé du gluten, cependant, aucun antigène commun n'a été retrouvé à ce jour [95].
- b. La diminution de la fonction T suppressive dans ces deux maladies permettrait aux cellules lymphocytaires cytotoxiques d'attaquer un antigène modifié, (le gluten), et ces cellules effectrices s'attaqueraient aux propres antigènes d'histocompatibilité du malade [96].

- c. L'Ig A des cellules épithéliales participe à la défense immunitaire des muqueuses, en transitant dans cette cellule épithéliale, les Ig A permettraient l'introduction d'antigène ou même virus capable d'amorcer la MC grâce à des facteurs génétiques de prédisposition (l'adénovirus 12 possédant une analogie structurale avec l' α gliadine). Rappelons toutefois que la cible antigénique de la CBP reste inconnue contrairement à celle de la MC [97].

III.2.4.Evolution :

Le suivi des tests biologiques hépatiques sous RSG permettait de constater l'absence de leur normalisation malgré la disparition des anticorps antiendomysium dans le sérum [73,87,99], cependant l'élévation du taux des PAL n'est pas toujours d'origine hépatique et pourrait être liée notamment à un dysmétabolisme osseux [53].

Cependant certains malades ayant une CBP avancée et mis sur une liste de pré-transplantation, se sont même vu retirés de cette liste lorsque le diagnostic de MC fut porté permettant de débuter le RSG et de stopper la dégradation des tests hépatiques [74,98].

Dans notre série, deux cas de CBP ont été rapporté :

Une patiente a normalisé son bilan hépatique un mois après RSG avec bonne évolution clinique et histologique après un an

Chez la 2^{ème} patiente, le bilan hépatique s'est amélioré mais sans normalisation (persistance d'une cytolyse à 1,5N et disparition de la cholestase) après un an de RSG, et elle s'est améliorée sur le plan clinique mais non histologique malgré un régime bien suivi.

III.2.5.Dépistage :

L'identification de l'association maladie cœliaque – cirrhose biliaire primitive est importante, les deux maladies peuvent entraîner une malabsorption et une ostéoporose [98].

Le traitement spécifique à chacune d'entre elles est nécessaire pour contrôler ces complications.

De nombreux auteurs estiment qu'il est important de dépister une CBP en cas de MC et inversement [74,91,92,98].

En effet, les caractéristiques suivantes de ces deux maladies permettent un dépistage systématique de l'une quand l'autre est présente :

- ✧ Des symptômes parfois absents ou non spécifiques.
- ✧ Une prévalence relativement élevée
- ✧ Des tests de dépistages sensibles, spécifiques et non invasifs
- ✧ Et surtout un traitement efficace connu.

III.3.La cholangite sclérosante primitive :

III.3.1.Historique :

Autrefois, la prévalence de la cholangite sclérosante primitive était considérée comme faible, mais depuis la multiplication des cholangiographies rétrogrades endoscopiques (CPRE) et la connaissance croissante de cette maladie, il semble que la CSP soit plus souvent diagnostiquée [100].

Gillberg et al [101] ont décrit les deux premiers cas d'association entre maladie cœliaque et CSP en 1982, par la suite Hay et al [102] ont décrit 3 autres cas en 1988.

Et depuis, plusieurs cas d'associations entre MC et CSP ont été rapportées dans la littérature, résumé dans le tableau suivant :

Auteurs	Année	Nombre de cas de CSP	Diagnostic de CSP
Snook [103]	1989	1	Non déterminé
Jacobsen [46]	1990	1	CPRE + PBH
Tysk [104]	1994	1	CPRE + PBH
Brazier [105]	1994	1	CPRE + PBH
Lacaille [106]	1995	1	CPRE + PBH
Fracassetti [107]	1996	2	CPRE + PBH
Boberg [108]	1996	1	CPRE + PBH
Venturini [109]	1998	2	CPRE + PBH
Carl [100]	2004	1	CPRE + PBH

Tableau 19 : cas rapportés d'association MC- CSP

NB : 10 malades parmi l'ensemble des cas sus cités avaient une maladie inflammatoire de l'intestin (9 rectocolites hémorragiques, une maladie de Crohn).

III.3.2.Prévalence :

Sur des données scandinaves, Schrunpf [110] estime que l'association CSP-MC pourrait se voir chez seulement 1 malade sur 10^7 , soit une incidence de 0,01/100000, cependant l'estimation exacte de l'association CSP-MC ne pourra être vérifiée que par des études prospectives recherchant systématiquement une CSP par une cholangiographie chez des malades avec MC et en biopsiant le duodénum de tous les malades ayant une CSP.

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

III.3.3.Etiopathogénie :

La relation entre les 2 maladies demeure inconnue même s'il semble exister une prédisposition génétique commune et des similitudes immunologiques [102].

Plusieurs hypothèses étiopathogéniques concernant l'association MC-CSP ont été avancées sans emporter la conviction compte tenu du faible nombre de cas rapportés. Ces hypothèses étaient :

- ✧ Une possible prédisposition génétique commune (HLA B8 et DR3) [110]
- ✧ Une association à des maladies auto-immunes [111]
- ✧ Et le rôle d'un antigène (non identifié) passant la barrière intestinale fragilisée et facilitant l'agression de l'arbre biliaire [112].

III.3.4.Evolution :

L'évolution de la CSP sous RSG reste incertaine. La réponse au RSG est variable, avec amélioration de la cholestase dans certains cas et l'absence de réponse dans d'autres cas [100]. Brazier et al [105] rapportent le cas d'une amélioration histologique hépatique en 14 mois de RSG en parallèle au quasi normalisation des tests biologiques hépatiques, les 2 biopsies étaient de bonne taille et laisseraient peu de place à une éventuelle erreur d'échantillonnage.

III.3.5. Dépistage :

Le faible nombre de cas rapporté de l'association maladie coéliquaue – cholangite sclérosante primitive n'est pas en faveur d'un lien primaire, mais malgré ça, une maladie coéliquaue doit être recherchée dans le bilan d'une stéatorrhée sévère survenant chez les malades ayant une cholangite sclérosante primitive [102].

III.4. MC et sarcoïdose hépatique :

III.4.1.Historique :

Une association a été suspectée en 1984 entre sarcoïdose (BBS) et MC devant la constatation de ces 2 maladies chez 5 patients [113]. Puis d'autres cas de sarcoïdose pulmonaire [114], cutanée [115] et de neurosarcoïdose [116] ont été rapportés. Jusqu'à ce jour 48 cas d'association MC-BBS sont nettement individualisés [117].

III.4.2.Prévalence :

Une équipe suédoise a démontré une réactivité gastro-intestinale immunologique au gluten, définie par la présence d'anticorps sériques AAG et/ou AAE, chez près 15% des patients sarcoïdiques [118]. Dans l'étude de McCormick et al, une élévation des AAG est retrouvée chez 41% des patients sarcoïdiques [119]. Cette étude démontrait également que le nombre moyen des lymphocytes intra-épithéliaux sur biopsie duodénale chez les patients sarcoïdiques était significativement élevé par rapport à celui du groupe témoin, indépendamment du statut des AAG.

Dans la série irlandaise, il a été noté l'existence d'une entéropathie minime, avec une réduction des enzymes de la bordure en brosse, chez les patients sarcoïdiques AAG positifs, mais sans diagnostic définitif de MC [120].

Dans notre série, parmi les 145 malades coéliquues, on a noté un cas d'une patiente de 23 ans atteinte de sarcoïdose hépatique et médiastinale (0,68%).

III.4.3.Etiopathogénie :

Au cours de la MC, les événements immunologiques au niveau de la muqueuse gastro-intestinale pourrait jouer un rôle pathogénique dans le développement de la BBS. La mise en évidence d'un système immunitaire muqueux commun chez l'homme ainsi que la démonstration que l'antigène dans la BBS pourrait atteindre les poumons via la circulation sanguine plutôt que par les voies aériennes viennent confronter cette hypothèse [121].

L'existence d'une prédisposition génétique commune à ces deux maladies a été évoquée devant des associations familiales. Il a été démontré que la susceptibilité à développer ces deux maladies était liée à l'haplotype de classe II HLA-DR3, DQ et B8 [121].

Il est également possible que les effets d'une affection, en augmentant l'expression des molécules HLA de classe II, pourraient prédisposer à l'autre maladie. Le diagnostic simultané des deux affections chez notre patiente appuie cette hypothèse. Des études récentes ont démontré que l'haplotype HLA-DRB1 était associé à une susceptibilité à développer la MC [122]. Dernièrement, il a été démontré qu'un polymorphisme fonctionnel du gène butyrophilin-Like2 (BTNL2) prédispose à la BBS. Ce gène est étroitement lié aux allèles de l'antigène HLA-DRB1 et serait impliqué dans la régulation négative de l'activation des lymphocytes T [123].

III.4.4.Evolution :

Dans la majorité des observations d'associations MC-BBS rapportées, le RSG seul ou associé à une corticothérapie permet une amélioration rapide de l'état général, voire une régression des lésions sarcoïdiques [113,116,124]. Le RSG pourrait réduire le stimulus inflammatoire et immunologique et influencer favorablement le pronostic des deux maladies. Une réapparition synchrone des symptômes relatifs aux deux affections était observée en cas d'écart du RSG [124,125].

Chez notre patiente, l'évolution, uniquement sous RSG, a été marquée par une nette amélioration clinique avec un gain de cinq kilos en deux mois, une disparition complète de l'atrophie villositaire aux biopsies duodénales à un an, une stabilité des adénopathies médiastinales sans apparition de lésions pulmonaires à la tomodesitométrie thoracique de contrôle ainsi qu'une normalisation de l'enzyme de conversion et du bilan hépatique. Avec un recul de sept ans, la patiente est toujours asymptomatique sur le plan médiastino-pulmonaire ainsi que digestif.

III.4.5.Dépistage :

La présence d'une diarrhée ou d'un amaigrissement inexpliqué au cours de la BBS doit faire évoquer une MC associée. Un dépistage prospectif et régulier pourrait révéler une incidence plus importante de cette association particulière [117].

IV. AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES ASSOCIEES A LA MC :

IV.1.MC et hypertension portale idiopathique :

L'hypertension portale idiopathique est une entité rare associant une hypertension portale, une splénomégalie, une pancytopénie en l'absence de lésions hépatiques histologiques ou d'obstruction des veines extra ou intra hépatiques [126].

IV.1.1. Prévalence :

La prévalence de l'hypertension portale idiopathique varie selon les pays. Elle serait plus fréquente dans les pays du bassin méditerranéen, en Inde et au Japon [127]

L'association de l'hypertension portale idiopathique à des maladies auto-immunes a été rapportée dans quelques publications [127,128]

Dans notre série, deux cas d'HTP idiopathique ont été retrouvés.

IV.1.2. Etiopathogénie :

L'explication physiopathologique de cette association demeure imparfaitement élucidée [129].

Il semble que la maladie cœliaque, par une réaction immunitaire accrue dans l'axe splénorénal, peut entraîner le développement d'une hypertension portale idiopathique chez des patients prédisposés, mais rien n'a été clairement prouvé à nos jours [130].

IV.1.3. Evolution :

Fehmi et al [129] ont rapporté le cas d'une patiente porteuse d'une maladie coeliaque et d'une HTP idiopathique chez laquelle l'efficacité du RSG n'a pas été évaluée du fait d'une gêne clinique considérable en rapport avec l'importance de la splénomégalie pour laquelle elle a bénéficié d'une splénectomie avec dérivation spléno-rénal.

Dans notre série, on a noté une normalisation du bilan hépatique 3 mois après début du RSG dans les 2 cas d'HTP idiopathiques qui sont restées bien compensées.

IV.2. MC et Cavernome porte :

Des phénomènes thrombotiques au cours de la maladie coeliaque ont été décrits dans la littérature notamment le cavernome porte, survenant sur un foie sain, avec plusieurs facteurs intriqués : carence en folates et hyperhomocystéinémie, asplénisme acquis avec thrombocytose et syndrome des antiphospholipides [131].

Dans une série de 87 malades coeliaques, Bertoux et al [130] ont rapporté deux cas de cavernome porte par hyperhomocystéinémie.

Lounes et al [132], dans une série de 13 malades coeliaques, ils ont rapporté 4 cas de thrombose portale survenant sur foie sain (confirmé à la PBH) chez des patients ayant une mauvaise observance du RSG. Dans le cadre du bilan de thrombophilie, un déficit de la synthèse de la protéine S et C a été retrouvé dans deux cas, un déficit en antithrombine III dans un cas et des

anticorps anti-phospholipides positifs dans un cas. Sur une durée moyenne de suivi de 30 mois, une repérméabilisation de la thrombose porte a été obtenu chez 3 patients sous anticoagulants et RSG, l'autre malade a été opéré en raison des complications hémorragiques non contrôlées par le traitement endoscopique.

La MC doit être évoquée devant des phénomènes de thrombose apparemment inexpliqués et lorsqu'il existe une suspicion clinique même minime, un dosage des IgA anti-endomysium et/ou anti-transglutaminase doit être réalisé, complété si besoin par des biopsies duodénales [131].

Dans notre série, un cas de cavernome porte par hyperhomocystéinémie survenant sur un foie sain a été noté. La patiente n'a pas été mise sous traitement anticoagulant et l'évolution était favorable, clinique et histologique sous RSG seul sans extension d'autres thromboses vasculaires.

IV.3. MC et syndrome de Budd-Chiari :

L'association du syndrome de Budd-Chiari à une maladie coeliaque a été rarement décrite. Il s'agit d'une association morbide de physiopathologie méconnue, l'entéropathie précédant en général les manifestations hépatiques [133].

L'association à une maladie coeliaque a été décrite à notre connaissance chez sept malades tous originaires du Maghreb [134,135,136]. La maladie coeliaque a été diagnostiquée durant l'enfance chez tous ces malades à un âge moyen de 3,6 ans. Le diagnostic de maladie coeliaque précédait celui du syndrome de Budd-Chiari de 8,1 ans. Des troubles de l'hémostase à type d'hypercoagulabilité ont été décrits avec un déficit en protéine C rapporté chez

une malade [134]. Le taux plasmatique de l'homocystéine ainsi que le taux des folates n'ont pas été étudiés parmi les cas rapportés de même que les facteurs II, V et VIII de la coagulation.

Il n'existe actuellement pas d'explication physiopathologique à l'association de ces deux pathologies qui peut être tout simplement fortuite [133]. La thrombose des veines sus-hépatiques peut être favorisée par une malabsorption de vitamine K, souvent constatée au cours d'une maladie cœliaque, induisant un déficit en protéines C et S [133]. Le passage de substances prothrombotiques à travers un tube digestif pathologique pourrait expliquer certains cas d'association constatée [134]. Il est possible que des facteurs génétiques et ethniques, puissent expliquer en partie cette association, tous les malades rapportés sont d'origine Nord-Africaine, évoquant une prédisposition génétique, particulière à la maladie cœliaque, majorée par le fort taux de consanguinité dans le Maghreb [133].

Dans notre série aucun cas n'a été noté.

IV.4. MC et hépatite virale C (HVC) :

IV.4.1. Historique :

En 1988 deux cas de MC ont été découverts après l'instauration d'un traitement à base d'interféron [137]. Depuis, plusieurs cas d'activation de MC latente secondaire à un traitement par interféron pour HVC ont été rapportés et certaines études ont essayé de préciser la prévalence de la MC en cas d' HVC [138].

Il y a également un cas qui a été rapporté d'une MC découverte après une transplantation hépatique pour cirrhose post-virale C révélée par une diarrhée, un taux diminué de cyclosporinémie et une cytolysse [139].

IV.4.2.Prévalence :

Fine et al [140], ont rapporté une prévalence de 1,2% de MC dans une population de malades infectés par le virus de l'hépatite C.

Dans leur cohorte de 488 MC, Teml et al [141], ont dépisté 3 cas d'hépatite C (0,6%), et le dépistage de la maladie coéliquue chez les patients atteints du virus de l'hépatite C fera l'objet d'une étude.

Plus récemment, un groupe napolitain [142] a évalué, chez 66 malades atteints d'hépatite chronique virale C, si la présence d'une diarrhée sous interféron pouvait être en rapport avec une MC latente par la recherche d'Ig A antitransglutaminase avant traitement par interféron. Des Ig A antitransglutaminases ont été trouvés chez 5 (29%) des 17 malades ayant de la diarrhée et chez seulement 2 (4%) des 49 malades n'ayant pas de diarrhée ; cette différence était significative ($p < 0,02$).

Dans notre série, aucune infection par l'HVC n'a été retrouvée.

IV.4.3.Etiopathogénie :

L'Etiopathogénie de cette association demeure encore discutée, toutefois Fine et al ont suggéré le rôle de paramètres génétiques prédisposant, une fréquence accrue d'haplotypes HLA-DQ2 ayant été relevée au cours de la MC et de l'HVC (52%). Ces mêmes auteurs émettent l'hypothèse originale qu'une

maladie inflammatoire extra-intestinale, comme l'hépatite C, pourrait engendrer une intolérance au gluten et le développement d'une MC en réveillant des mécanismes immunitaires pathogènes latents chez des individus génétiquement prédisposés [140].

L'hépatite C est connue par sa propension à créer des phénomènes auto-immuns (présence d'ANN, AAM, AALKM1) et par son association à des pathologies extra-hépatiques tel que : une cryoglobulinémie mixte, d'un Lichen plan ou d'une maladie de Sjogren [143]. Ceci dit la MC peut faire partie de ces pathologies extra-digestives. D'une part, la relation entre la MC et les gènes de la région HLA type II (DR3 et DQ2) est bien connu. D'autre part, le VHC peut provoquer une réponse inflammatoire similaire à celle engendrée par le gluten chez les patients susceptibles par le biais des lymphocytes T et l'activation de cellules Th1, en présence de l'allèle HLA-DQ2 [143]. La fréquence d'apparition de cet allèle chez des patients infectés par le VHC est de 52% contre 31% chez la population générale. C'est pour cela que c'est possible que les malades infectés par le VHC et porteurs de l'allèle HLA-DQ2 aient un risque augmenté de s'associer à une MC [143].

Certains auteurs ont suggéré que l'interféron alpha institué pour le traitement de l'hépatite chronique virale C pouvait également favoriser le développement d'une MC par une action directe sur les entérocytes ou par interaction avec le système immunitaire local [137,139] Cela semble théoriquement possible puisque l'interféron peut aggraver une maladie auto-immune préexistante ou engendrer une pathologie auto-immune, notamment

thyroïdienne. Toutefois, un des deux malades de Bardella et al [144], et un des deux malades de Cammarota et al [137], possédaient des anticorps AEM avant l'introduction de l'interféron ; on peut donc penser que l'interféron n'a fait que révéler une MC cliniquement latente. D'ailleurs, Fine et al [140] suggèrent que c'est beaucoup plus lié à l'infection par le VHC plutôt que le traitement.

D'autres auteurs ont suggéré que cette activation de la MC ne serait pas due à l'interféron mais plutôt à la ribavirine [145] puisque cette dernière augmente la production de cytokines secondaire à des réactions Th1 et supprime la réponse Th2 [146]. Cependant, dans la plupart des cas cités dans la littérature, l'interféron a été utilisé comme traitement exclusif.

IV.4.4.Dépistage :

L'existence d'une forte prévalence du groupe HLA DQ2 dans la MC et l'hépatite C, et la forte prévalence de MC trouvée par Fine et al [140] dans leur population de malades avec hépatite C (même si cela demande des confirmations par d'autres études) nous incite à pratiquer un dépistage de la MC avant l'introduction de l'interféron [144,146,147]. Ce dépistage aurait également l'avantage d'éviter l'exacerbation d'une MC latente durant le traitement par interféron obligeant parfois à arrêter ce médicament ; de plus, un RSG avant l'instauration de l'interféron pourrait empêcher un arrêt prématuré de ce traitement.

IV.5. MC et Hépatite virale B :

En revue de littérature, il n'a pas été rapporté d'association particulière entre MC et HVB mais une prédisposition génétique à la non réponse au vaccin de l'hépatite B est connue. Le lien entre le génotype (HLA) et le développement inefficace de l'immunité contre le vaccin de l'hépatite B a été bien établie dans des études multiples [148,149,150,151]. En fait la maladie cœliaque est l'une des pathologies auto-immunes associées à un taux élevé de la non réponse au vaccin de l'HVB, mais celle-ci n'est pas permanente et le suivi du RSG peut améliorer la réponse immunitaire au vaccin contre l'HVB chez des enfants cœliaques [152].

La MC a une forte association avec un génotype particulier HLA DQ2, ce génotype est trouvé chez des malades non répondeurs au vaccin de l'hépatite B. les malades cœliaques peuvent avoir un échec d'induction de la réaction immunitaire humorale requise pour le développement de l'immunité à long terme, le mécanisme pour ceci est peu élucidé [148].

Sur un total de 23 sujets cœliaques revus en littérature, tous ayant rapporté avoir reçu une vaccination complète contre l'HVB, seulement 19 ont contrôlé leur réponse à la vaccination. De ces 19 sujets, 3 n'ont pas été immunisés. Tous les sujets examinés étaient homozygotes ou hétérozygotes pour DQ2 [148].

Dans notre série, 3 malades avaient une HVB positives non traités. Deux d'entre eux ont été perdu de vue et l'HVB chronique est restée inactive chez le troisième malade qui a bien répondu au RSG.

IV.6. MC et néoplasies hépatiques :

Un cas a été rapporté dans la littérature en 1977 de carcinome hépatocellulaire chez un malade cœliaque mais sur un foie de cirrhose post virale C. Cependant, l'infiltration lymphomateuse du foie secondaire à un lymphome jéjunal sur MC a déjà été rapportée. Un syndrome choléstatique avec insuffisance hépatique a été décrit chez un patient cœliaque chez qui on a diagnostiqué par la suite un type rare de lymphome T hépatosplénique [87,99].

Dans notre série un cas de carcinome hépatocellulaire sur foie sain a été retrouvé diagnostiqué en même temps que la maladie cœliaque et décédé juste après le diagnostic.

IV.7. MC et hémochromatose ou surcharge hépatique en fer :

L'association de la MC avec l'hémochromatose est déjà décrite [153,154,155,156].

L'absorption de fer se produit en grande partie dans le duodénum proximal, la partie la plus touchée dans la MC. En effet, une anémie ferriprive peut être la première manifestation d'une maladie cœliaque occulte. En revanche, dans l'atteinte hépatique par surcharge en fer, l'absorption inadéquate de fer au niveau de l'intestin proximal se produit au fur et à mesure que les réserves de l'organisme en fer augmentent nettement. Dans un cas

rapporté il y' a longtemps [154], le traitement de la maladie cœliaque et donc la restauration de la muqueuse intestinale se sont accompagnés d'une altération des tests biologiques hépatiques et de l'identification d'une surcharge hépatique en fer qui était occulte (C282Y-négative), très probablement en rapport avec une absorption de fer qui est redevenue normale. Dans un autre cas semblable d'hémochromatose C282Y-positive et MC, le traitement à base de phlébotomie a été arrêté précocement en raison d'une chute inattendue rapide de la Ferritinémie [155]. Une prédisposition génétique a été également suggérée puisque les deux maladies sont associées à la région HLA sur le chromosome 6 [153].

Butterworth et al [156] ont observé que les mutations du locus du gène HFE (gène de susceptibilité de l'hémochromatose) étaient fréquentes chez les patients cœliaques du Royaume-Uni et peuvent être importantes en protégeant le cœliaque contre le déficit de fer [155], alors que d'autres études plus récentes intéressant la population italienne atteinte de MC non traitée ont constaté que des mutations de HFE ne protégeaient pas contre le développement du déficit en fer [157].

IV.8.MC et atteinte de la vésicule biliaire :

Plusieurs études se sont concentrées sur l'étude de la fonction de la vésicule biliaire chez les patients cœliaques [99,158,159,160]. Dans certaines études, un ralentissement de la vidange au niveau de la vésicule biliaire a été documenté, avec altération de la contractilité en réponse aux lipides [158,159]. Les études des cellules entérocytaires ont montré des changements quantitatifs significatifs chez des patients cœliaques, y compris l'absence complète de la sécrétion cellulaire du mucus [160]. Les études s'intéressant à la réponse aux repas, ont montré qu'en raison des lésions de la muqueuse dans la maladie cœliaque, la libération d'hormones pancrétotropes est diminuée (sécrétine et la cholécystokinine), la stimulation pancréatique est donc moindre avec une réponse au repas du taux intraluminal d'enzymes pancréatiques inférieur à la normale, de plus, la vésicule biliaire semble résister à l'action de la cholécystokinine, ses contractions sont absentes ou minimales et les sels biliaires sont séquestrés dans cette vésicule atone. Ces deux anomalies entraînent une maldigestion intraluminale des graisses et des protéines qui se surajoute aux anomalies du transport intestinal causées par les lésions de la muqueuse [99,158,159]. Dans une série rapportée, seulement 9 de 350 patients cœliaques ont été cholécystectomisés pour une lithiase vésiculaire. Cependant, dans un aperçu de malades cœliaques âgés diagnostiqués après l'âge de 60 ans, 6 de 30 (20%) ont eu une lithiase vésiculaire [161].

Dans notre série une seule patiente a été cholécystectomisée pour lithiase de la vésicule biliaire 3 mois avant le diagnostic de la MC.

IV.9. Divers :

De façon anecdotique, d'autres anomalies hépatiques associées à la maladie cœliaque ont été rapportées :

- ✧ Deux cas de cholangite auto-immune [99].
- ✧ Deux cas d'hyperplasie nodulaire régénérative [53].
- ✧ Deux cas de maladie de Castleman [53].
- ✧ Deux cas de fibrose hépatique congénitale [75].
- ✧ Trois cas d'hépatite granulomateuse [53]. Dans notre série, deux cas d'hépatite granulomateuse d'origine tuberculeuse ont été retrouvés.

Le caractère rarissime de ces atteintes hépatiques au cours de la maladie cœliaque rend l'association vraisemblablement fortuite.



Conclusion



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

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

Même si son organe cible principal est l'intestin grêle, la maladie cœliaque est un exemple de maladie de système où d'autres manifestations ou maladies auto-immunes peuvent être associées, notamment l'atteinte hépatique qui est fréquente au cours de la maladie cœliaque.

On peut classer les manifestations hépatobiliaires de la maladie cœliaque en trois groupes distincts :

- Une atteinte hépatique spécifique de la maladie cœliaque, l'«hépatite cœliaque», également qualifiée de cryptogénétique ;
- Les hépatopathies auto-immunes associées à la maladie cœliaque ;
- Les autres hépatopathies.

Certaines hépatopathies chroniques, telles la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite auto-immune sont fréquemment associées à cette entéropathie, une cytolyse est également fréquemment observée au cours de la MC, elle disparaît après l'instauration du régime sans gluten.

Lorsque les transaminases restent élevées, une non compliance au régime sans gluten doit être suspectée surtout si les anticorps antiendomysium restent positifs avec la persistance d'une atrophie villositaire sur les biopsies duodénales.

Lorsque la cytolyse hépatique régresse sans toutefois se normaliser complètement après six mois de régime sans gluten et malgré une disparition des anticorps antiendomysium, on suspectera une pathologie hépatique associée.

Dés lors, une MC doit être systématiquement recherchée, par un dosage des anticorps antiendomysium, chez tout patient ayant une cytolyse chronique d'origine inexpliquée, même en l'absence de tout symptôme digestif.

Le traitement repose sur un RSG à vie, dont l'objectif est la correction des symptômes cliniques et des conséquences de la malabsorption ainsi que la prévention des complications graves, de plus, le RSG pourrait prévenir l'apparition d'autres maladies auto-immunes telle que l'hépatite auto-immune.



Résumés



Résumé

Titre : Maladie cœliaque et foie à propos de 70 cas

Auteur : **Amal BOULAICH**

Mots clés : Maladie cœliaque – Hypertransaminasémie cryptogénétique – Hépatite auto-immune – Cirrhose biliaire primitive - RSG.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire auto- immune qui peut s'accompagner de diverses manifestations extra-intestinales. L'atteinte hépatique est l'une des plus fréquentes.

Le but de ce travail est de montrer l'impact d'un régime sans gluten sur l'évolution de l'atteinte hépatique associée ou survenue au cours de l'évolution de la maladie cœliaque.

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de 70 patients atteints de maladie cœliaque associée à une atteinte hépatique colligée au service des maladies de l'appareil digestif «**Médecine C**» du centre hospitalier universitaire IBN SINA de Rabat,

L'âge de nos patients varie entre 13,5 et 61 ans avec une moyenne de 33,33 ans. Une nette prédominance féminine est notée avec un sexe ratio Femmes/Hommes de 4. L'atteinte hépatique cryptogénétique était représentée par la stéatose hépatique, une stéatohépatite massive, l'hypertransaminasémie cryptogénétique, la cirrhose cryptogénétique et l'hépatite chronique non spécifique à la PBH alors que la MC a été associée à une HAI dans 6 cas une CBP dans 2 cas une HTP idiopathique dans 2 cas, un cavernome portal dans un cas, une sarcoïdose hépatique dans un cas, une hépatite granulomateuse tuberculeuse dans 2 cas, un CHC dans un cas et une HVB dans 3 cas. Tous nos patients ont bénéficié d'un régime sans gluten associé à une correction des carences et un suivi régulier à la consultation hebdomadaire faite au sein du service.

L'évolution de la maladie cœliaque était favorable chez 38/43 patients soit 88,37%.

Dés lors, une maladie cœliaque doit être systématiquement recherchée, par un dosage des anticorps antiendomysium, chez tout patient ayant une cytolyse chronique d'origine inexpliquée.

Summary

Title : Celiac disease and liver disease about 70 cases

Author : **BOULAICH Amal**

Key words : CD – Hypertransaminasemia – autoimmune hepatitis – Primary biliary cirrhosis – gluten free diet

Celiac disease (CD) is an autoimmune inflammatory bowel disease that may be associated with various extra-intestinal manifestations. Liver disease is one of the most frequent.

The aim of this study is to show the impact of a gluten free diet leads to many changes in the liver disease associated with celiac disease.

This is a descriptive and retrospective study including 70 patients with celiac disease associated to liver disease, collated in the service of hepato-gastro-enterology «Medicine C» in IBN SINA hospital in RABAT, during 14 years, from January 1995 to December 2010.

The age of our patients varies between 13,5 and 61 years with an average of 33,33 years. A clean feminine predominance is noted with sex ratio women/men of 4.

The discovery of the liver disease was concomitant with that of the celiac disease in 87,14% case and indicative of celiac disease in 10% of cases.

Cryptogenic liver disease was represented by fatty liver disease, cryptogenic hypertransaminasaemia and cryptogenic cirrhosis. Celiac disease was associated with autoimmune hepatitis in 6 cases, primary billiary cirrhosis in 2 cases, a tuberculosis granulomatous hepatitis in 2 cases, hepatocellular carcinoma in one case and VHB in 3 cases.

The diagnosis based on one hand on the clinical and biologic data of the malabsorption syndrome and the positivity of the anti-gliadin antibodies and/or anti-endomysium antibodies and on the other hand, on the villous atrophy to the histological study associated to intra-epithelial lymphocytosis >30%.

Liver disease is frequent in celiac disease , therefore celiac disease should be systematically sought in any patient with unexplained chronic cytolysis, even in the absence of any gastrointestinal symptoms.

ملخص

العنوان: الداء النزلاقي والكبد بصدد 70 حالة

من طرف: أمال بولعيش

الكلمات الأساسية: الداء النزلاقي - ارتفاع معدل أنزيمات الكبد - التهاب الكبد الذاتية - التهاب الكبد الصفراوي الأولي - حمية بدون غلوتين .

الداء النزلاقي قد يصاحبه ظهور اضطرابات غير معوية مختلفة من بينها اضطرابات في وظيفة الكبد وهي من بين الأكثر شيوعا .

الهدف من هذه الدراسة هو إظهار تأثير إتباع حمية بدون غلوتين على تطور اضطرابات الوظيفة الكبدية المرتبطة أو المصاحبة للداء النزلاقي .

هذه دراسة وصفية ذات اثر مرجعي انصبت على 70 حالة تعاني من الداء النزلاقي الذي صاحبه ظهور اضطرابات في الكبد وذلك بالمصلحة «ج» المشرفة على أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط على مدى 14 سنة، تمتد من يناير 1995 إلى غاية دجنبر 2010 .

اضطرابات الوظيفة الكبدية المجهولة السبب تمثلت في مرض الكبد الدهني، ارتفاع معدل أنزيمات الكبد وتشمع الكبد . في حين أن الداء النزلاقي تزامن مع تواجد أمراض الكبد مثل التهاب الكبد الذاتية في ست حالات، التهاب الكبد الصفراوي الأولي في حالتين، ارتفاع الضغط في الوريد البابي في حالتين، الساركويدوز الكبد في حالة واحدة، مرض السل الكبد في حالتين، سرطان الكبد في حالة واحدة و التهاب الكبد الفيروسي «ب» في 3 حالات .

يستند التشخيص من جهة إلى المعطيات السريرية والبيولوجية لسوء الامتصاص، وإيجابية مضادات الغليادين و/أو مضادات الأندومونوم ومن جهة ثانية يستند هذا التشخيص على إبراز ضمور زغابي في الدراسة النسيجية وعلى وجود فرط في الكريات المفوية الضمطهايرية فوق 30% .

خضع كل مريضنا لحمية غذائية خالية من الغلوتين مع تعويض كل أشكال النقص الغذائي التي صاحبت ظهور المرض بالإضافة إلى متابعة بالمصلحة كل ثلاثة اشهر لمراقبة التطورات المحاصلة .

لهذا السبب يجب البحث وتشخيص هذا الأخير خاصة في حالة اضطراب في معدل أنزيمات الكبد الذي بقي دون أسباب واضحة وذلك بالرغم من عدم تواجد الشكل الكلاسيكي للداء والمتمثل في الإسهال، الم البطن وسوء الامتصاص .



Bibliographie



- [1] **Van De kamer JH, Weijers HA, Dicke WK**
Celiac disease. IV: An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with celiac disease. Acta paediatrica 1953, 42 (3): 223-31.
- [2] **Ferguson A.** Celiac disease research and clinical practice: maintaining momentum into the twenty-first century Bailliers clin Gastroenterol. 1995, 9(2):395-412
- [3] **Mouterde O, Ben Hariz M, Dumant C.** Le nouveau visage de la maladie coéliquaue. Archives de pédiatrie 2008 ; 15 :501-3.
- [4] **Corazza GR, Gasbarrini G.** Coeliac disease in adults. Bailliers Clin Gastroenterol. 1995, 9(2): 329-50.
- [5] **Maki M, Collin P.** Coeliac disease Lancet 1997, 349: 1755-9
- [6] **Walker Smith et al.** Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European society of pediatric gastroenterology and nutrition. Arch Dis child 1990;65:909-11.
- [7] **Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C.** Maladie coéliquaue de l'adulte Gastroenterol Clin Biol. 2001, 25 :485-94.
- [8] **Shmitz J, Garnier-lengliné H.** Diagnostic de la maladie coéliquaue en 2008.Archives de pédiatrie. Avril 2008, 15 (4) :456-461.
- [9] **Benelbarhdadi I, Loudghiri S.** Profil épidémiologique, Clinique et thérapeutique de la maladie coéliquaue de l'adulte au Maroc. Thèse 2010, Rabat, N°216

- [10] **Sollid LM, Thorsby E.** HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993, 105:910-22.
- [11] **Chamouard P, Duclos B, Baumann R.** L'association maladie coéliquaue-complexe majeur d'histocompatibilité et ses implications étiopathogéniques. *Gastroenterology clinique et biologique.* 1991 :15(3) :211-19.
- [12] **Nielson EM, Jahesen FL, Lundin KE, Joahnsen FE et al.** Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 551-63.
- [13] **Dietrich W. Ehnis T. Bauer M, Donner P, Volta U et al.** Identification of tissue transglutaminase as the auto antigene of coeliac disease. *Nat Med* 1997; 3:797-801.
- [14] **Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U et al.** Interleukine 15: a key to disrupted intra epithelial lymphocyte homesotasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125:730-45.
- [15] **Lawler M, Humphries P, O'Frrelly C, Hoey H.** Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and celiac duodenum *Gut.* 1994;35(9): 1226-32.
- [16] **Mearin ML.** Coeliac disease among children and adolescents. *Curr probl pediatri adolesc Health care* 2007; 37(3): 86-105.
- [17] **Farrelly RJ.** Infant gluten and celiac disease, too early late, too much, too many qyestions. *Jama* 2005, 293:2410-12.

- [18] **Cellier C, Grodidier E.** Maladie coéliquue de l'adulte. La revue du praticien 2001, 51,959-963.
- [19] **Green PHR, Cellier C.** Coeliac disease. N Engl J Med 2007; 17:1731-43.
- [20] **Neuzillet C, Paradis V, Valla D.** Le Foie dans la maladie coéliquue. Hépatogastro 2012. XX : 1-11.
- [21] **Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi B.** Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasémie. Lancet 1998, vol 352 :26-29.
- [22] **Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S et al.** Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult coeliac disease. Hepatology 1999;29:654-7.
- [23] **Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D.** Prevalence of hypertransaminasémie in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995,22 (3) : 833-836.
- [24] **Novacek G, Miehsler W, Warba F, Fernci P, Penner E, Vogelsang H.** Prevalence and clinical importance of hypertransaminasémie in celiac disease. Euro J of Gastroenterology and hepatology. 1999,11(3): 283-288.
- [25] **Sabelnikova EA, Parfenov AI, Tsaregorodtseva TM, Tkachev VD, Toporkov AS, Chkunova BZ, Shepeleva SD.** Changes in the liver in glutenic enteropathy. Revue Terapevticeskij 2003, vol 75, 31-34.

- [26] **Maamouri M, Guellouz S, Ben Hariz F, Chouaib S, Belkahla N, Ouergui H, Chaabouni H, Ben mami N.** Autoimmunité et maladie coéliquaue. Rev Med Int.2009.03.196.
- [27] **Matuchansky C.** Maladie coéliquaue de l'adulte: aspects récents. Concours médical.1994; 116(2):2405-13.
- [28] **Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colleti RB et al.** Prevalence of coeliac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med.2003;163:286-92.
- [29] **Lepers S, Couignoux S, Colombel JF, et al.** la maladie coéliquaue de l'adulte :aspects nouveaux. La revue de médecine interne 2004 ; 25 : 22-34.
- [30] **Bdioui F, Sakly N, Hassine M, Saffar H.** prévalence de la maladie coéliquaue chez des donneurs de sang tunisiens. Gastroenterologie clinique et biologique.2006 ;30 (1) :33-36.
- [31] **Malmut G, Cellier C.** Maladie coéliquaue. la revue de médecine interne.2010 ; 31 :428-33.
- [32] **Kemppainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK et al.** Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after institution of a celiac disease diet. Am J clin nutr 1998;9:329-35.
- [33] **Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC, Jian R, Matuchansky C, Andre C.** Anti-endomysium and anti-reticuline antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area. Gastroenterol Clin Biol 1996; 20:931-7.

- [34] **Cataldo F, Marino V, Bottaro G et al.** Coeliac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997;131:303-308.
- [35] **Dietrich W, Laag E, Volta U et al.** Antibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
- [36] **Stern M. Working group on serologic for celiac disease.** A comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standatization. *J Ped. Gastroenterol. Nutr.* 2000;31:513-9.
- [37] **Siegel LM, Sevens PD, Lightdale CJ et al.** Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspect malabsorption. *Gastrointest Endosc* 1997,46:226-30.
- [38] **Cosnes J, Modigliani R, Rambaud J et al.** Maladie coéliquaue de l'adulte : relation entre l'étendue des lésions anatomiques et la sévérité de la maladie. *Gastroenterol Clin Biol* 1979 ; 3 :521-530.
- [39] **Nivelloni S, Fiorini A, Dezi R et al.** Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endocs* 1998;47(3):223-9.
- [40] **Gueddana S.** Maladie coéliquaue de l'adulte : étude rétrospective sur 10 ans. Faculté de médecine de Tunis. Thèse N° :137/2000.
- [41] **El abkari M, Benelbarhdadi I, Essaid EA.** La maladie coéliquaue de l'adulte. A propos de 39 cas. *Médecine du Maghreb*, 2006 ; 133 :49-61
- [42] **Oberhuber G.** Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-372.

- [43] **Patey-Mariaud De Serre N, Verkarre V, Cellier C et al.** Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire. *Gastroenterol Clin Biol*,2000 ;24(4) : 436-46
- [44] **Ferrell RJ, Kelly CP.** Celiac sprue. *N. Engl J Med.* 2002;346(3); 180-8.
- [45] **Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stensam M.** Hepatic injury in adults celiac disease. *Lancet* 1977, 2; 270-2.
- [46] **Jacobsen MB, Fausa O, Eligio K, Schrumpf E.** Hepatic lesions in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:656-62.
- [47] **Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P, et al.** [Adult celiac disease and hepatopathy]. *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79:197-200.
- [48] **Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH.** Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, What is their significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol* 1995;20:290-2.
- [49] **Roy M, Cathebras P, Mosnier JF, Guilloud S, Audigier JC, Rousset H.** Prévalence de l'hypertransaminasémie au cours de la maladie coéliquaue non traitée. *Presse Med* 2000 ;29 :1510.
- [50] **Farre C, Esteve M, Curoy A, Cabre E, Arranz E, Amat Li, Garcia-Tornel S.** Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 317663181.

- [51] **Couignoux S, Ocmant A, Cattel D, Mascart F, Geboes K, Cortot A et al.** Prevalence of adult celiac disease in northern France. *Gut* 2000; 47:A196.
- [52] **Trivin F, Cellier C.** Maladie coéliquaue asymptomatique révélée par une augmentation chronique des transaminases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, 25 :553-554.
- [53] **Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V, Nguyen6Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G, Carot A, Colombel J, Paris JC.** Maladie coéliquaue et atteinte hépatique. *Gastroenterol Clin Bio* 2003 ;27 :28-42.
- [54] **Lichtman S, Sartor R, Keku J, Schwab J.** Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial over growth. *Gastroenterology* 1990;98:414-23.
- [55] **Broome U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J.** Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological study in the country of Stockholm. *Gut* 1994;35:84-9.
- [56] **Graffin B, Chouquet D, Genty I, Cretel E, Retornaz F, Choux R.** Cytolyse chronique inexpliquée: penser à la maladie coéliquaue. *Med interne* 2000 ; 21 :206.
- [57] **El Rgali R, Harmouche H, Maamar M, Tazi Mzalek Z, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A.** Une cause d'hépatite cytolytique à ne pas méconnaître : La maladie coéliquaue. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 905-916.
- [58] **Lemoine M.** Stéatopathie métabolique : définition et histoire naturelle. *Gastroentérologie clinique et biologique* (2009) ; 33 :398-404.

- [59] **Van Tongeren JH, Breed WP, Corstens FH, Driessen WM, Flendrig JA, Laar AV, et al.** Fatty liver and malabsorption. *Folia Med Neerl* 1972; 15:246-58.
- [60] **Puchelle JC, Lederlin G, Thibaut G, Witz F, Aymard JP.** Maladie coéliquue de l'adulte. A propos d'une observation révélée par une stéatose hépatique et une anémie hémolytique auto-immune. *Ann Med Nancy* 1976; 15:41-4.
- [61] **Capron JP, Sévenet F, Quenum C, Doutrellot C, Capron-chivac D, Delamarre J.** Stéatose hépatique massive révélatrice d'une maladie coéliquue de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1983 ; 7 :256-60.
- [62] **Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Arad E, Boss JH.** Massive hepatic steatosis complicating adult celiac disease: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1186-9.
- [63] **Mitchison HC, Record CO, Bateson MC, Cobden I.** Hepatic abnormalities in celiac disease:three cases of delayed diagnosis. *Postgrad Med J* 1989;65:920-2.
- [64] **Cassagnou M, Boruchowicz A, Guillemot F, Gheysens Y, Devisme L, Cortot A, et al.** Hepatic steatosis revealing celiac disease : a case complicated by transitory liver failure. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1291-2.
- [65] **Pr. Philippe Sogni.** Stéatose hépatique non alcoolique. Journée de Cochin- Novembre 2007

- [66] **Benhamou JP, Erlinger S.** Maladie du foie et des voies biliaires. 5^{ème} éd. Paris : Flammarion Médecine science ; 2007.p.58.
- [67] **Marignani M, Angeletti S, Ruggeri S, Cassetta and G, Delle Fave.** Digestive and liver disease: Coeliac disease and non alcoholic fatty liver disease. Vol 36, Issue 11 November 2004, pages 781-782.
- [68] **Marubbio AT, Rucker RD, Scheneider PD, Horstmann JP, Varco RL.** The liver in morbid obesity and following bypass surgery for obesity. Surg Clin North Am 1979; 59:1079-93.
- [69] **Pariente EA.** Foie, voies biliaires et entérocolites cryptogénétiques. Gastroenterol Clin Biol 1981 ; 5 :1120-31.
- [70] **Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G.** A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol.2010; 53:372-84.
- [71] **Marra F, Gastaldelli A, Svegliati baroni G, Tell G, Tiribelli C.** Molecular basis and mechanisms of progression of NASH. Trends Mol Med. 2008; 14:72-81.
- [72] **Grieco A, Miele L, Pignataro G, Pompili M, Rapaccini GL, Gasbarrini G.** Is celiac disease a counfounding factor in the diagnosis of NASH ? Gut 2001, 49:595-600.
- [73] **Rubio-Tapia A, Murray JA.** The liver in celiac disease.2007. Hepatology.vol 46, N°5:1650-1658.

- [74] **Afredj N, Nani N, Debzi N, Boucekkine T.** Impact du régime sans gluten sur l'évolution des hépatopathie chroniques associées à la maladie coéliquue. *Gastroenterol Clin et Biol* Vol 30, N°8-9 Aout 2006
- [75] **Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K.** Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002, 122: 881-888.
- [76] **Demir H, Yuce A, Caglar M, Kale G, Kocak N, Ozen H, Gurakan F, Saltik-Temizel IN.** Cirrhosis in children ith celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; vol 39, n°7,630-633
- [77] **Ludvigson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekbom A, Montgomery SM,** celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gstroeterol Hepatol.*2007.
- [78] **Lindberg J, Ahren C, Lwarson S.** Intestinal villous atrophy in chronic active hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14:1015-8.
- [79] **Swarbrick ET, Fairclough PD, Campbell PJ, Levison DA, Greenwood RH, Baker LR.** Coeliac disease, chronic active hepatitis and mesangiocapillary glomerulonephritis in the same patient. *Lancet* 1980; 2:1084-5.
- [80] **Weiffenbach E, Eugene C, Anciaux ML, Bergue A, Quevauvilliers J.** maladie coéliquue de l'adulte révélée par une résection du grele et associée à une hépatopathie chronique. *Presse Med* 1987 ; 16 :1596-7.

- [81] **Faulques B, Grimaud JC, Leung PP, Bremondy A, Penalver F, Lebreuil G, et al.** Maladie coéliquue, cirrhose auto-immune, pancréatite chronique : à propos d'une triple association. *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ;13 :1082-5.
- [82] **Thevenot T, Canva-Delcambre V, Nguyen-Khac E, le Baron F, Cortot A, Colombel JF, Paris JC.** Maladie coéliquue et hépatite auto-immune : une association rare et un pronostic lié à la précocité du diagnostic de l'hépatite auto-immune. *Rev Med interne* 1999; 20 suppl.
- [83] **Ouenzar M, Chahed Ouazzani H, Benzoubeir N, E nnoufous K, Mansouri F.** Association maladie coéliquue et hépatite auto-immune. Thèse 2005 Rabat,N°186.
- [84] **Danilo V, Dania G, Ettore B, Nicole B, Marilina T, Marco L, Marco P, Elio T, Renato T.** High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *Journal of Clinical laboratory analysis* 2005. Vol 19, 1:6-10.
- [85] **Tagle M, Nolte C, Luna E, Scavino Y.** Coexistencia de enfermedad celiac y hepatitis auto-immune. *Rev Gastroenterol Perue* 2006,26 :80-83.
- [86] **Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, et al.** Frequency and significance of antigliadin and antiendomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2190-5.
- [87] **Riesta S, Fernandez E, Rodrigo L.** Afectation hepatica en la enfermedad celiac. *Rev Esp Enferm Dig* 1999 ; 91(12) : 846-852.

- [88] **Cosnes J, Celier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L et al.** Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten free-diet. Clin Gastroenterol Hepatol 2008 Jul;6(7):753-8.Epub 2008 Feb 6.
- [89] **Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow SJ.** Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult celiac disease. Lancet 1971; 1: 843-6.
- [90] **Logan RF, Fergusson A, Finlayson ND, Weir DG.** Primary biliary cirrhosis and celiac disease: an association? Lancet 1978; 230-3.
- [91] **Floreni A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, Pittoni M, Chiarelli S et al.** Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. 2002 Apr; 34(4):248-50.
- [92] **Kingham J G C, Parker D R.** The association between primary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences. Gut 1998;42: 120-122.
- [93] **Dickey W.** Association between primary biliary cirrhosis and celiac disease. Gut 1998, 43:300-304.
- [94] **Georgy WL, Bassendine MF.** Genetic factors in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1994;20:689-92.
- [95] **Lawley TJ, James SP, Jones EA,** Circulating immune complex their detection and potential significance in some hepatobiliary and intestinal diseases. Gastroenterology 1980;78:626-41.

- [96] **Falchuk ZM.** Gluten sensitive enteropathy. *Cli Gastroenterol* 1983; 12:475-94.
- [97] **Lamm ME.** Current concepts in mucosal immunity. the epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. *Physiol* 1998; 274:G614-7.
- [98] **Davison S.** Celiac disease and liver dysfunction . *Archives of celiac disease in childhood* 2002; 87:293-296.
- [99] **Freeman HJ.** Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(10): 1503-1508.
- [100] **Carl L, Berg MD, Abdullah M, Osaimi MD.** Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: a case report and review of the literature. *Digestive diseases and sciences*, vol 49,NO 3, 2004, p 438-443.
- [101] **Gillberg R, Dotevall G, Ahren C.** Chronic inflammatory disease in patients **with** celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:491-6.
- [102] **Hay JE Wiesner RH, Shorter RG, Larusso NF, Baldus WP.** Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Intern Med* 1988;109:713-7.
- [103] **Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP.** The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1989;7:40.
- [104] **Tysk C.** Concurrent ulcerative colitis, celiac sprue, and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:241-2.

- [105] **Brazier F, Delcenserie R, Sevestre H, Delamarre J.** Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. Beneficing of gluten-free diet on the liver. Eur J Gastroenterol 1994;6:183-6
- [106] **Lacaille F, Canioni D, Bernard O, Fabre M, Brousse N.** Celiac disease, inflammatory colitis, and primary sclerosing cholangitis in a girl with Turner's syndrome. J Pediatr Gastroenterol 1995;21:436-7.
- [107] **Fracassetti O, Delvecchio G, Tambini R, Lorenzi N.** Primary sclerosing cholangitis with celac sprue:two cases. Gastroenterol 1996;22:71-2.
- [108] **Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ et al.** Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis :an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis autoimmune hepatitis. Hepatology 1996;23:13696-76.
- [109] **Venturini I, Cosenza R, Miglioli L, Borghi A, Bagni A et al.** Adult celiac disease and primary sclerosing cholangitis a case reports. Hepatogastroenterology 1998;45:2344-7.
- [110] **Shrumpf E.** Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease : fact or fancy ? Hepatology 1989; 10:1020-1.
- [111] **Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokinon N, Sherlock S.** Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. Gut 1983;24:38-41.

- [112] **Sanderson IR, Walker WA.** Uptake and transport of macromolecules by the intestine: possible role in clinical disorders. *Gastroenterology* 1993;104:622-39.
- [113] **Douglas JG, Gillon J, Logan RF, Grant IW, Crompton GK.** Sarcoidosis and celiac disease : an association, *Lancet*. 1984 Jul 7; 2(8393):13-5.
- [114] **Bianconcini G, Mazzali F, Candini R, Silingardi M, Lori I.** Celiac disease (familial) associated with sarcoidosis. Clinical case review of the literature. *Minerva Med* 1994 Oct;85(10)/ 541-53.
- [115] **Kallel R Krichen-Makni S, Ellouz S, Chaari C, Charfi S, Sellami A, Tahri MN, Hachicha M, Sellami- Boudawara T.** Aspects histologiques de la maladie coéliquaue dans le sud tunisien : etude de 114 cas pédiatriques. *La Tunisie médicale*, 2009,87(4) :262-266.
- [116] **Muhling O, El-Nounou M, Scharef C, Muhlbyer D, Tympner C, Behr J.** A 52-years old patient with positive troponin, iron deficiency anemia and known sarcoidosis. *Internist(Berl)*. 2006 Dec; 47(12):1279-1283
- [117] **Reggoug S, Benelbarhdadi I, Essamri W, Ajana FZ, Benazzouz M, Essaid A.** Association maladie coéliquaue et sarcoidose. *GCB*.2009;33(5):430-432.
- [118] **Papadopoulos KI, Sjoberg K, Lindgren S, Hallengren B.** Evidence of gastrointestinal immune reactivity in patients with sarcoidosis. *J intern Med* 1999;245:525-31.

- [119] **McCormick PA, Feighery C, Dolan C, O'Farrelly C, Kelliher P, Grahame-Cook F, et al.** Altered gastrointestinal immune response in sarcoidosis. *Gut* 1988;29:1628-31.
- [120] **Rhtherford RM, Brutsche MH, Kearns M, Bourke M, Stevens F, Gilartin JJ.** Prevalence of disease in patients with sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatology*.2004 Sep;16(9):911-5.
- [121] **Chen ES, Moller DR.** Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29: 365-77.
- [122] **Eller E, Vardi P, Babu SR, Bugawan TL, Erlich HA, Yu L,et al.** Celiac disease and HLA in a Bedouin Kindred. *Hum Immunol* 2006;67:940-50.
- [123] **Spagnolo P, Sato H, Gutters JC, Renzoni EA, Marshall SE, Ruven HJ, et al.** Analysis of BTNL2 genetic polymorphisms in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Tissue antigens* 2007; 70:219-27.
- [124] **Loche F, Bazex J; Maladie coéliquue associée à un granulome sarcoidosique cutané.** *Rev Med Interne* 1997 ;18 :975-81.
- [125] **Loudiya H, Aktaou S, Tazi A, Hajjaji-Hassouni N.** Association sarcoidose-maladie coéliquue et manifestations articulaires. *Rev Rhumat* 2003 ; 70 :943 ;
- [126] **Okudaira M, Ohbu M, Okuda K.** Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002;22:59-72.
- [127] **Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, Miwa T, Hosono J, Kurokawa T, et al.** Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol* 2000;35:235-9.

- [128] **Imai Y, Minami Y, Miyoshi S, Kawata S, Saito R, Noda S, et al.** Idiopathic portal hypertension associated with Hashimoto's disease: report of three cases. *Am J Gastroenterol* 1986;81:791-5.
- [129] **Fehmi M, Gaha k, Benhammouda R, Ben Abdelhafidh N, Bougrine F, Battikh R, Louzir B, Bouali R, Bouzayane A Othmani S.** Hypertension portale idiopathique associée à la maladie coeliaque: à propos d'un cas. *Gastroenterol Clin Bio* 2007 ; vol 31, N°10 :869-871.
- [130] **Zamani F, Amiri A, Shakeri R, Zare A, Mohamadnejad M.** CD as a potential cause of idiopathic portal hypertention: a case report. *J Med case reports*.2009.3.68.
- [131] **Bertoux E, Descloux E, Fabien N, Durieu I, Vital Durand D, Rousset H.** la maladie coeliaque comme facteur de thrombophilie : à propos de sept observations sur 87 cas de MC de l'adulte. Congrès SNFMI 2007 Versaille.
- [132] **Lounes F, Ouldgougam R, Aliarous N, Chikhi Y, Cheraitia S, Amir C, Asselah F, Abbadi M, Ayoub S, Berkane S, Asselah H.** Maladie coeliaque et thrombose veineuse abdominale à propos de 13 cas. Communication affichée SNFGE 2011.
- [133] **El Younsi S, Nassif T, Kuoch V, Boytchev I, Pelletier G, Buffet C.** Association de syndrome de Budd-Chiari et maladie coeliaque. *Gastroenterol Clin Bio* 2003 ; 27 :236-244.

- [134] **Marteau P, Cadranel JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC.** Association of hepatic vein obstruction and celiac disease in North African subjects. *J Hepatol* 1994;20:650-3.
- [135] **Boudhina T, Ghram N, Ben Becher S, Lakhoua R R, Ayachi R, Hammou Jeddi A.** le syndrome de Budd-Chiari chez l'enfant à propos de 7 observations. *Arch Fr Pediatr* 1991 ;48 :243-8.
- [136] **Boudhina T, Ghram N, Beb Becher S, Ayach R, Ben Ghachem K, Yedes A et al.** Syndrome de Budd-Chiari et atrophie villositaire totale chez l'enfant : à propos de trois observations. *Tunis Med* 1990 ;68 :59-62.
- [137] **Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G.** Onset of celiac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000, 356:1494-1495.
- [138] **Gombosova L, Jarcuska P, Benova B, Benicky M, Lazurova I.** Celiac disease manifested during treatment of chronic hepatitis C by pegylated alpha interferon and ribavirin. *Bratislek listy* 2011,112(6): 360-362.
- [139] **Garrido C, Vaquer P, Gaya J, Liompart A, Riera J, G inard D, Bonet L, Obrador A.** Celiac disease of the adult following orthopic liver transplantation. Description of a case. *Gastroenterol Hepatol*.1998 Mar;21(3):125-6.
- [140] **Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J.** Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:138645.

- [141] **Teml A, Vogelsang H.** Re: celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2522-3.
- [142] **Mangoni ED, Adinolfi LE, Lardino P, Tamburro G, Bellopede, Andreana A et al.** Severe diarrhea occurring during α -interferon treatment for chronic hepatitis C is associated with serology markers of celiac disease. *Hepatology* 2001;34:A419.
- [143] **Chaing BL, Yang PM, Hwang LH, Wang JM, Kao SF, Pan CH et al.** Establishment and characterization of NS3 protein specific T cell clones from a patient with chronic hepatitis C. *J Biomed Sci* 1998;5:290-6.
- [144] **Bardella MT, Marino R, Luigi Meroni P, Maggiori M.** Celiac disease during interferon treatment. *Annals of internal Medicine* ; 131(2) 157.
- [145] **Aguancha I, Valera JM, Hurtado C, Smock G, Brahm J.** Hepatitis chronic for virus C enfermedad celiac: un association infrecuente. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27(7):408-10.
- [146] **Durante-Mangoni E, Lardino P, ResseM, Cesaro G, Sica A, Farzati B, Ruggiero G, Adinolfi LE.** Silent celiac disease in chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(10):901-905.
- [147] **Martins EV, Gaburri AK.** Celiac disease onset after pegylated interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Ar Gastroenterol* 2004;41(2):132-133.
- [148] **Noh KW, Poland GA, Murray JA.** Hepatitis B vaccine no reponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003 Oct;(10):2289-92.

- [149] **Das K, Gupta RK, Kumar V, Singh S, Kar P.** Association of HLA phenotype with primary non response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Trop Gastroenterol.* 2004 Jul-Sep;25(3):113-5.
- [150] **Durupinar B, Okten G.** HLA tissue types in non responders to hepatitis B vaccine. *Indian J Pediatr.* 1996 May-Jun;63(3):369-73.
- [151] **De Sousa Junior JX, de Monte Neto JT, de Castro JA, de Andrade HM, Do Monte.** Association of humans leucocitary antigens with humoral nonerespositive to hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Jan-Feb;37(1):15-7 Epub 2004 Mar 19. Portuguese. SJ.
- [152] **Ertem D, Gonen I, Tanidir C, Urgas M, Yildiz A, Pehlivanolger E, Eksioglu-Demiralp E.** The response to hepatitis B vaccine: does it differ in CD? *Euro J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jul 4.
- [153] **Barisani D, Ceroni S, Del Bianco S, Meneveri R, Bardelle MT.** Hemochromatosis gene mutations and iron metabolism in celiac disease. *Haematologica* 2004;89(11):1299-1305.
- [154] **Heneghan MA, Feeley KM, Stevens FM, Little MP, McCarthy CF.** Precipitation of iron overload and hereditary hemochromatosis after successful treatment of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 298-300

- [155] **Turcu A, Leveque L, Bielefeld P, Besancenot JF, Hillon P.**
Adult celiac disease and hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2000;
95: 3661-3662
- [156] **Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, JobsonS,
Hathaway M, Briggs D, Howell WM, Wood GM, Adams
DH, Iqbal TH.** The role of hemochromatosis susceptibility gene
mutations in protecting against iron defi ciency in celiac disease.
Gastroenterology 2002; 123: 444-449
- [157] **Bowlus CL, Lie BA.** Discussion of the role of hemochromatosis
susceptibility gene mutation in protecting against iron defi - ciency in
celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1562-1563.
- [158] **Low-Beer TS, Heaton KW, Heaton ST, Read AE.** Gallbladder inertia and
sluggish enterohepatic circulation of bile-salts in coeliac disease. *Lancet*
1971; **1**: 991-994.
- [159] **Low-Beer TS, Harvey RF, Davies ER, Read AF.** Abnormalities of serum
cholecystokinin and gallbladder emptying in celiac
disease. *N Engl J Med* 1975; **292**: 961-963
celiac disease. *Lancet* 1971; **1**:
991-994.
- [160] **DiMagno EP, Go WL, Summerskill WH.** Impaired cholecystokinin-
pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and
maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology* 1972; **63**: 25-32.
- [161] **Freeman H, Lemoyne M, Pare P.** Coeliac disease. *Best Pract Res Clin
Gastroenterol* 2002; **16**: 37-49

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

الداء الزلاقي والكبد

بعدد 70 طاعة

أطروحة

أُدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: أمال بولعيش

المولدة في: 14 غشت 1983 بطنجة

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لتفيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الداء الزلاقي – ارتفاع معدل أنزيمات الكبد – التهاب الكبد الذاتية –
التهاب الكبد الصفراوي الأولي – حمية بدون غلوتين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد الله السعيد الفايدي

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: إيمان بثلثادي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: رجاء عفيفي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: لعزينة الوزاني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: نجاة محاسيني

أستاذة في التشريح الدقيق