



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 241

MALADIE CŒLIAQUE ET MANIFESTATIONS THROMBOEMBOLIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Amine ACHEMLAL

Ancien Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladie cœliaque; Manifestations thromboemboliques,
Hypercoagulabilité; Régime sans gluten

Membres du Jury :

Monsieur Mohamed ADN AOUI

Professeur de Médecine Interne

Madame Imane BEN EL BARHDADI

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Monsieur Ahmed BENKIRANE

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Madame Wafa AMMOURI

Professeur de Médecine Interne

Madame Mouna TAMZAOURTE

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ (٣٢)

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur 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
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNIAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [*Inspecteur du SSM*](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [*Directeur HMI Mohammed V Rabat*](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Directeur Hôp. Ar-razi Salé*](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [*Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine

Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



Je dédie ce travail à mes merveilleux parents, Puisse Dieu vous préserver :

A ma très chère mère Rachida, je suis tellement reconnaissant de t'avoir dans ma vie, tu as toujours su trouver les bons mots pour m'encourager et m'aider. Tes prières, ton amour et ton soutien sans faille ont toujours été ma source de motivation. Je ne te remercierai jamais assez pour ta tendresse, ta patience, tes sacrifices et pour avoir fait de moi la personne que je suis.
Je te dois tout, je t'aime.

A mon très cher père Lahsen, à l'homme respectueux et dévoué que tu es, tu seras toujours mon exemple dans la vie et mon modèle de réussite en tant que personne. Je continuerai toujours à applaudir ta sagesse, ton dévouement et ton honnêteté. Je profite de ces quelques mots pour te dire à quel point je t'admire, et que je compte bien suivre tes pas, pour essayer de devenir, la grande personne et le grand médecin que tu es.
Merci pour tes prières et tes sacrifices, merci d'avoir fait de nous les hommes que nous sommes aujourd'hui, nous te devons tout.

A mon petit frère Oussama, j'ai passé les meilleurs moments de ma vie avec toi, tu es ma fierté, je te souhaite de réussir dans tout ce que tu entreprends car tu le mérites. Merci pour tous ces moments de complicités, ce travail est un témoignage de ma tendresse.

Je dédie également cette thèse à ma grande famille, qui m'a soutenue tout au long de ce parcours, et a partagé avec moi les joies de mes réussites. Une immense pensée pour mon cher oncle Abdallah parti trop tôt, on ne t'oublie pas.

A mes très chers amis qui ont été un soutien sans faille tout au long de mes études et de ma vie;

Je ne remercierai jamais assez mes frères et sœurs, Youssef A., Marouane J. Leila E.K, Laura J., Meriem B. Idriss H., Abed. C.C, Hamza B., Ines B., Salma A. Nassim S. pour tous ces bons moments passés en votre compagnie. Je sais que je peux compter sur vous, vous n'imaginez pas à quel point vous êtes précieux à mes yeux.

A mes amis : Saad B, Yassine B, Kenza A, Kamal E.M, Soufiane I, Neil G, Ali F.F, Saad A, Reda T, Omar I, Omar B, Hala S, Zahra B, Paul D, Ismail S, Dahab et Karim, Sara et Mouad, Kenza B, Chaimae M, Yasmine L, Yahya S, Kenza J, Idriss H, Nassyma E.K.

Enfin, un énorme merci à ma chère Yasmine de m'avoir énormément aidé pendant la confection de ce travail. Merci pour ta patience et pour ta précieuse aide. Je ne te remercierais jamais assez et j'espère pouvoir te rendre la pareille et pouvoir assister à ton ascension en tant que grand médecin Gynécologue.

Je dédie ce travail à ma nouvelle famille du service de Gastro 1 de l'hôpital militaire. C'est un plaisir et un honneur pour moi de travailler à vos côtés !

Une pensée particulière à ma famille de médecine C pour qui j'ai énormément d'affection.

Enfin, un petit mot pour ma famille de l'AMIR, ça a été un honneur pour moi de vous représenter en tant que Secrétaire Général lors de mon mandat. Interne un jour, interne pour toujours !

En Mémoire de Feu Mohamed Cherkaoui...



Remerciements



***A Notre Maître, Honoraire Doyen et Président du Jury
Monsieur le Professeur Mohamed ADNAOUI
Professeur de Médecine Interne***

Nous ne trouverions les mots pour vous remercier de l'honneur et du privilège que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration. Nous avons appris de vous, cher Maître, un savoir-faire, un savoir être et surtout un savoir-vivre.

Nous vous remercions pour votre enseignement lors de notre parcours, pour votre bienveillance envers les étudiants et pour les innombrables réalisations faites durant toutes ces années au sein de notre très chère faculté. Nous vous sommes reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à notre modeste travail.

***A Notre Maître et Directrice de Thèse
Madame le Professeur Imane BEN EL BARHDADI
Professeur d'Hépatogastroentérologie***

Nous sommes plus qu'honorés, chère Maître, pour l'opportunité donnée, en nous confiant ce travail.

Nous avons pu, tout au long de cette thèse, mais aussi tout au long des années de faculté de Médecine parcourues, apprécier à leurs juste valeurs vos compétences professionnelles, votre empathie et bonté envers vos patients ainsi que votre dévouement et votre passion pour votre métier et pour vos étudiants. Vos conseils, votre approche, vos exigences ainsi que vos encouragements ont été pour nous une merveilleuse opportunité d'évoluer en tant qu'étudiant, que professionnel mais aussi en tant que personne. Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté d'être notre Directrice de thèse, de nous avoir conseillé et encadré durant toutes ces années et nous vous remercions chaleureusement d'être notre Maître mais surtout une figure maternelle.

A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed BENKIRANE
Professeur d'Hépatogastroentérologie

Nous vous sommes très reconnaissants, cher Maître, pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse. C'est une fierté et un privilège de vous compter parmi les juges de notre modeste travail. Nous sommes profondément et éternellement reconnaissants pour tous vos enseignements, pour votre précieux temps accordé à notre formation et pour vos qualités pédagogiques et scientifiques. Cher Maître, nous vous percevons comme un modèle à suivre, une sommité de la Gastro-Entérologie marocaine, et espérons un jour pouvoir marcher sur vos pas. Recevez ici toute notre reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Wafa AMMOURI
Professeur de Médecine Interne

C'est pour nous un immense honneur que de vous voir siéger au sein de notre jury. Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Votre modestie, votre bienveillance et vos compétences professionnelles ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.
Je vous prie chère Maître, de trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon plus grand respect.

A Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur Mouna TAMZAOURTE
Professeur d'Hépatogastroentérologie

Chère Maître, c'est avec un immense honneur et surtout plaisir que nous débutons notre carrière de spécialiste sous votre tutelle. Vos connaissances, votre rigueur et votre pédagogie vous honorent. Vos grandes qualités de femme de science, de cheffe d'équipe, votre expertise ainsi que votre immense sympathie et bienveillance sont des éléments moteurs qui nous font aimer notre métier au quotidien. Nous vous remercions infiniment pour l'accueil chaleureux fait au sein de votre équipe. C'est un honneur de vous avoir comme membre du jury pour la clôture de cette première étape de notre parcours.



Liste des abréviations



Abréviations

ACL	: Anticoagulant circulant de type lupique
aCL	: Anticorps anti cardiolipine
AOD	: Anticoagulants oraux directs
aPL	: Anticorps anti phospholipides
AV	: Atrophie villositaire
AVK	: Antivitamines K
BOM	: Biopsie ostéo médullaire
CALR	: Mutation de la calréticuline
CVC	: Circulation veineuse collatérale
GOV	: Varices gastriques
HNR	: Hyperplasie nodulaire régénérative
HPN	: Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HTP	: Hypertension portale
IFNα	: Interféron alpha
IFNγ	: Interféron gamma
IL	: Interleukine
JAK2	: Mutation Janus Kinase 2
LIE	: Lymphocytes intra épithéliaux
LT	: Lymphocytes T
MC	: Maladie cœliaque

MTE	: Manifestations thrombo-emboliques
MTHFR	: Méthylène tétrahydrofolate réductase
MVPS	: Maladie vasculaire porto sinusoidale
NK	: Natural killer
NO	: Oxyde nitrique
PBH	: Ponction biopsie hépatique
RSG	: Régime sans gluten
SAPL	: Syndrome des anticorps anti phospholipides
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TP	: Temps de prothrombine
VO	: Varices œsophagiennes
β2GPI	: Anticorps anti bêta2glycoprotéine I



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Physiopathologie de la MC	13
Figure 2: Les différentes atteintes de la MC	15
Figure 3: Principales manifestations extra digestives de la MC	16
Figure 4: Classification de Marsh modifiée	21
Figure 5: Fiche d'exploitation et de suivi de la MC	27
Figure 6: Métabolisme de l'homocystéine	71

Liste des graphiques

Graphique 1: Répartition des patients selon le sexe	31
Graphique 2: Répartition des individus selon l'âge.....	32
Graphique 3: Délai de survenue des manifestations thromboemboliques par rapport à l'observation initiale (en mois).	37
Graphique 4: Nombre de sites impliqués	38
Graphique 5: Données histologiques au cours du diagnostic de la MC selon classification de Marsh modifiée.....	49

Liste des tableaux

Tableau 1: Prévalence de la MC.....	8
Tableau 2: Manifestations auto-immunes associées à la MC	19
Tableau 3: Sensibilité et spécificité des différents tests sérologiques de la MC	20
Tableau 4: Bilan étiologique des thromboses	28
Tableau 5: Nature et répartition de la symptomatologie digestive	34
Tableau 6: Nature et répartition de la symptomatologie extra digestive.....	36
Tableau 7: Différentes localisations des MTE	39
Tableau 8: Les différents paramètres du bilan de malabsorption	42
Tableau 9: Résumé des causes des thromboses	47
Tableau 10: Prévalence des différentes séries de cas de MC avec MTE	58
Tableau 11: Âge moyen des patients cœliaques avec MTE	58
Tableau 12: Sex ratio des patients cœliaques avec MTE	59
Tableau 13: Présentations cliniques	61
Tableau 14: Type de thrombose	62
Tableau 15: Nombre de sites impliqués.....	63
Tableau 16: Les différents sites des MTE.....	67
Tableau 17: Mécanismes physiopathologiques de l'hypercoagulabilité au cours de la MC.....	70
Tableau 18: Manifestations auto-immunes associées à une hypercoagulabilité.....	79
Tableau 19: Causes de thrombose au cours de la MC.....	81



Sommaire



Introduction	1
Généralités.....	4
1. Historique de la MC	5
2. Les définitions	5
2.1 MC asymptomatique	5
2.2 La MC symptomatique.....	6
2.2.1 La MC typique	6
2.2.2 La MC atypique.....	6
2.3 MC réfractaire.....	6
2.4 MC latente	7
3. Épidémiologie	8
3.1 Prévalence de la MC	8
3.2 Age	8
3.3 Sexe	9
3.4 Races et Ethnies	9
4. Etiopathogénie.....	9
4.1 Le Gluten	9
4.2 Facteurs génétiques.....	10
4.3 Facteurs non génétiques	10
5. Physiopathologie	11
6. Diagnostic	14
6.1 Les manifestations cliniques	14
6.2 Biologie	19
6.2.1 Anomalies biologiques	19
6.2.2 Marqueurs sérologiques	20
6.3 Histologie des biopsies duodénales	21
7. Génétique	22
8. Critères de diagnostic positif	22
9. Traitement	22
10. Suivi.....	23

Matériels et Méthodes	24
1- Type de l'étude	25
2- Population cible	25
3- Déroulement.....	25
4- Critères d'inclusion	29
5- Collecte de Données.....	29
Résultats	30
1. Caractéristiques de l'échantillon	31
1.1 Prévalence	31
1.2 Répartition selon le sexe	31
1.3 Répartition selon l'âge	32
2. Données cliniques	33
2.1 Antécédents Personnels.....	33
2.2 Antécédents familiaux de MC	34
2.3 Symptomatologie Digestive	34
2.4 Symptomatologie extra-digestive	35
2.5 Manifestations thrombo-emboliques	36
2.5.1 Délai de survenu.....	36
2.5.2 Signes cliniques des manifestations thrombo-emboliques	37
2.5.3 Type de thrombose	37
2.5.4 Nombre de Sites impliqués	38
2.5.5 Localisation des Manifestations thrombo-Emboliques (MTE)	39
3. Données biologiques	40
3.1 Bilan de malabsorption	40
3.1.1 NFS	40
3.1.2 Ferritinémie	40
3.1.3 Vitamine B9/ Vitamine B12	40
3.1.4 Bilan Phosphocalcique	41
3.1.5 Albuminémie.....	41
3.1.6 Bilan lipidique.....	41

3.1.7 Bilan hépatique.....	41
3.2 Sérologie.....	43
3.3 Bilan en rapport avec les manifestations thrombo-emboliques	43
3.3.1 Taux de plaquettes.....	43
3.3.2 Bilan de thrombophilie	43
3.3.3 Hyperhomocystéinémie	44
3.3.4 Recherche de causes hématologiques.....	44
3.3.5 Syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL).....	44
3.3.6 Protéinurie des 24 heures.....	44
4. Endoscopie	48
5. Histologie.....	48
6. Imagerie	49
6.1 L'échographie abdomino-pelvienne	49
6.2 Angioscanner abdominal.....	50
7. La ponction biopsie hépatique (PBH)	50
8. Traitement	51
8.1 Traitement de la MC	51
8.2 Traitement de l'HTP	51
8.3 Traitement de la thrombose	51
8.3.1. Les antivitamines K (AVK)	51
8.3.2. Les anticoagulants oraux directs (AOD)	52
8.3.3 Filtre cave.....	52
8.3.4 Anti agrégants plaquettaires.....	53
8.3.5 Aucun traitement anticoagulant	53
8.4 Traitement des autres causes	53
9. Évolution.....	53
9.1 Évolution de la MC.....	53
9.2 Évolution des MTE sous anticoagulants.....	54
9.3 Évolution sans anticoagulants	54
9.4 Décès	54

10. Impact du RSG sur nos malades	55
Discussion	56
1. Épidémiologie	57
1.1 Prévalence	57
1.2 Âge	58
1.3 Sexe	59
2. Les manifestations cliniques	60
2.1 Délai d'apparition	60
2.2 Signes cliniques révélateurs	60
3. Caractéristiques cliniques des manifestations thrombo-emboliques	62
3.1 Type de thrombose	62
3.2 Nombre de sites impliqués	63
3.3 Les différents sites de thrombose	63
4. Hypothèses pathogénique des thromboses au cours de la maladie coeliaque	68
4.1 Les hyperhomocystéinémies	71
4.2 Déficit en protéine C et S	73
4.3 Le syndrome des anti phospholipides (SAPL)	74
4.4 Anomalies plaquettaires	76
4.4.1 La thrombocytose	76
4.4.2 La thrombopénie	77
4.5 Associations aux autres maladies auto-immunes	77
4.6 L'inflammation chronique	79
4.7 Autres	80
5. Traitement	81
Conclusion	84
Résumés	87
Références	91



Introduction



La Maladie Coeliaque (MC) se définit comme une maladie auto-immune ciblant le tractus gastro-intestinal et plus précisément l'intestin grêle chez des sujets prédisposés génétiquement. Le gluten, qui est une protéine présente dans la majorité de nos céréales, est l'inducteur de cette entéropathie auto-immune.

L'atteinte des villosités intestinales (permettant l'absorption des différents nutriments), plus précisément l'atrophie villositaire (AV) induite par la MC, explique la présence de syndrome de malabsorption, d'expressions cliniques polymorphes, digestives et extra-digestives, dépendant des nutriments en carence.

Parmi les nombreuses manifestations extra-digestives de la MC, se distinguent les manifestations thrombo-emboliques souvent associées à la présence d'une hypercoagulabilité.

Le régime sans gluten (RSG) est le seul traitement de nos jours (en dehors des formes résistantes) permettant une régression de la pathologie et évitant l'apparition des nombreuses complications.

Les objectifs généraux de notre travail c'est de nous intéresser à l'association de la MC au terrain d'hypercoagulabilité, en tentant de répondre à certaines questions :

- Quels territoires sont principalement touchés par les complications thromboemboliques ?
- Quels sont les facteurs favorisant cette hypercoagulabilité et par quel mécanisme survient-elle ?
- Quelles sont les conséquences de l'hypercoagulabilité ? Devrait-on guetter de potentielles complications thromboemboliques au moment du diagnostic ou dans le cadre du suivi de la maladie cœliaque ?

- Est-ce que le traitement de la MC par le RSG prévient les conséquences thrombo-emboliques ?

Si oui, est-il suffisant ?

Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective et descriptive.

La saisie et l'analyse des données statistiques ont été faites par logiciel Jamovi version 2.3 faisant appel à des tests analytiques et à une méthode descriptive utilisant des pourcentages, des moyennes ainsi que des médianes. Nous traiterons tout d'abord la question de la MC dans sa globalité, pour mettre en lumière les éléments qui entreront en considération dans notre étude. Nous répondrons ensuite aux divers objectifs de notre travail.



Généralités



1. Historique de la MC[1]

La maladie cœliaque est présente chez l'homme depuis le Paléolithique, lorsqu'il est passé de chasseur à chasseur-cueilleur. En 1888, le pédiatre Samuel Gee a décrit les symptômes de la maladie, tels que la diarrhée chronique, et a noté une amélioration grâce à certains régimes. En 1950, le pédiatre néerlandais Willem Karel Dicke a découvert que l'élimination du gluten de l'alimentation améliorait considérablement l'état des patients. En 1969, les techniques de biopsies ont permis de définir la maladie comme un syndrome de malabsorption avec des anomalies réversibles du grêle sous régime sans gluten. En 1970, des critères supplémentaires ont été ajoutés comme la rechute clinique après réintroduction du gluten, mais seront retirés plus tard. Les recherches dans les années 1980 ont révélé des anticorps anti-gliadines liés à la maladie. Dans les années 1990, les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminases sont devenus les tests préférés pour diagnostiquer la maladie.[1]

2. Les définitions :

De nos jours, les définitions d'Oslo[2] permettent d'aboutir à un consensus commun en ce qui concerne la MC. Elle est actuellement définie comme une « Entéropathie auto immune chronique de l'intestin grêle, provoquée par l'ingestion de gluten chez des personnes prédisposées génétiquement ».

Dans ce même consensus, on retient qu'il y a différentes formes de MC, parmi elles :

2.1 MC asymptomatique

Les personnes atteintes de MC asymptomatique ne manifestent aucun symptôme communément associé à la MC et ne présentent aucun symptôme

répondant au retrait du gluten, même en réponse à un interrogatoire direct. Ces patients sont souvent diagnostiqués lors de tests effectués sur des populations participant à des programmes de dépistage.

2.2 La MC symptomatique

2.2.1 La MC typique

La MC typique désigne une entéropathie induite par le gluten présentant des signes ou des symptômes de malabsorption (comme la diarrhée ou la malnutrition) ou un syndrome de malabsorption (indiqué par une perte de poids, une stéatorrhée et des œdèmes secondaires à l'hypoalbuminémie). Le terme « typique » peut porter à confusion, car cette forme est de moins en moins retrouvée lors du diagnostic initial de la MC.

2.2.2 La MC atypique

La MC atypique ne peut être utilisée qu'en référence à la MC typique.

La MC atypique a été utilisée pour décrire les patients atteints d'entéropathie induite par le gluten qui présentent l'un des symptômes suivants : symptômes gastro-intestinaux, manifestations extra-intestinales telles qu'une maladie/des symptômes métaboliques (retard de croissance, dysfonctionnement thyroïdien (hypoglycémie)...

Comme le terme de MC typique, il faut éviter d'utiliser la notion de MC atypique.

2.3 MC réfractaire

Se caractérise par des signes de malabsorption persistants ou récurrents avec atrophie villositaire malgré un régime strict sans gluten bien suivi pendant plus de 12 mois.

2.4 MC latente

La littérature révèle au moins cinq définitions de la MC latente :

- (1) sérologie positive chez des patients présentant une muqueuse normale ou une absence d'atrophie villositaire
- (2) muqueuse normale chez des patients qui suivent un régime contenant du gluten, mais qui ont eu une muqueuse plate antérieurement ou qui en auront une ultérieurement lorsqu'ils consommeront du gluten.

Pour certains médecins, la MC latente est (3) simplement équivalente à la MC non diagnostiquée (4) alors que d'autres parlent de MC latente comme d'une MC précédée d'une autre maladie auto-immune (par exemple, le diabète de type 1 ou une maladie thyroïdienne). Enfin, (5) la MC latente est parfois utilisée pour désigner une muqueuse normale présentant des anomalies non sérologiques, telles qu'un nombre accru de cellules gamma-delta ou une perméabilité accrue de la muqueuse.

Il faut néanmoins différencier la MC de :

- “L’hypersensibilité au gluten” : définie comme l’apparition de signes fonctionnels digestifs chez des patients qui ingèrent du gluten, avec amélioration sous RSG. Cette entité ne présente pas d’atrophie villositaire et les Anticorps Anti-Transglutaminases sont absents.
- “L’allergie au gluten : correspond à une réaction d’hypersensibilité immédiate en réponse à une ingestion de gluten. Ici aussi, les Anticorps anti transglutaminases et l’atrophie villositaire sont absents.

3. Épidémiologie

3.1 Prévalence de la MC

Continent	Prévalence (en%)
Europe	1,3
Amérique du Nord	1,4
Amérique du Sud	1,3
Afrique	1,1
Asie	1,2
Océanie	1,4

Tableau 1: Prévalence de la MC[3]

Une étude portant sur 989 enfants sahraouis[4] a révélé une prévalence de 5,6%, ce qui est presque cinq fois plus élevé que dans la plupart des pays européens. Les raisons présumées de la prévalence élevée de la MC dans cette population ont été attribuées au niveau de consanguinité, aux fréquences plus élevées des génotypes HLA-DQ2 et - DQ8 et à la consommation d'une plus grande quantité de gluten par rapport à la population générale.

3.2 Age

Si la MC a été décrite à l'origine chez des patients pédiatriques et considérée comme une maladie infantile, on s'est rendu compte qu'elle pouvait être diagnostiquée à tout âge, y compris chez les personnes âgées. De tels diagnostics n'indiquent pas nécessairement la découverte tardive d'une MC de longue date ; ils pourraient résulter d'une perte de novo de la tolérance au gluten à l'âge adulte.

Bien que la prévalence soit plus élevée chez les enfants, le nombre absolu de patients atteints de MC dans le monde et dans chaque pays est probablement plus élevé dans le groupe d'âge des adultes en raison de la proportion beaucoup plus importante d'adultes dans chaque pays par rapport aux enfants dans ce pays[5].

3.3 Sexe

Comme pour de nombreuses autres maladies auto-immunes, la MC est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Plusieurs études[6]–[8] de population menées dans le monde entier indiquent une prévalence significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

3.4 Races et Ethnies

De nombreuses études[9] suggèrent qu'il existe des différences raciales et ethniques dans la prévalence de la MC. Dans une étude américaine centrée sur le plan racial et ethnique, la prévalence de la MC était la plus élevée chez les Blancs non hispaniques (1,08%) et elle était beaucoup plus faible chez les Américains d'origine mexicaine (0,23%), les autres Hispaniques (0,38%) et les Noirs non hispaniques (0,22%).

4. Etiopathogénie

4.1 Le Gluten

Le gluten est une protéine insoluble et est le principal constituant protéique du blé, du seigle et de l'orge[10]. Le gluten est constitué de :

- Prolamines : toutes les céréales (blé , orge , seigle) contiennent les prolamines, celles du blé correspondent aux gliadines. Celles-ci confèrent viscosité et extensibilité au gluten[11], [12]. Elles correspondent à la partie toxique du gluten.
- Gluténines qui confèrent au gluten son élasticité.

Il est actuellement démontré que la toxicité du gluten est liée à la digestion protéolytique incomplète de ses prolamines dans la lumière intestinale.

Parmi les gros fragments qui résistent à la protéolyse, le plus illustratif et aussi le plus immunogène est un peptide de 33 acides aminés (33-mer) de l' α -gliadine[13].

4.2 Facteurs génétiques

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. En faveur de cela, plusieurs cas familiaux de MC sont décrits, notamment des cas de jumeaux homozygotes atteints. Les patients coeliaques présentent le génotype HLA-DQ2 dans 95% ainsi que le génotype HLA-DQ8 dans 5% des cas.

4.3 Facteurs non génétiques

Il existe aussi des facteurs non génétiques prédisposant à la MC. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont :

- La MC guérie complètement sous RSG
- La MC apparaît tardivement dans la vie
- Dans le cas des jumeaux homozygotes : 70% des cas seulement présenteront une MC si l'un des frères est atteint.
- **Dans 20 à 30% des cas, des sujets sains présenteront un génotype HLA DQ2/DQ8.**

Parmi ces facteurs non génétiques :

- Le Réovirus
- La diversification et introduction du gluten trop précoce (avant 6 mois)

5. Physiopathologie : figure 1

Au cours de la maladie cœliaque, les peptides de gliadine sont transportés de façon intacte par voie paracellulaire ou transcellulaire via le récepteur à la transferrine, le CD71.

En effet, le CD71, normalement exprimé exclusivement au pôle latéro-basal des entérocytes, est surexprimé au pôle apical au cours de la maladie cœliaque active. On ignore la cause de cette hyper expression, néanmoins, il est intéressant d'observer que les âges électifs d'entrée de la maladie cœliaque (nourrisson, jeune femme) correspondent à des périodes de la vie où des carences en fer sont fréquentes. Les peptides de gliadine fixés aux IgA sous formes de complexes IgA-gliadine sont capables de se fixer sur le CD71 et d'être transportés par endocytose.

Dans le chorion, les peptides de gliadine sont déamidés par la transglutaminase tissulaire. Le complexe forme un néo-antigène susceptible d'être reconnu par le système immunitaire, et entraîne une réaction immunitaire humorale, avec l'apparition des auto-anticorps anti-Gliadine, anti-Endomysium, et anti-Transglutaminase tissulaire, chez les patients cœliaques exposés au gluten et leur disparition après régime. La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant justement la cible antigénique des anticorps anti-Endomysium.

La déamidation introduit dans les peptides du gluten des charges négatives qui augmentent leur affinité pour la poche à peptides des molécules HLA-DQ2/8, et favorisent la formation de complexes stables efficacement reconnus par les lymphocytes T (LT) CD4⁺ ainsi activés, provoquant une réaction inflammatoire de type TH1- γ .

En effet, les cytokines pro-inflammatoires interféron alpha (IFN- α), interféron gamma (IFN- γ), interleukines 15 (IL-15), 17 (IL-17) et 21 (IL-21), et de TNF- α sont produites en excès dans la muqueuse intestinale des patients cœliaques. Ex vivo, l'IL-15 est capable d'activer l'expression de marqueurs Natural Killer (NK) sur les lymphocytes intraépithéliaux (LIE) qui peuvent ainsi, à travers ces récepteurs NK, lyser les cellules épithéliales exprimant leurs ligands et conduire à une attaque « auto-immune like » de l'épithélium. L'activation des propriétés cytotoxiques des LIE entraîne ainsi l'atrophie villositaire.

En outre, l'IL-15 active dans les LIE des signaux anti-apoptotiques puissants qui favorisent l'hyperplasie des LIE au cours de la maladie cœliaque. Ces LIE transformés entraînent des complications lymphomateuses ; une sprue réfractaire clonale, et lymphome T intestinal[1], [14], [15].

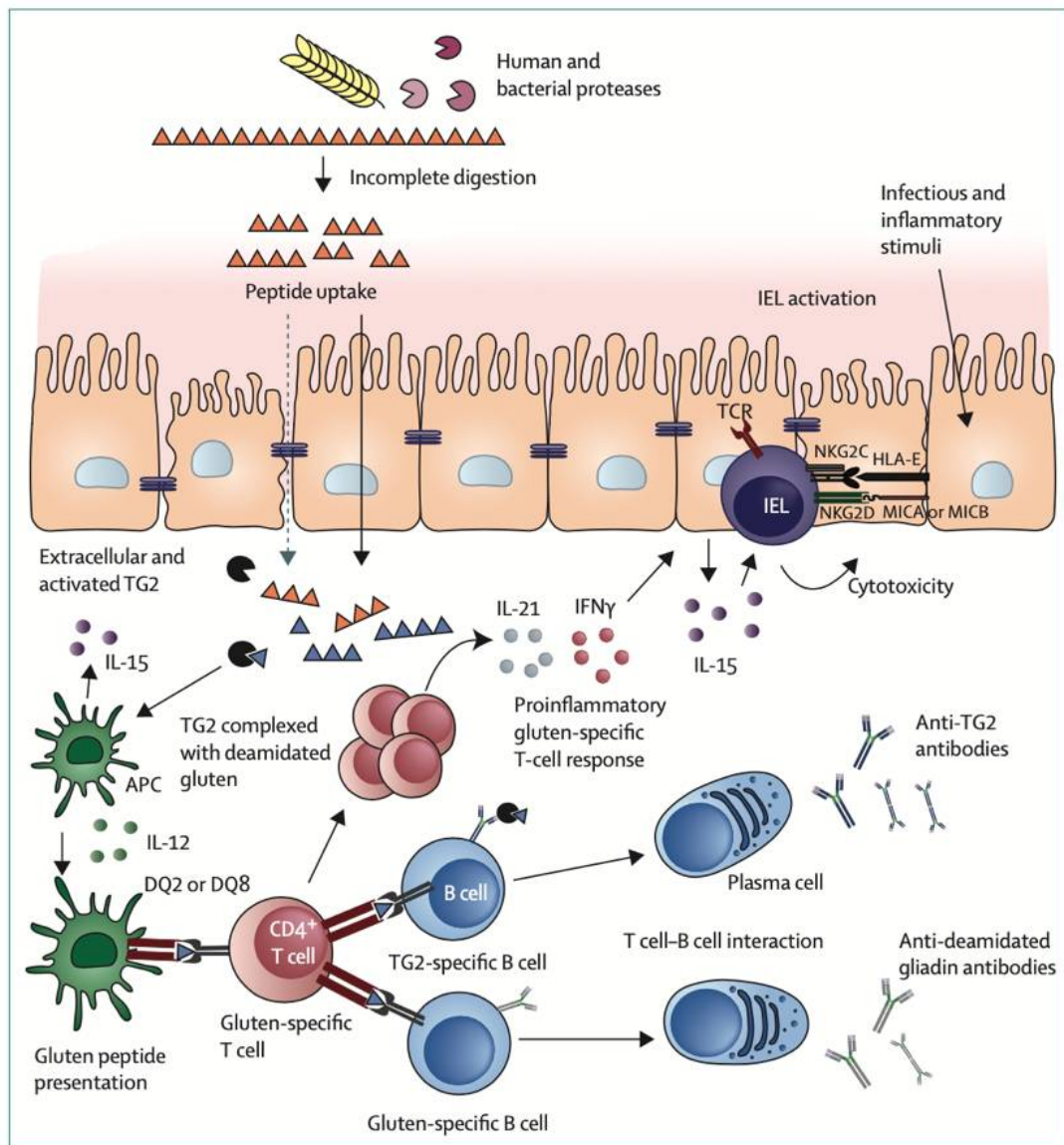


Figure 1: Physiopathologie de la MC

6. Diagnostic

6.1 Les manifestations cliniques : Tableau 2

La maladie cœliaque est désormais de plus en plus retrouvée dans les populations adultes et se présente avec un large spectre de symptômes associés qui, dans la majorité des cas, sont mono ou paucisymptomatiques.

- Formes Typiques

La forme typique de la MC reste minoritaire, et n'est retrouvée que dans 10 à 20% des cas[16].

La diarrhée de malabsorption reste le symptôme gastro-intestinal le plus fréquent à la découverte de la MC[1], bien que sa fréquence ait considérablement diminué au fil du temps.

Les diarrhées de malabsorption peuvent être responsables d'amaigrissement, de carences vitaminiques (A, D, E, K, B9, B12) et d'oligoéléments (calcium, magnésium, zinc, sélénium), et de signes cliniques extra-digestifs variés.

Les autres symptômes gastro-intestinaux sont :

- Les ballonnements, l'alternance constipation-diarrhée, la constipation, le reflux gastro-œsophagien et les douleurs abdominales chroniques.

- Formes Atypiques

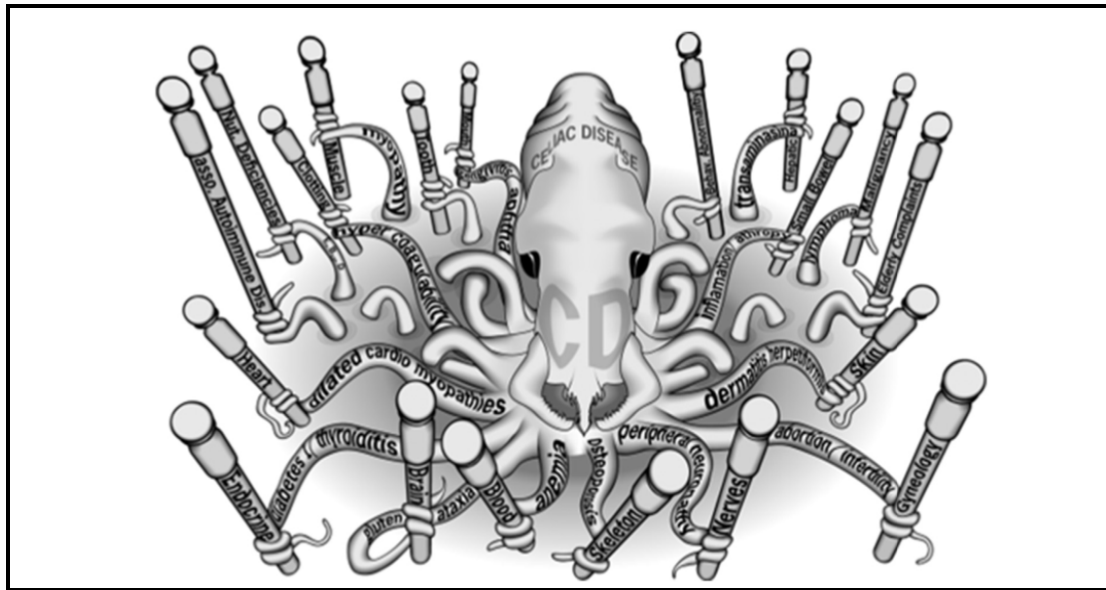


Figure 2: Les différentes atteintes de la MC[17]

La MC est sous-diagnostiquée en partie à cause de ses manifestations extra-intestinales qui peuvent orienter mais surtout entraver le diagnostic.

Certaines de ses manifestations sont des conséquences directes de l'auto-immunité[18], telles que la dermatite herpétiforme ou l'ataxie au gluten, tandis que d'autres sont indirectement liées à l'inflammation et/ou à la malabsorption et la carence en électrolytes et en vitamines associées, notamment le syndrome anémique, l'ostéoporose, la petite taille et le retard pubertaire.

Dans certains cas, les symptômes extra-intestinaux sont les seules manifestations cliniques de la maladie cœliaque ou sont associés à la diarrhée et à des symptômes de malabsorption (associées à la forme typique).

Une sensibilisation accrue des médecins à la variété des manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque est essentielle pour améliorer le diagnostic et le traitement.

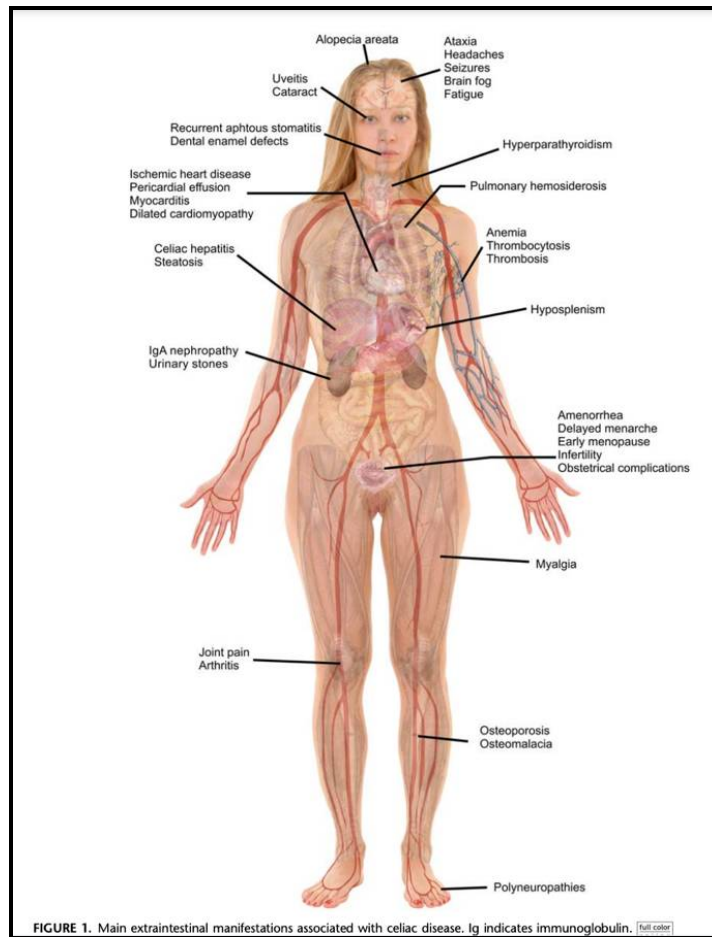


Figure 3: Principales manifestations extra digestives de la MC[19]

- Manifestations Hématologiques

- Syndrome Anémique

Le syndrome anémique est la manifestation extra digestive la plus fréquente de la maladie coéliquaue[20].

Bien que la carence en fer soit la cause la plus fréquente, les carences en B12 et en folates et l'inflammation systémique sont responsables de plus de 15% des cas d'anémie dans la MC[21]. L'anémie ferriprive s'améliore avec une supplémentation en fer dans le cadre d'un RSG[20] ; l'absence d'amélioration nécessite des recherches plus approfondies.

- Hypercoagulabilité

L'existence de phénomènes thromboemboliques qui résulte de l'hypercoagulabilité constitue un domaine nouvellement exploré de la MC[22].

De nombreuses maladies auto-immunes sont associées à la MC, et certaines d'entre elles sont connues pour leur tendance accrue aux phénomènes thromboemboliques. Nous étudierons l'hypercoagulabilité liée à la MC ultérieurement et avec plus d'approfondissement dans la section de notre travail qui lui est exclusivement dédiée.

• Atteintes ostéoarticulaires

- Ostéoporose
- Ostéomalacie
- Myalgies
- Arthralgie et arthrite

• Atteintes dermatologiques

- Dermatite herpétiforme
- Psoriasis
- Urticaire chronique
- Vascularite leucocytoclasique
- Pelade (alopécia areata)

• Manifestations neurologiques

- Céphalées et migraines
- Neuropathie périphérique

- Ataxie au gluten
- Épilepsie
- Manifestations oculaires
 - Les cataractes et les uvéites
- Affections psychiatriques
 - L'anxiété
- Manifestations orales
- Système cardiovasculaire
 - Épanchement péricardique
- Système reproductif
 - Aménorrhée
 - Infertilité
- Troubles endocriniens
- Maladies auto-immunes associées

De nombreuses autres maladies auto-immunes sont associées à la MC. Les mécanismes supposés comprennent une prédisposition génétique commune, des voies immunitaires partagées et des déclencheurs potentiels (virus, microbiote, environnement), une perméabilité intestinale accrue et un mimétisme moléculaire (en particulier avec la cholangite biliaire primitive)[23].

Le risque de troubles auto-immuns augmente avec l'âge et probablement aussi avec la durée de l'exposition au gluten, en particulier lorsque les signes et les symptômes sont présents plus de dix ans avant le diagnostic[24].

System	Disease	Reference	System	Disease	Reference
Gastrointestinal	IBD	[43]	Endocrine	Diabetes type 1	[54]
	autoimmune hepatitis	[26]		Autoimmune thyroid diseases	[55,56]
	primary biliary cirrhosis	[44]		Addison's disease	[57]
	Primary sclerosing cholangitis	[45]	Cardiac	Autoimmune pericarditis	[58]
Dermatological	Autoimmune pancreatitis	[46]		Dilated cardiomyopathy	[59]
	Dermatitis herpetiformis	[47]	Neurologic	Epilepsy	[60]
	Alopecia areata	[48]		Peripheral neuropathy	[61,62]
	dermatomyositis	[49]		Gluten ataxia	[63]
	vitiligo	[48]		neuromyelitis optica	[64]
	psoriasis	[50]		Autoimmune encephalitis	[65]
Rheumatological	Rheumatoid arthritis	[23,51]	Pulmonary	sarcoidosis	[66]
	Juvenile rheumatoid/ idiopathic arthritis	[23,51]	Nephrologic	IgA nephropathy	[67]
	SLE	[52]		Glomerulonephritis	[68]
	Sjogren's syndrome	[53]			

Tableau 2: Manifestations auto-immunes associées à la MC[25].

6.2 Biologie

6.2.1 Anomalies biologiques

La maladie cœliaque peut être dénuée de toute expression clinique, avec seulement des anomalies biologiques. Le praticien doit être capable de suspecter une MC devant des anomalies du bilan biologique[1] :

- Rechercher une anémie par carence martiale, par carence en folate ou en vitamine B12,
- Troubles hydroélectrolytiques et déficits vitaminiques isolés,
- Dosage de la ferritinémie à la recherche d'hypoferritinémie,
- Rechercher un temps de prothrombine (TP) bas à la recherche d'une éventuelle carence en facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) par malabsorption de la vitamine K,

- Recherche une hypoalbuminémie, une hypocholestérolémie, une hypocalcémie,
- Rechercher une hyperparathyroïdie secondaire,
- Rechercher une cytolyse

De nombreuses données montrent que la cytolyse dépendante du gluten se normalise chez la plupart des patients (> 95%) soumis à un régime sans gluten. Dans de rares cas, la MC peut être associée à une maladie hépatique grave, voire à une insuffisance hépatique[26].

6.2.2 Marqueurs sérologiques : Tableau 3

Les marqueurs sérologiques actuellement utilisés dans le diagnostic de la MC sont :

- Les anticorps anti transglutaminase et les anticorps anti endomysium
- Les anticorps anti gliadine ne doivent plus être demandés dans cette pathologie (faible sensibilité et spécificité).

Le rôle des anticorps est surtout cinétique, utilisés surtout dans le suivi du RSG et doivent disparaître en moyenne après un an de RSG.

Antigen	Antibody type	Sensitivity, % (range)	Specificity, % (range)
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Tissue transglutaminase	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)

Tableau 3: Sensibilité et spécificité des différents tests sérologiques de la MC[26]

6.3 Histologie des biopsies duodénales : Tableau 4

Les biopsies de l'intestin grêle sont réalisées sous endoscopie gastro-intestinale haute, plusieurs échantillons de biopsie sont prélevés sur le bulbe duodéal (au moins deux biopsies) et sur la partie descendante du duodénum (au moins quatre biopsies). Les résultats anatomopathologiques montrent :

- Lymphocytes intra épithéliaux (LIE) >25 ou 30%
- Une atrophie villositaire
 - Sévère : totale ou subtotale
 - Partielle
- Une hyperplasie des cryptes.

Ceci selon la classification de Marsh modifiée (voir figure 4). Cette histologie reste jusqu'à nos jours le Gold standard.

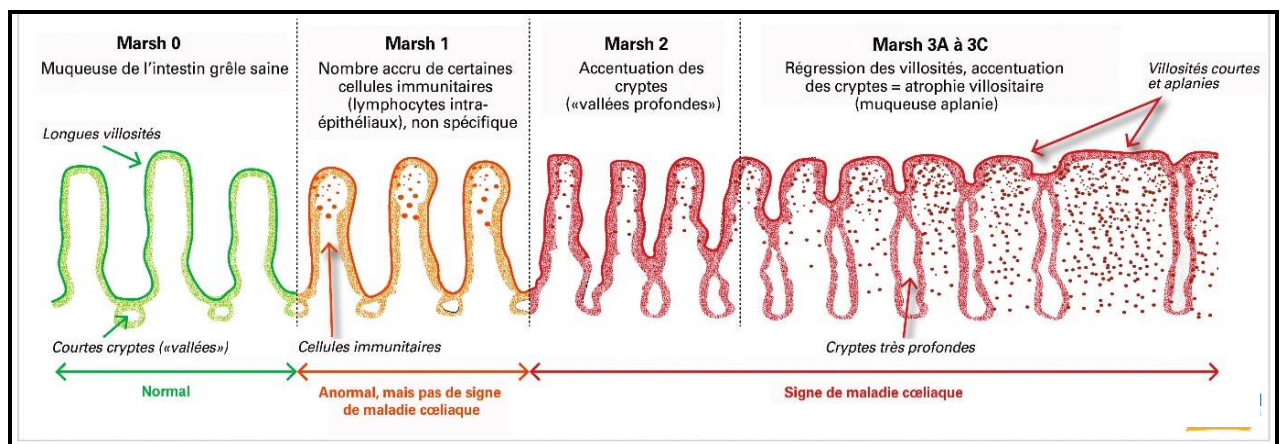


Figure 4: Classification de Marsh modifiée [27]

7. Génétique

Le dosage des allèles HLA-DQ2 et HLA-DQ8 peut être utile dans certaines circonstances, dont la principale est :

- Malade qui a déjà commencé un RSG sans preuves histologiques.
- Ce phénotypage a une valeur prédictive négative d'environ 100%. La valeur prédictive positive est d'environ 70%. A noter que 30% de la population générale non cœliaque présente les HLA DQ2-DQ8.

8. Critères de diagnostic positif

Les critères de diagnostic positif devant une suspicion clinique de MC est l'histologie. Les anticorps auront surtout un rôle cinétique.

9. Traitement

Le traitement de la maladie cœliaque repose sur le respect d'un régime sans gluten à vie. Les céréales naturellement dépourvues de gluten, telles que le riz, le maïs, le sarrasin, le millet et le quinoa, sont autorisées dans le cadre d'un régime sans gluten[28]. L'avoine, une céréale riche en nutriments importants tels que les fibres, les acides gras insaturés et les antioxydants[29], est bien tolérée par la plupart des patients atteints de la maladie cœliaque[30]. Selon les directives des organismes de réglementation internationales, les produits sans gluten disponibles dans le commerce doivent contenir moins de 20 mg/kg de gluten pour rester dans les limites du seuil de sécurité[29], [31].

10. Suivi

Après le diagnostic, un suivi périodique est recommandé pour surveiller les progrès et le bien-être, évaluer l'observance du régime sans gluten, fournir une éducation sur la maladie et assurer un soutien moral[26], [32]–[34]. Les patients qui suivent un régime sans gluten strict présentent généralement une amélioration ou une résolution des symptômes au cours des six premiers mois de traitement.

Un diététicien expert doit participer aux visites de suivi afin d'évaluer l'état nutritionnel actuel du patient.

La densité osseuse doit être mesurée au moment du diagnostic chez les adultes, en particulier chez les femmes[26].

Les IgA anti-TG2 doivent être surveillées, idéalement par le même test que celui utilisé lors du diagnostic et doivent diminuer progressivement jusqu'à négativation après un an de RSG bien suivi.

La nécessité de biopsies de l'intestin grêle au cours du suivi, doivent être réalisées après 18 mois à 02 ans de RSG bien suivi, pour s'assurer de la repousse des villosités.



Matériels et Méthodes



1- Type de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective, descriptive, réalisée au niveau du service de Médecine C du CHU Ibn Sina de Rabat et s'étalant sur une période de 30 ans (Janvier 1992 à Décembre 2022).

2- Population cible

Tout patient, sexe et âge confondus, chez qui le diagnostic de MC a été évoqué devant une suspicion clinique, et confirmé sur preuve histologique après une FOGD, puis mis sous traitement par RSG ; et qui rapporte ou présente une manifestation thrombo-embolique ayant précédée, révélée, suivie ou compliquée sa MC, a été retenu pour notre étude.

3- Déroulement

Tous nos patients ont bénéficié d'une consultation et/ou une hospitalisation initiale spécialisée en hépato-gastroentérologie, d'un examen clinique complet, d'un bilan biologique de malabsorption, d'un bilan sérologique, d'une échographie abdomino-pelvienne couplée au Doppler, d'une fibroscopie œsogastroduodénale assortie de biopsies duodénales, et pour certains une étude génétique (HLA DQ2,DQ8). Pour chaque malade, une fiche d'exploitation et de suivi a été réalisée (Figure 5).

Le diagnostic de MC a été suspecté sur des arguments cliniques et biologiques et confirmé sur des données histologiques, sérologiques, et par l'évolution des patients sous traitement par RSG.

N° :

Numéro de téléphone :

La maladie cœliaque

I. Observation

A. IDENTITE:

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

- Examen général
 - Poids: Taille: IMC:
 - Pouls: TA: T°: Conjonctives:
- Examen abdominal:
- Examen cutanéomuqueux et phanérien:
- Examen neuromusculaire:
- Examen ostéoarticulaire:
- Reste de l'examen:

E. CONCLUSION

II. BILAN BIOLOGIQUE

- NFS :
- Fer Sérique :
- Ferritinémie :
- Taux de réticulocytes :
- Acide folique :
- Vitamines B12 :
- Médullogramme :
- EPP :
- VS :
- CRP :
- Bilan lipidique :
- ALAT : ASAT :
- GGT : PAL : BT :
- TP : Facteur V :
- Ionogramme sanguin :
- Calcémie : Phosphorémie :
- Calciurie : Phosphaturie :
- Protéinurie de 24H :
- Autre bilan :
- Bilan immunologique :
 - AC anti endomysium
 - AC anti transglutaminase

III.	FOGD
IV.	ANAPATH
V.	BILAN RADIOLOGIQUE
	A. Echographie abdominale
	B. DMO
	C. Autre imagerie
VI.	CONCLUSION
VII.	ASSOCIATIONS
VIII.	EVOLUTION

Figure 5: Fiche d'exploitation et de suivi de la MC

Chaque fois qu'un de nos malades cœliaques présentait une manifestation thromboembolique (artérielle ou veineuse), un bilan étiologique exhaustif a été demandé comprenant les éléments du tableau ci-contre :

<u>1) Les causes hématologiques</u> a-Malignes b-Bénignes	a-Biopsie Ostéo Médullaire, Recherche de mutation janus kinase 2 (JAK2) et mutation de la calréticuline (CALR) si nécessaire b-clone HPN, électrophorèse de l'Hb
<u>2) Bilan de thrombophilie :</u>	a- Dosage : Protéine C, Protéine S, Antithrombine III b- Recherche des mutations des gènes : • Facteur II • Facteur V de Leiden
<u>3) Syndrome des anti phospholipides SAPL</u>	Avec dosage : -AC anti cardiolipine (aCL) -AC anti bêta2glycoprotéine I (β2GPI) -Anticoagulant circulant de type lupique (ACL)
<u>4) Hyperhomocystéinémie</u>	Avec dosage : - De l'homocystéine - De la Vit B9 et B12
<u>5) Vascularites</u>	Rechercher des signes en faveur d'une maladie de Behçet...
<u>6) Maladies Inflammatoires</u>	Rechercher des signes en faveur d'une MICI...
<u>7) Maladies infectieuses</u>	Rechercher des signes en faveur d'un VIH...
<u>8) Glomérulopathies</u>	Doser Protéinurie des 24h
<u>9) Syndrome métabolique :</u>	IMC, TA, glycémie à jeun, HDL, TG
<u>10) Causes locales :</u>	a-Sepsis abdominal (angiocholite, cholécystite, appendicite, pancréatite, diverticulite...) b-Chirurgie abdominale c- Néoplasie profonde (angioTDM)
<u>10) Grossesse, prise de contraception orale</u>	
<u>11) Ponction biopsie hépatique (PBH) ou étude l'élasticité hépatique</u>	Rechercher une MVPS

Tableau 4: Bilan étiologique des thromboses

4- Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- La certitude du diagnostic de MC
- La prise en charge de la MC par le RSG
- La présence d'une manifestation thrombo embolique, contemporaine ou non au diagnostic de MC
- La disponibilité du suivi et des comptes rendus des consultations post-diagnostic, cliniques et paracliniques

5- Collecte de Données

L'ensemble des données collectées ont été rassemblées dans des fiches d'exploitation, individuelles, regroupant les données anamnestiques, les éléments de l'examen clinique initial et des explorations biologiques, sérologiques, endoscopiques et éventuellement génétiques, ainsi que les comptes rendus des consultations de suivi dans le cadre de la surveillance de la MC et des manifestations thrombo-emboliques. Les informations de ces fiches d'exploitation ont été recueillies sur une base de données et exploitées en utilisant le logiciel d'analyses statistiques *Jamovi* (Version 2.3).

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages

Lorsque les variables étaient de distribution gaussienne (symétrique), elles ont été exprimées en moyennes et écarts-types

Les variables de distribution non-gaussienne (asymétrique) ont été exprimées en médianes et intervalles interquartiles.



Résultats



Nous avons une série de 25 cas de MC avec manifestations thrombo-emboliques, suivis au sein du service de Médecine C du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat sur une durée de 30 ans (1992 à 2022).

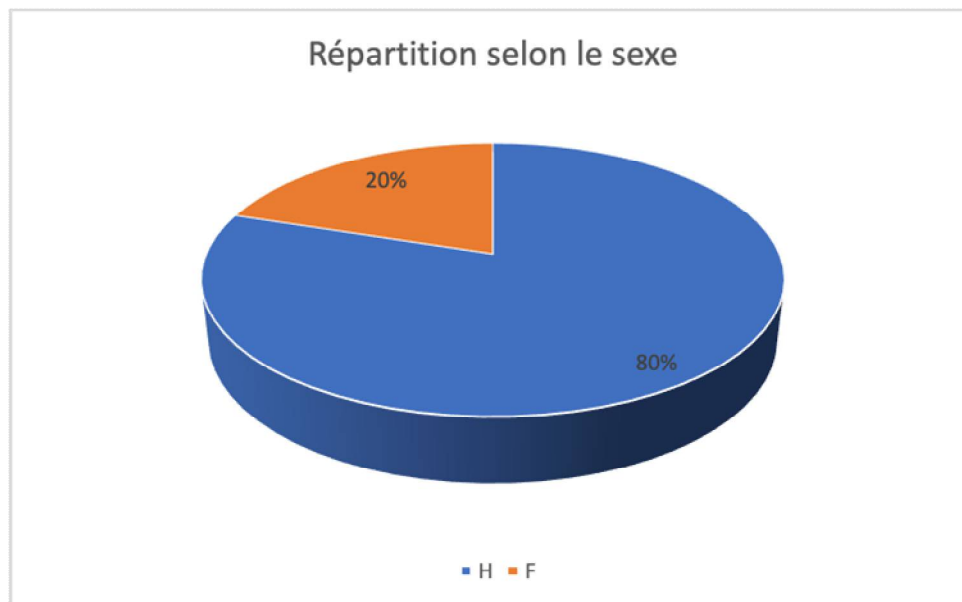
1. Caractéristiques de l'échantillon

1.1 Prévalence :

Sur un total de 347 malades cœliaques, nous avons colligé 25 patients cœliaques avec une ou plusieurs manifestations thrombo-emboliques, soit une prévalence de 7,2%.

1.2 Répartition selon le sexe

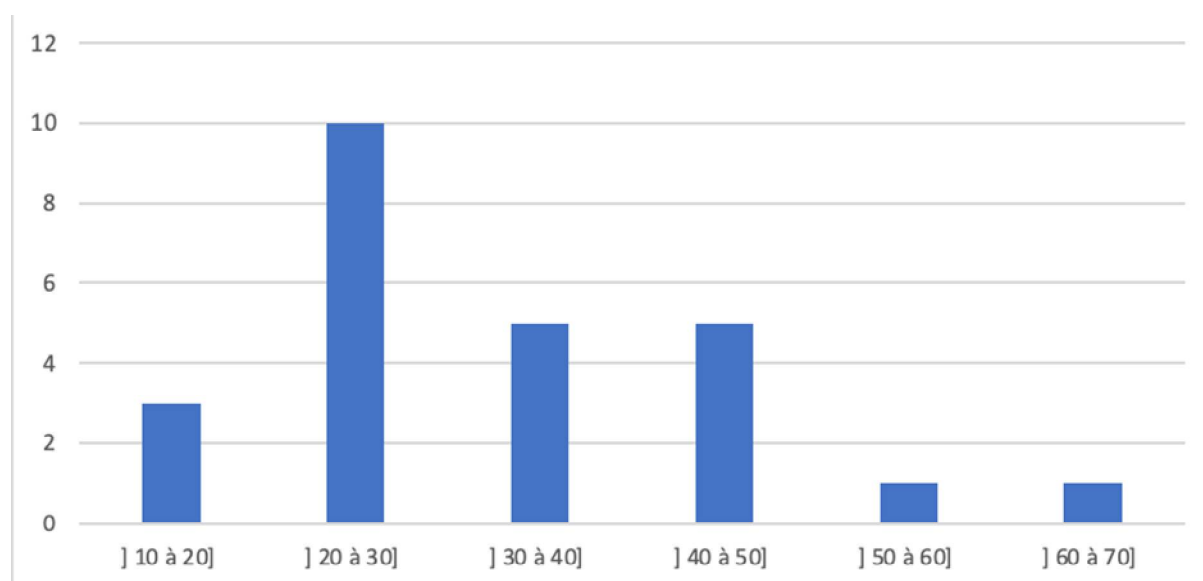
Parmi nos 25 patients nous avons noté une nette prédominance féminine avec un total de 20 femmes (soit 80%) contre 5 hommes, (soit 20%). Le Sex Ratio F/H était de 4/1



Graphique 1: Répartition des patients selon le sexe

1.3 Répartition selon l'âge

L'âge médian de nos patients était de 30 ans [27 ;45], avec des extrêmes de 18 et 62 ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 20 et 30 ans. Nous remarquons que 80% de l'effectif (n=20) se situe dans la fourchette entre :]20 ans à 50 ans].



Graphique 2: Répartition des individus selon l'âge

2. Données cliniques :

2.1 Antécédents Personnels

Parmi nos 25 patients :

- Un antécédent gynécologique était présent chez 20% des patients (n=5) (essentiellement fausses couches (n=2), césarienne (n=2) et métrorragies (n=1)).
- Une prise de contraceptif oral a été retrouvé chez 12% (n=3).
- Une anémie mal tolérée et non explorée était retrouvée dans les antécédents de 8% de nos patients (n=2).
- Nous avons retrouvé un suivi pour pathologie endocrinologique (diabète type 1 (n=1), hypothyroïdie auto-immune (n=1)) chez 8% de nos patients (n=3).
- Nous avons retrouvé un antécédent de tuberculose chez 8% des patients (n=2) (01 tuberculose ganglionnaire et 01 tuberculose péritonéale),
- Un patient était suivi pour un vitiligo (n=1).
- Un patient était splénectomisé et un autre était suivi pour maladie de Behçet.
- Enfin, 48% des patients (n=12) ne présentaient pas d'antécédents personnels.

2.2 Antécédents familiaux de MC

- Aucun patient ne présentait d'antécédents familiaux de thrombose.
- Aucun patient ne présentait d'antécédents familiaux de maladie coéliquue.

2.3 Symptomatologie Digestive : Tableau 5

Parmi nos 25 patients, la diarrhée était le symptôme digestif le plus présent, retrouvée dans 52% des cas (n=13). Le plus souvent elle était de malabsorption (n=12). Dans 24% des cas (n=6), les malades ne présentaient aucune symptomatologie digestive.

Symptomatologie Digestive	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Diarrhée	13	52%
• Malabsorption	12	48%
• Atypique	1	4%
Ascite	5	20%
Hémorragie digestive haute	5	20%
Vomissements	1	4%
Aucune	6	24%

Tableau 5: Nature et répartition de la symptomatologie digestive

2.4 Symptomatologie extra-digestive : Tableau 6

Dans notre série :

- Un amaigrissement a été retrouvé dans 76% cas (n=19).
- Un syndrome anémique clinique était présent chez 64% des patients (n=16).
- Des signes gynéco-obstétricaux (aménorrhée, ménarches tardives, cycles irrégulier) étaient présents chez 44% des patients (n=11).
- Des signes ostéoarticulaires à types de polyarthralgies inflammatoires et mécaniques étaient présents chez 28% de nos patients (n=7).
- Des signes neurologiques à type d'hémi-parésie et de crises épileptiques ont été retrouvés chez 12% de nos patients (n=3).
- Un seul patient présentait des signes dermatologiques à type de vitiligo.
- En ce qui concerne les manifestations thrombo-emboliques, nous nous y intéresserons avec plus de précision dans le prochain volet de notre étude.

Symptomatologie Extra Digestive	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Amaigrissement	19	76%
Sd anémique clinique	16	64%
Gynéco Obstétricaux	11	44%
Ostéo articulaires	07	28%
Neuromusculaires	03	12%
Dermatologiques	01	4%

Tableau 6: Nature et répartition de la symptomatologie extra digestive

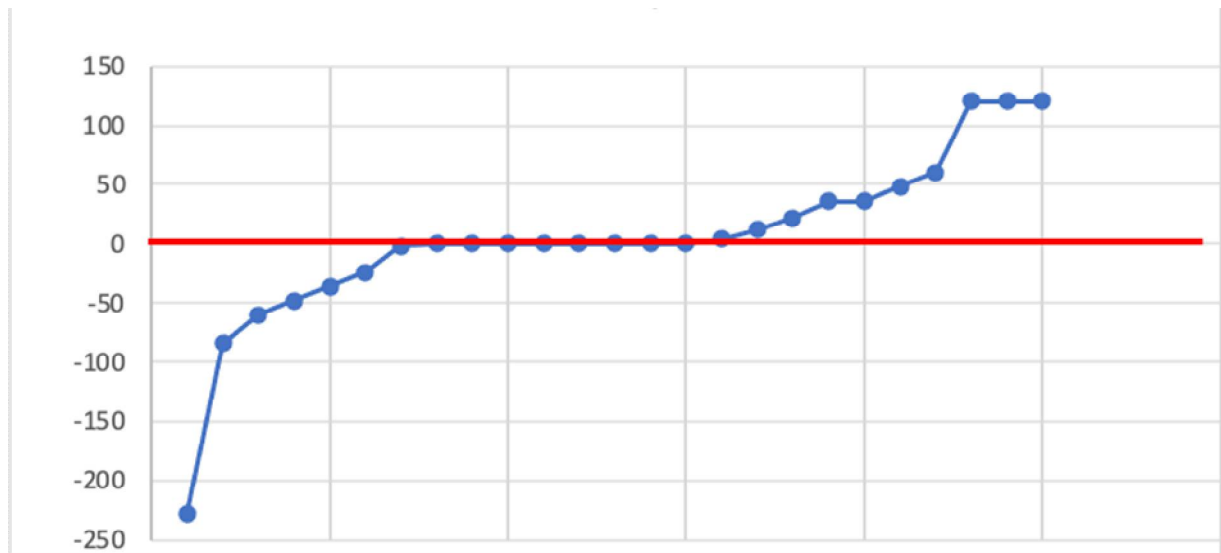
2.5 Manifestations thrombo-emboliques

2.5.1 Délai de survenu

On relève dans notre série 28% des patients (n=7) qui ont présenté une manifestation thromboembolique avant le diagnostic initial de la MC avec une moyenne de 5 ans $\pm$ 6.

Dans 40% des cas (n=10), les malades ont présenté une manifestation thrombo-embolique après avoir été diagnostiqué cœliaque avec une moyenne de 4 ans $\pm$ 3.

→ Chez 32% des patients (n=8), nous avons découvert la manifestation thrombo-embolique de façon fortuite lors du diagnostic de la MC.



Graphique 3: Délai de survenue des manifestations thromboemboliques par rapport à l'observation initiale (en mois).

2.5.2 Signes cliniques des manifestations thrombo-emboliques :

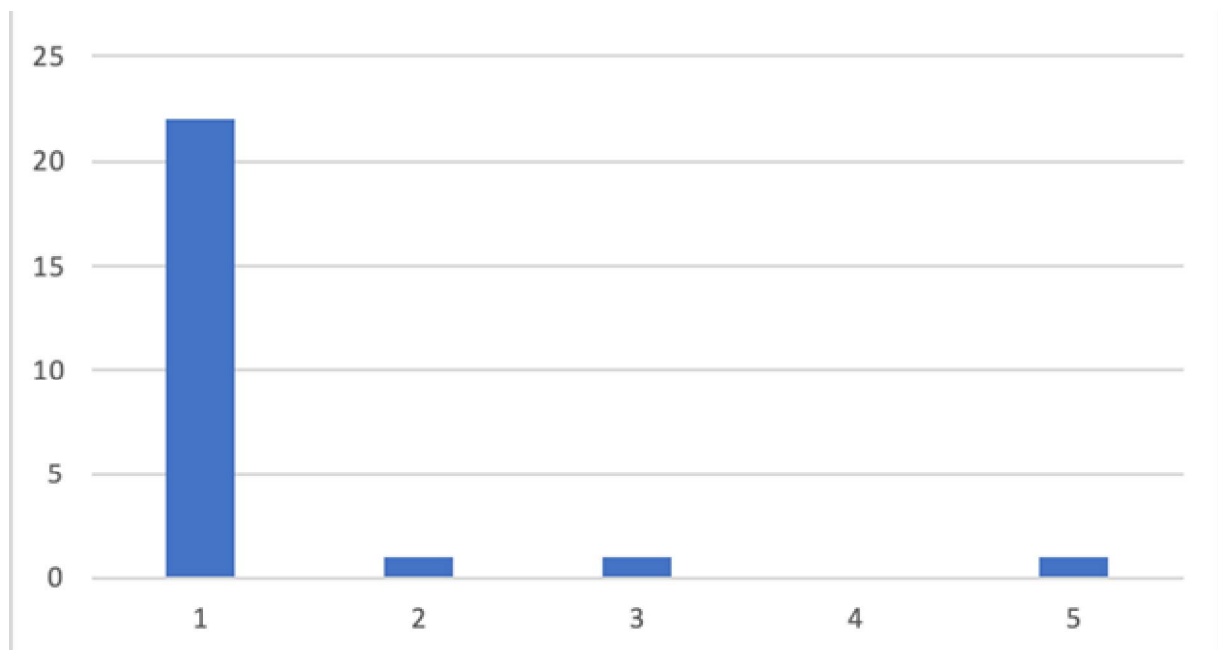
- Des douleurs abdominales le plus souvent atypiques étaient présentes chez 48% des patients (n=12).
- Des douleurs des membres inférieurs étaient retrouvées chez 12% des patients (n=3).
- Des céphalées ont été retrouvées chez 8% des patients (n=2).
- Chez 32% de nos patients (n=8), aucun n'a présenté de signes cliniques de manifestations thromboemboliques.

2.5.3 Type de thrombose

Sur les 25 patients, 92% des cas (n=23) présentaient une atteinte veineuse tandis que 8% des cas (n=2) avaient une atteinte artérielle. Aucun patient ne présentait d'atteinte artérielle et veineuse concomitante.

2.5.4 Nombre de Sites impliqués

Sur les 25 patients, 88% des cas (n=22) présentaient un seul site de thrombose, un patient présentait 2 sites de thromboses, un autre patient présentait 3 sites de thromboses et une patiente présentait 5 sites de thromboses.



Graphique 4: Nombre de sites impliqués

2.5.5 Localisation des Manifestations thrombo-Emboliques (MTE)

Les différentes localisations des manifestations thrombo-emboliques (MTE) sont représentées sur le tableau 7.

Localisations des thromboses	Pourcentages (%) (n=)
– Système splanchnique avec :	76% (n=19)
• Système veineux porto-sinusoïdal	36% (n=9)
• Tronc Porte	32% (n=8)
• Veine cave inférieure	4% (n=1)
• Veine hépatique droite seule	4% (n=1)
- Veines des membres inférieurs	8% (n=2)
- Vaisseaux cérébraux :	
• Territoire artériel Sylvien	8% (n=2)
• Sinus veineux cérébral	4% (n=1)
-Plusieurs localisations (Veine jugulaire interne, Tronc veineux brachio-céphalique, veine Sous-clavière dte, veine rénale gauche, veine iliaque gauche.)	4% (n=1)

Tableau 7: Différentes localisations des MTE

3. Données biologiques

3.1 Bilan de malabsorption : Tableau 8

3.1.1 NFS

- Nous avons retrouvé une anémie chez 92% de nos patients (n=23).

Cette anémie était :

- Microcytaire par carence martiale dans 65% des cas (n=15)
- Microcytaire de type inflammatoire dans 26% des cas (n=6)
- Macrocytaire par carence en vit B9 et/ou B12 dans 9% des cas (n=2)

- Taux de plaquettes

Sur les 25 patients, on a trouvé :

- Une thrombopénie dans 40% des cas (n=10)
- Une thrombocytose dans 24% des cas (n=6).
- Le reste des patients 36% (n=9) présentait un taux normal de plaquettes.

3.1.2 Ferritinémie

La ferritinémie était basse chez 60% de nos patients (n=15), élevée chez 24% de nos patients (n=6) et un taux normal était retrouvé chez 16% de nos patients (n=4).

3.1.3 Vitamine B9/ Vitamine B12

Le dosage de la Vitamine B9 a été réalisé chez l'ensemble de nos patients. Il était bas chez 40% (n=10) et normal chez 60% (n=15) des patients.

Le dosage de la Vitamine B12 a été réalisé chez tous les patients. Ce taux était bas chez 8% des patients (n=2).

3.1.4 Bilan Phosphocalcique

• Dans le sang, la calcémie corrigée était basse dans 64% des cas (n=16). La phosphorémie était basse chez 32% des cas (n=8).

• Dans les urines, l'hypocalciurie était notée chez 80% de nos patients (n=20).

3.1.5 Albuminémie

Le taux d'albumine dans le sang était bas chez 48% de nos patients (n=12) et normal chez 52% des cas (n=13).

3.1.6 Bilan lipidique

Le dosage du cholestérol total montre un taux diminué chez 64% de nos patients (n=16), et un patient avait un taux élevé de cholestérol total.

En ce qui concerne les triglycérides, leur dosage montre un taux diminué chez 20% de nos patients (n=5), il était normal chez les autres.

3.1.7 Bilan hépatique

Une cytolysse modérée et isolée a été identifiée chez 28% de nos patients (n=7). Une cholestase hépatique modérée chez 24% (n=6).

Paramètres biologiques	Pourcentages% (n=)
NFS :	
• Anémie microcytaire carencielle	60% (n=15)
• Anémie microcytaire inflammatoire	24% (n=6)
• Anémie macrocytaire	8% (n=2)
- Ferritinémie basse	60% (=15)
- Vitamine B9	40% (n=10)
- Vitamine B12	8% (n=2)
- Hypocalcémie	64% (n=16)
- Hypocalciurie	80% (n=20)
- Hypophosphorémie	32% (n=8)
- Hypoalbuminémie	48% (n=12)
- Hypocholestérolémie	64% (n=16)
- Triglycérides basses	20% (n=5)
- Cytolyse cryptogénique	28% (n=7)
- Cholestase	24% (n=6)

Tableau 8: Les différents paramètres du bilan de malabsorption

3.2 Sérologie

Les anticorps anti transglutaminases et/ou anticorps anti endomysium ont été demandé :

- Cinq patients étaient séronégatifs (20%)
- Vingt patients étaient positifs à au moins un des deux anticorps (80%).

3.3 Bilan en rapport avec les manifestations thrombo-emboliques

3.3.1 Taux de plaquettes

Comme vu précédemment, sur les 25 patients :

Une thrombopénie a été retrouvé chez 40% des patients (n=10) et une thrombocytose chez 24% de nos malades (n=6).

Le reste des patients 36% (n=9) présentait un taux normal de plaquettes.

3.3.2 Bilan de thrombophilie

- Déficit en Protéine C et S

Sur les 25 patients, nous avons noté un déficit en protéines C et S dans 36% des cas (n=8) ainsi qu'un déficit en protéine S chez une seule patiente.

- Déficit en antithrombine III

Nous avons noté un déficit en antithrombine 3 dans 16% des cas (n=4). Ce déficit était isolé chez un patient tandis qu'il était associé à un déficit en protéines C/S chez les 3 autres patients.

- Facteur V de Leiden

Aucun d'entre eux ne présentait une mutation du facteur V de Leiden.

- Mutation du facteur II

La mutation du facteur II n'a été recherché chez aucun de nos patients.

3.3.3 Hyperhomocystéinémie

Elle a été retrouvée dans 16% des cas (n=4) :

- Trois cas avaient une hyperhomocystéinémie avec un taux de Vit B9 diminuée,
- Un cas avait une hyperhomocystéinémie avec des taux de Vit B9 et B12 diminués.

3.3.4 Recherche de causes hématologiques

- Biopsie ostéomédullaire (BOM) : est revenue normale chez tous les patients.
- Mutation Janus Kinase 2 (JAK2) : était négative chez tous les patients.
- Mutation de la calréticuline (CALR) : aucun de nos malades n'a bénéficié de la recherche de cette mutation.
- La recherche des clones HPN (Hémoglobinurie paroxystique nocturne) n'a été pratiquée que chez 5 patients. Aucun d'entre eux n'avait de résultats positifs.

3.3.5 Syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL)

Les anticorps anti cardiolipine (aCL), anti bêta2glycoprotéine I (β 2GPI) et les anticoagulants circulant de type lupique (ACL) ont pu être dosé chez 7 de nos patients. Ils ont tous été positifs chez un seul patient et négatifs chez tous les autres.

3.3.6 Protéinurie des 24 heures

Elle était négative chez tous les patients.

Patients	âge	Thrombocytose	Causes hématologi ques	Bilan de thrombophilie	Homocystéine	SAPL	Vascularites, Maladies inflammatoires	Autres
1	49			Déficit en protéine S				
2	20							
3	27							
4	27							
5	19			Déficit en protéines C et S. Déficit en Antithrombine 3.		Anticorps anti cardiolipin e, anti béta2glyco protéine 1 et anticoagul ant circulant de type lupique Positifs		
6	28							

7	30			Déficit en protéines C et S				
8	40	Thrombocytose		Déficit en antithrombine 3				
9	38	Thrombocytose						
10	26							Vitiligo
11	45							Diabète Type 1
12	47			Déficit en protéines C et S				Hépatite et Thyroïdite auto-immune
13	27	Thrombocytose					Maladie de Behçet	
14	30	Thrombocytose		Déficit en protéines C et S.				Prise contraceptive
15	18			Déficit en protéines C et S.				
16	56	Thrombocytose						

17	47			Déficit en protéines C et S. Déficit en antithrombine 3.	Hyperhomocystéinémie			
18	26							
19	29							
20	40			Déficit en protéines C et S.	Hyperhomocystéinémie			Prise contraceptive
21	62				Hyperhomocystéinémie			
22	48			Déficit en protéines C et S. Déficit en antithrombine 3.	Hyperhomocystéinémie			
23	40							
24	25							
25	32	Thrombocytose						Prise contraceptive

Tableau 9: Résumé des causes des thromboses

4. Endoscopie

Une fibroscopie oesogastro-duodénale a été réalisée chez l'ensemble de nos patients. Nous avons retrouvé :

- Une raréfaction du plissement duodénal chez 56% de nos patients (n=14).
- Un aspect écaillé et œdédié des plis duodénaux dans 16% des cas (n=4).
- Un aspect fissuraire des plis duodénaux dans 8% des cas (n=2)
- Un aspect duodénal normal dans 20% (n=5)

Des signes d'HTP ont été retrouvés :

- Des varices œsophagiennes (VO) stade I-II isolées chez 16% des patients (n=4).
- Des VO stade II avec GOV I et gastroraphie hypertensive chez un patient.
- Pas de signes rouges.

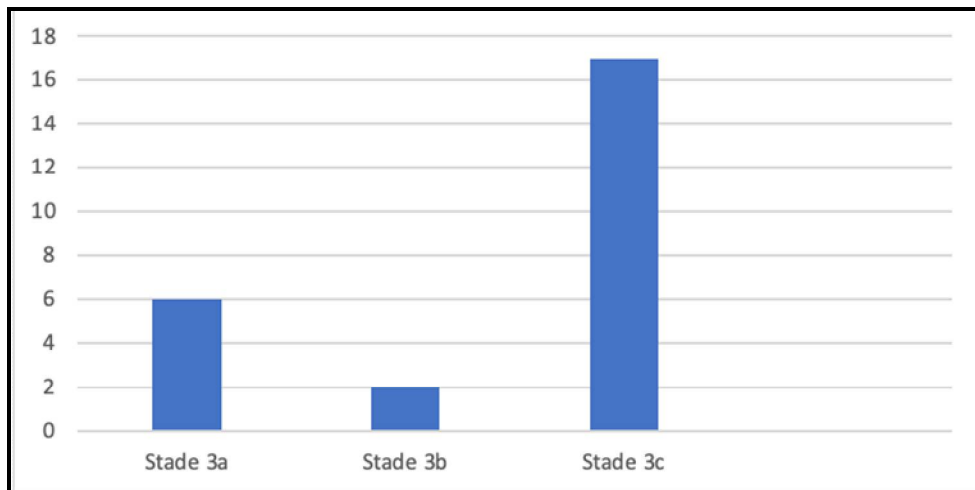
5. Histologie

Les biopsies duodénales et bulbaires ont montré :

- La lymphocytose intraépithéliale (LIE) était :
 - > 30% chez 100% de nos patients (n=25).
 - > 45% chez 16% de nos patients (n=4).

-L'atrophie villositaire était :

- Partielle dans 24% des cas (n=6) : stade IIIa de Marsh
- Subtotale dans 8% des cas (n=2) : stade IIIb de Marsh
- Totale dans 68% des cas (n=17) : stade IIIc de Marsh



Graphique 5: Données histologiques au cours du diagnostic de la MC selon classification de Marsh modifiée

6. Imagerie :

6.1 L'échographie abdomino-pelvienne couplée au doppler a été pratiquée chez tous les malades. Elle a montré :

- Un foie de stéatose chez un malade
- Un foie hétérogène chez 20% patients (n=5).
- Des signes de thromboses chroniques dans 32% des cas (n=8) dont 5 au stade de cavernome porte et ascite minime.

- Des shunts spléno rénaux dans 12% (n=3).
- Une splénomégalie dans 8% (n=2) avec CVC splénique.
- Une thrombose chronique de la veine cave inférieure chez un patient.
- Une thrombose de la veine hépatique droite chez un patient.

6.2 Angioscanner abdominal

Il a été réalisé chez 11 patients. Il a permis d'éliminer une cause locale, locorégionale de la thrombose (Carcinome hépato-cellulaire, autres tumeurs malignes, une cause infectieuse locale profonde...).

Cet angioscanner a montré d'autres localisations de thromboses chez une patiente : thrombose rénale et iliaque.

7. La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH a été pratiquée chez tous les patients ayant un cavernome porte (n=5) ou thrombose porte chronique (n=3) ou des signes d'hypertension portale (HTP) à l'endoscopie ou à l'imagerie sans obstacle mis en évidence (cause intra hépatique ?).

Elle a montré des signes de maladie vasculaire porto sinusoidale (MVPS) dans 9 cas :

- Pas de cirrhose chez tous ces malades
- Signes spécifiques de maladie vasculaire : Hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) dans 2 cas, Fibrose septale incomplète dans 2 cas
- Signes non spécifiques : Fibrose péri sinusoidale dans 5 cas.

8. Traitement

8.1 Traitement de la MC

Tous nos patients cœliaques ont observé un traitement reposant sur un régime sans gluten (RSG) avec soutien d'une diététicienne de notre service.

Les malades ayant un déficit en vitamine B12 ont bénéficié d'injection intramusculaire de vitamine B12 chaque mois pendant au moins un an (aucun cas de Biermer n'a été diagnostiqué).

8.2 Traitement de l'HTP

Tous les malades présentant des signes d'HTP ont été mis sous bêta-bloquants non cardiosélectif à base de Propranolol.

Les malades ayant les VO ont bénéficié d'un protocole de ligature avant de démarrer les anticoagulants.

Une patiente ayant présenté une hémorragie digestive sur la gastropathie hypertensive n'ayant pas répondu au traitement par bêta bloquant seul a bénéficié d'une coagulation par plasma argon.

Un régime hyposodé a été préconisé chez les 5 patients ayant présenté une ascite grade I.

8.3 Traitement de la thrombose :

8.3.1. Les antivitamines K (AVK) :

- Une patiente qui a présenté des thromboses aiguës au niveau de 5 sites a été mise en urgence par héparinothérapie bas poids moléculaire (Enoxaparine) puis chevauchement par les AVK.

- Les deux patientes présentant une phlébite des membres inférieurs ont été mise sous le même protocole de traitement anticoagulant.

- La patiente présentant un syndrome de Budd Chiari sur thrombose de la veine cave a été mise elle aussi sous même protocole de traitement.

- Une patiente présentant une thrombose porte a été mise sous AVK. Elle présentait 2 facteurs de risque de coagulation à savoir la thrombocytose et la prise de contraceptifs oraux.

8.3.2. Les anticoagulants oraux directs (AOD) :

Trois patientes ont bénéficié d'un traitement par les AOD par le Rivaroxaban à dose de 15mg au long cours :

- Une patiente qui présentait 4 facteurs de risque de coagulation (déficit en protéine C, S, antithrombine III et en SAPL).

- Une patiente qui présentait deux facteurs de risque de coagulation (déficit en protéines C et S).

- Une patiente qui présentait 4 facteurs de risque de coagulation (déficit en protéine C,S, hyperhomocystéinémie et prise de contraceptifs oraux).

8.3.3 Filtre cave

- Une patiente a bénéficié d'un filtre cave car elle avait une phlébite du membre inférieur associé à une hémorragie digestive par ectasie vasculaire due à son HTP et ne répondant pas aux bêta-bloquants.

8.3.4 Anti agrégants plaquettaires

- Deux de nos patients ayant présenté un AVC ischémique, dont un associé à une maladie de Behçet, ont été traités par traitement anti agrégants à base de Clopidogrel et d'acide acétylsalicyclique associés à une héparinothérapie à bas poids moléculaire.

8.3.5 Aucun traitement anticoagulant

Les malades présentant une thrombose du système veineux porto cave, une thrombose chronique porte et un cavernome porte ainsi qu'une thrombose de la veine hépatique droite seule n'ont pas été mis sous anticoagulant en dehors de la patiente qui présente le SAPL (haut risque de thrombose) (n=14).

8.4 Traitement des autres causes

- Le malade présentant la maladie de Behçet est sous colchicine.
- Le cas présentant une hypothyroïdie était sous Lévothyrox.
- Pour son hépatite auto-immune, elle est restée toujours inactive : surveillance sans traitement.

9. Évolution

9.1 Évolution de la MC

- Bonne évolution : chez 68% des cas (n=17). Cette évolution a été apprécié par la clinique, la biologie et l'histologie faite après au moins 18 mois de RSG bien suivi.

- Évolution défavorable : dans 32% des cas (n=8) à cause d'une mauvaise observance du RSG.

9.2 Évolution des MTE sous anticoagulants

- La malade qui avait une thrombose aiguë avec cinq sites a eu une évolution spectaculaire de sa pathologie sous RSG et traitement anticoagulant avec un recul de 8 ans.

- Les deux patientes qui ont été mises sous AVK pour phlébites des membres inférieurs ont bien évolué sous AVK et RSG, ce qui a motivé l'arrêt des AVK après six mois de traitement le tout avec un recul de 5ans.

- Une patiente qui présentait un syndrome de Budd Chiari sur thrombose de la veine cave et qui était mise sous AVK a présenté une thrombose étendue du tronc porte après arrêt des AVK de 6 mois d'où la réintroduction des AVK.

- Une patiente qui présentait 4 facteurs de risque de coagulation (déficit en protéine C, S, antithrombine III et en SAPL) avec thrombose porte a été mise sous AOD sans arrêt. Elle n'a pas présenté d'autres thromboses.

- Les deux patientes restantes sous AOD n'ont pas vu de reperméabilisation des sites thrombosés.

9.3 Évolution sans anticoagulants

Sous RSG bien suivi, aucun des patients sans anticoagulation n'a présenté d'autres thromboses, sachant qu'aucun d'eux ne présentait de facteur de haut risque de thrombose.

9.4 Décès

Dans notre série de 25 patients, nous déplorons deux décès :

•Une patiente est décédée d'une thrombophlébite cérébrale avant même l'introduction du traitement anticoagulant.

- Une autre patiente est décédée d'une dénutrition sévère associée à une mauvaise observance du RSG.

Aucun décès n'est dû à une complication de la thrombose, même chez les malades non traités.

10. Impact du RSG sur nos malades

Un RSG bien suivi était suffisant chez quatorze malades sans anticoagulation.



Discussion



La MC est une maladie multifactorielle. Elle se développe chez des individus génétiquement prédisposés, porteurs de l'haplotype HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, qui, en réponse à des facteurs environnementaux inconnus, développent une réponse immunitaire au gluten alimentaire.

L'une des manifestations extra-intestinales de la MC est la survenue de manifestations thromboemboliques.

L'existence de manifestations thromboemboliques reste de prévalence difficile à évaluer, avec des variations majeures, selon le type de recrutement et le caractère prospectif ou rétrospectif des études.

On se propose, dans cette partie, de rapporter les principales causes et mécanismes des manifestations thromboemboliques au cours de la MC à travers la littérature, et de les confronter aux données de notre série de cas.

Nous aborderons, pour cette discussion, le profil épidémiologique, la présentation clinique des MTE, les sites de thromboses et nous tenterons d'expliquer pourquoi la MC est thrombosante pour enfin terminer sur l'importance du traitement aussi bien de la MC que des MTE.

1. Épidémiologie

1.1 Prévalence : Tableau 10

La plupart des publications retrouvées sont des rapports de cas. La plus grande étude s'intéressant aux manifestations thromboemboliques dans la MC est une étude suédoise, portant sur 14 209 patients cœliaques sur une durée de 39 ans. Cette étude comprenait 65.9% (n=9366) enfants coeliaques et 34.1% (n=4841) adultes coeliaques. La prévalence des MTE était de 2,6% tout âge confondu. Chez les adultes, elle était de 3.4% et chez les enfants 0.03%.

La prévalence varie entre 3,4% et 13%, dans notre série, cette dernière est de 7,2%.

Séries	Ludvigsson Suède[35] 2007 Adultes (n=160/4841)	Berthoux France[36] 2011 Adultes (n=7/87)	Benfenatki Algérie[37] 2020 Adultes (n=13/154)	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017 Adultes (n=6/46)	Maamouri Tunisie[39] 2012 (n=4/77)	Notre série 2022 Adultes (n=25/347)
Prévalences (en%)	3,4	8	8	13	5,2	7,2

Tableau 10: Prévalence des différentes séries de cas de MC avec MTE

1.2 Âge : Tableau 11

Les différents cas publiés montrent que les MTE surviennent le plus souvent à l'âge adulte. Néanmoins, l'enfant n'est pas épargné : dans la série suédoise, ces manifestations étaient présentes dans 0,03%[35]

Dans la population pédiatrique, l'incidence de plus en plus élevée des MTE s'explique par la plus grande tendance de la MC à être symptomatique et à se présenter comme une MC classique chez les enfants, alors que les patients adultes peuvent souvent présenter une évolution plus indolente et une MC moins typique ou subclinique [69].

Séries	Berthoux France[36] 2011	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017	Benfenatki Algérie[37] 2020	Pantic Serbie [40] 2022	Notre série 2022
Âge moyen (en année)	44,8	36,6	36,1	32	30

Tableau 11: Âge moyen des patients cœliaques avec MTE

1.3 Sexe : Tableau 12

Dans une méta analyse faite par Pantic et al[40], les complications thrombotiques étaient également plus fréquentes chez les femmes, avec près de deux fois plus de cas rapportés que dans la littérature.

Séries	Ludvigsson Suède[35] 2007 (n=160)	Berthoux France[36] 2011 (n=7)	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017 (n=6)	Benfenatki Algérie[37] 2020 (n=13)	Pantic Serbie [40] 2022 (n=55)	Notre série 2022 (n=25)
Sex Ratio F/H	91/72 (1,3)	6/1 (6)	4/2 (2)	11/2 (5,5)	34/21 (1,6)	20/5 (4)

Tableau 12: Sex ratio des patients cœliaques avec MTE

Les différences d'incidence entre les sexes peuvent s'expliquer par une augmentation de la prévalence accrue d'autres maladies auto-immunes qui sont plus fréquentes chez les femmes et coïncident souvent avec la MC. Une autre explication possible est la prévalence plus élevée des facteurs de risque de thrombose, tels que l'utilisation de contraceptifs oraux et la grossesse[41].

Néanmoins, l'étude Suédoise n'a pas révélé de différence significative entre les deux sexes[35].

Dans notre série, le sex ratio (F/H) était de 4.

2. Les manifestations cliniques

2.1 Délai d'apparition

Dans l'étude Serbe, les MTE[40] :

- Ont précédées le diagnostic de MC dans 34,5% des cas (n=19)
- Ont été diagnostiquées en même temps que la MC dans 34,5% des cas (n=19)
- Ont été diagnostiquées après le diagnostic de MC dans 30,9% des cas (n=17)

Ces résultats s'éloignent d'une série française[36] qui objective une apparition des thromboses avant le diagnostic de la MC avoisinant les 57% (n=4). Néanmoins, l'échantillon était faible : 7 cas.

Dans notre série, les MTE apparaissent avant le diagnostic de MC dans 28% (n=7) des cas contre 40% (n=10) des patients qui en présentent après le diagnostic de MC. Chez 32% (n=8) des patients, nous avons découvert la manifestation thrombo-embolique de façon fortuite lors du diagnostic de la MC.

Dans l'ensemble, le délai entre le diagnostic de la MC et la survenue de la thrombose était très variable pouvant aller jusqu'à 25 ans[35].

Dans notre série, ce délai était en moyenne de 4 à 5 ans.

2.2 Signes cliniques révélateurs : Tableau 13

Peu d'études dans la littérature prenaient en compte les signes révélateurs des MTE.

La plupart des cas publiés décrivent aussi bien les signes cliniques de malabsorption que ceux des MTE.

Séries / Symptômes	Pantic Serbie [40] 2022 (n=55)	Berthoux France[36] 2011 (n=7)	Amouri Tunisie[42] 2011 (n=2)	Notre série 2022 (n=25)
-Symptomatologie abdominale (diarrhée,douleurs...)	26	4	2	12
-Syndrome anémique	13	3	-	16
-Signes gynéco-obstétricaux	-	-	-	11
-Symptômes neurologiques et atteinte visuelle	12	-	-	2
-Douleur des membres inférieurs	8	1	-	3
-Amaigrissement	6	4	-	19
-Hémorragies	2	-	-	-
-Polyarthralgies	-	1	-	7

Tableau 13: Présentations cliniques

En ce qui concerne les signes cliniques révélateurs des MTE, ces derniers sont très variables dans notre série, la plupart étant des symptômes abdominaux avec 48% (n= 12) des cas. Néanmoins, même si ce symptôme a permis de révéler une MTE, il peut aussi apparaître comme signe digestif de la MC, ce qui limite la pertinence de son étude.

Comme dans notre série, les MTE ont été révélées dans d'autres rapports par des céphalées[43], ou des douleurs des membres inférieurs[40] ou encore des symptômes non retrouvés dans notre étude comme l'altération du champs visuel[44].

3. Caractéristiques cliniques des manifestations thrombo-emboliques

3.1 Type de thrombose : Tableau 14

Les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles car les veines sont plus sujettes à la stase sanguine et à la formation de caillots. Cela est dû à la physiologie des veines, qui sont plus larges et ont des parois plus minces et plus distendues que les artères[45].

Dans la plus grande série mondiale (suédoise), l'atteinte veineuse était de 100%.

Notre étude a montré une prédominance nette des atteintes veineuses (92%). Des cas de localisations mixtes (artérielle et veineuse) ont aussi été rapportées dans la littérature, mais pas dans la nôtre[46].

Série Type de thrombose	Ludvigsson Suède[35] 2007 (n=160/4841)	Berthoux France[36] 2011 (n=7/87)	Benfenatki Algérie[37] 2020 Adultes (n=13/154)	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017 Adultes (n=6/46)	Pantic Serbie [40] 2022 (n=55)	Notre série 2022 (n=25)
Veineux	160 (100%)	5	9	4	44 (80%)	23 (92%)
Artériel	-	1	4	2	9 (16,4%)	2 (8%)
Mixte	-	1	-	-	2 (3,6%)	-

Tableau 14: Type de thrombose

3.2 Nombre de sites impliqués : Tableau 15

Dans la majorité des cas, un seul site est impliqué dans la formation des MTE. Dans notre série, 5 sites veineux ont été retrouvés chez la même patiente.

Série Nombre de sites impliqués	Berthoux France[36] 2011 (n=7/87)	Benfenatki Algérie[37] 2020 Adultes (n=13/154)	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017 Adultes (n=6/46)	Pantic Serbie [40] 2022 (n=55)	Notre série 2022 (n=25)
1	6	12	5	43 (78,2%)	22 (88%)
2	1	1	-	10 (18,2%)	1 (4%)
3 ou plus	-	-	1	2 (3,6%)	2 (8%)

Tableau 15: Nombre de sites impliqués

3.3 Les différents sites de thrombose : Tableau 16

Les sites retrouvés dans la plupart des publications sont représentés par le tronc porte, les vaisseaux des membres inférieurs ainsi que les vaisseaux cérébraux.

Les sites les moins communs sont représentés par la veine cave inférieur, les veines hépatiques, les veines rétinienne et l'aorte abdominale.

- L'atteinte du tronc porte peut toucher les différents segments afférents. Elle peut être aigue ou évoluer vers la chronicité et vers un cavernome porte. Cette thrombose chronique peut être responsable d'une hypertension portale (HTP).

Dans la littérature, il existe des cas sporadique d'HTP sur thrombose porte sur MC[47].

Dans notre série, 8 malades présentaient une thrombose porte, dont 5 ont évolué vers une HTP.

- L'atteinte des veines sus hépatiques et/ou de la veine cave est fréquemment rapporté dans la littérature, conduisant à un syndrome de Budd-Chiari.

Le premier rapport sur la MC dans le cadre du SBC a été décrit en 1990[48] décrivant 3 cas, et depuis, plusieurs rapport de cas ont été publiés[49]–[53].

Dans notre série, nous rapportons un seul cas de syndrome de Budd-Chiari associé à la maladie cœliaque compliqué d'hypertension portale. Une thrombose de la veine hépatique droite isolée a été retrouvé chez un patient sans syndrome de Budd-Chiari.

- Très peu d'études rapportent les liens entre la MC et la maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS), contrairement au syndrome de Budd-Chiari.

Dans une étude Indienne portant sur 61 cas d'hypertension portale, 14 cas avaient une MVPS, dont 2 avaient une MC associée[54].

Deux études tunisiennes, rapportent chacune, un cas de MVPS sur MC[47], [55].

Dans notre série, nous rapportons 9 cas de MVPS sur MC. Ceci est probablement dû au recrutement important du nombre d'HTP de tout le Royaume, et l'intérêt particulier porté à cette pathologie dans notre unité.

- Il ne faut pas sous-estimer d'autres localisations comme celles des vaisseaux cérébraux, qu'il s'agisse d'une atteinte artérielle pouvant donner des AVC ischémiques, ce dernier étant une des manifestations la mieux décrite chez les adultes et les enfants atteints de la MC grâce à une étude suédoise ayant pris en compte 28 676 patients cœliaques[56]. La prévalence des AVC chez ces malades cœliaques était de 2,7%.

Quant au thrombophlébite cérébrale, on retrouve dans la littérature quelques cas de thrombose veineuse au niveau des sinus cérébraux donnant une thrombophlébite[57]–[59].

Une étude rapporte même la concomitance entre l'atteinte artérielle et veineuse cérébrale[46].

Dans notre série nous avons recensé deux AVC ischémiques et une thrombophlébite cérébrale associés à la MC.

- Les thromboses veineuses profondes ou superficielles des membres inférieurs sont des sites décrits dans plusieurs rapports de cas dans la littérature[36]–[38], [40], [60].

Dans notre série, nous recensons 2 patients présentant des thromboses veineuses profondes associées à une MC.

- Les autres atteintes, sont encore plus rares, nous retrouvons dans la littérature des atteintes mésentériques révélées par des ischémies mésentériques[61], des atteintes de l'aorte abdominale[36], [40] ou encore des

atteintes des artères pulmonaires donnant des embolies pulmonaires[52]. Certains sites décrits sont plus insolites comme une atteinte de la veine centrale de la rétine[44] ou encore une thrombose intracardiaque[62].

D'autres localisations ont été décrites : artères coronaires, veine sous-clavière, vaisseaux dermiques et placentaires[40].

Dans notre série, une patiente présentait 5 sites insolites de thromboses avec atteinte de : la veine jugulaire interne, du tronc veineux brachiocéphalique, de la veine sous-clavière droite, de la veine rénale gauche et de la veine iliaque gauche.

Séries Sites de thrombose	Pantic Serbie [40] 2022 (n=55)	Berthoux France[36] 2011 (n=7/87)	Benfenatki Algérie[37] 2020 Adultes (n=13/154)	Ben Mohamed Tunisie[38] 2017 Adultes (n=6/46)	Notre série 2022 (n=25)
-Veine porte	14,5% (n=8)	42,9%(n=3)	46,2% (n=6)	33,3%(n=2)	32%(n=8)
-Veines porto sinusoïdales					36%(n=9)
-Veines hépatiques	30,9% (n=17)				4%(n=1)
-Veine cave inférieure					4% (n=1)
-Membres inférieurs	18,2%(n=10)	42,9% (n=3)	30,8% (n=4)	33,3% (n=2)	8%(n=2)
-Vx cérébraux	18,2%(n=10)		30,8% (n=4)		12%(n=3)
• Territoire artériel Sylvien					8%(n=2)
• Sinus veineux					4%(n=1)
-Veine rétinienne centrale	7, 3%(n=4)				
-Aorte abdominale	5,5% (n=3)	14,3% (n=1)			
-Artères pulmonaires	16,4%(n=9)			33,3% (n=2)	
-Autre	9,1%(n=5)	14,3% (n=1)			4%(n=1)

Tableau 16: Les différents sites des MTE

4. Hypothèses pathogénique des thromboses au cours de la maladie coeliaque :Tableau 17

L'étude suédoise prospective a comparé la prévalence des thromboses chez 15 439 patients ayant une MC à 76 910 sujets sains. La prévalence globale des thromboses dans le premier groupe était de 2,6% contre 1,4% dans le second groupe. Les auteurs ont étudié la survenue de thromboses veineuses dans les deux groupes après au moins un an de suivi en excluant les patients dont la thrombose était survenue ou survenait dans la première année de suivi (biais de surveillance). Il y avait une association significative entre l'existence d'une MC et l'apparition d'une thrombose (hazard ratio : 1,86 ; IC 95% : 1,54–2,24)[35].

Même si les hypothèses pathogéniques montrent une causalité entre l'existence d'une MC et un terrain d'hypercoagulabilité, il est essentiel de rechercher les autres causes classiques et connues des thromboses à savoir :

- Les causes hématologiques :
- Les syndromes myéloprolifératifs : BOM, Mutation JAK2, Mutation CALR
- Clone HPN
- Certaines anémies hémolytiques (drépanocytose)
- Les vascularites dont la maladie de Behçet
- Les maladies de système dont le Lupus
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Les causes cardiaques

- Les glomérulopathies
- Les cancers
- Grossesse, contraception orale
- Les autres causes d'hyperhomocystéinémies
- Les mutations du facteur V de Leiden, mutations du facteur II...

Cette recherche à un double intérêt :

- Éliminer une des lésions sus citées
- Confirmer une ou plusieurs de ces lésions qui peuvent s'associer à la MC car la pathogénie est multifactorielle.

Les voies pathogènes prédisposant à l'augmentation de l'hypercoagulabilité dans la maladie cœliaque sont multiples : carences nutritionnelles (B12, folate et vitamine K), prédisposition génétique (mutations MTHFR), auto-anticorps thrombophiles, hyperhomocystéinémie, dysfonctionnement endothélial, thrombocytose, l'association à d'autres maladies et troubles auto-immuns thrombosants. L'inflammation chronique jouerait aussi un rôle important via les nombreux marqueurs inflammatoires comme la fibrine, le D-dimère, la CRP, le TNF et l'endotoxine qui sont partagés par l'inflammation et l'auto-immunité. Plusieurs études ont montré que l'inflammation chronique joue aussi un rôle important dans la dysfonction endothéliale[17].

Nous étudierons, dans cette partie, ces différents mécanismes d'hypercoagulabilité et leurs liens avec la MC.

Mechanism	Etiology
Nutritional deficiencies	B12, folate, protein C and S deficiency due to vitamin K deficiency
Genetic diseases	MTHFR variants
Thrombophilic autoantibodies	Antiphospholipid, antiprotease, antiprotease, antiprotease/ prothrombin
Amino acid abnormalities	Hyperhomocystinemia
Autoimmune homology	Mimicry between tTG/ factor XIII
Atherosclerosis	Endothelial dysfunction
Hypercoagulability	Platelet abnormalities

Tableau 17: Mécanismes physiopathologiques de l'hypercoagulabilité au cours de la MC[17]

4.1 Les hyperhomocystéinémies

L'homocystéine est un acide aminé entrant dans le cycle de la méthionine et de la cystéine rentrant ainsi dans la synthèse protéique et ceci grâce à l'enzyme MTHFR (Méthylène tétrahydrofolate réductase) et au complexe vitaminique B (B6, B9, B12)[63]–[65] (figure 6).

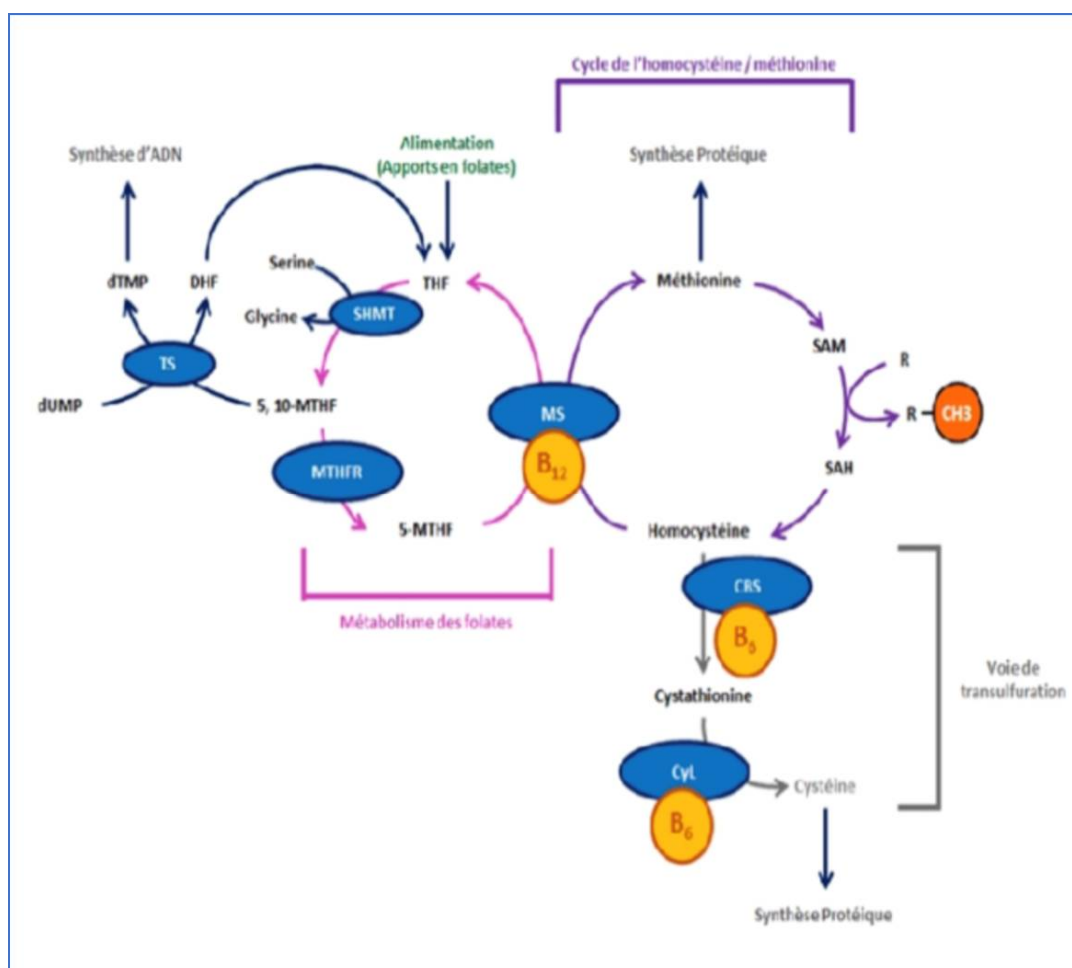


Figure 6: Métabolisme de l'homocystéine[66]

Une carence en vitamine B12, B6 et en acide folique interrompt cette voie métabolique de l'homocystéine, ce qui entraîne une hyperhomocystéinémie [65], [67]. Dans le cadre de la MC, ces carences sont expliquées par leur malabsorption.

L'hyperhomocystéinémie peut aussi être présente chez les personnes présentant des mutations du gène MTHFR (C677T et A1298C). Ces mutations vont réduire l'activité de la MTHFR provoquant cette hyperhomocystéinémie. Cependant cette mutation n'est pas plus fréquente chez les personnes atteintes de la MC que dans la population saine[64], [68].

Le rôle possible de l'hyperhomocystéinémie en tant que facteur de risque de thrombose a été suggéré pour la première fois par Mc Cully, qui a rapporté des preuves autopsiques de thrombose artérielle étendue chez deux enfants atteints d'hyperhomocystéinémie. Des études ultérieures ont confirmé cette hypothèse, et il est maintenant clair que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de thrombose artérielle et veineuse et ont aussi montré que le degré de lésion intestinale est en corrélation avec les taux d'homocystéine[64].

Cette hyperhomocystéinémie est liée à différents états procoagulants d'où son rôle athérogène. Différents mécanismes sont impliqués dans la genèse de la thrombose à savoir [40], [69] :

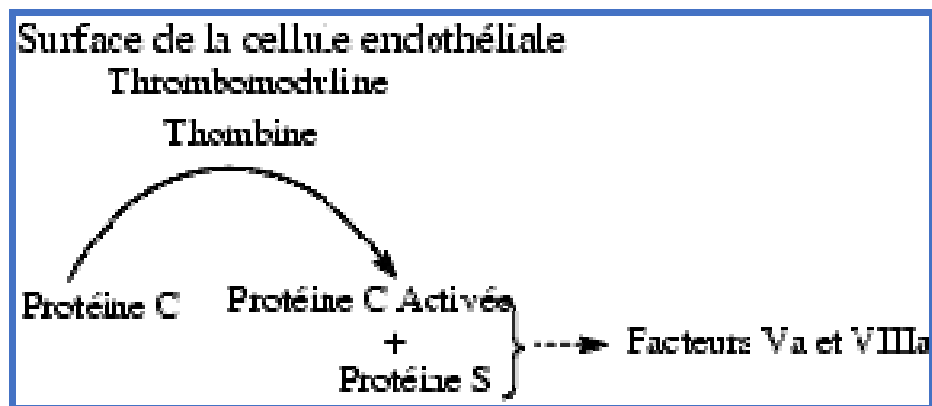
- Le dysfonctionnement endothélial
- Le stress oxydatif
- L'activation plaquettaire
- Les niveaux réduits de protéine C et d'antithrombine
- L'inflammation
- La prolifération cellulaire

La prévalence de ce mécanisme au cours de la MC varie entre 20% et 36,8% [36], [40].

Dans notre série, l'hyperhomocystéinémie a été retrouvée chez 16% des patients (n=4). Tous ces patients présentaient une carence vitaminique en B9 et dans un cas une carence en B9 et B12.

4.2 Déficit en protéine C et S

Les protéines C et S sont des protéines plasmatiques vitaminoK dépendants. Ce sont des facteurs de coagulation (activité anticoagulante). La protéine S sert comme cofacteur pour la protéine C activée, permettant la dégradation des facteurs V et VIII. La vitamine K en tant que coenzyme de la carboxylation de l'acide glutamique, est un cofacteur de la synthèse de la protéine C et de son cofacteur la protéine S[70].



La malabsorption causée par la MC entraîne souvent des carences en vitamines, entre autre la vitamine K[71]. Ce déficit entrainera un déficit en protéine C et/ou S et donc une diminution de l'activité anticoagulante, d'où une

activation incontrôlée de la coagulation et l'installation de thrombose[40], [58], [72]. De plus, le déficit en protéine S ou en protéine C entraîne une suractivité des facteurs de coagulation V et VIII[46], ce qui augmente le risque d'événements thrombotiques.

Il faut rappeler que le déficit en protéines C et S peut être :

- Congénital
- Ou Acquis comme dans la MC

Dans la littérature, ce déficit en protéines C et S au cours de la MC était présent chez 31,6% dans la méta-analyse Serbe[40]. Dans une étude française, le déficit en protéines C et S a été retrouvé chez 28,6% (n=2) tandis qu'un déficit en protéine S seul a été retrouvé chez 14,4% (n=1)[36].

Dans notre série, 36% des patients (n=9) avaient un déficit en protéines C ou S, dont 89% avec un double déficit (n=8).

4.3 Le syndrome des anti phospholipides (SAPL)

Le syndrome des anti phospholipides (SAPL) est un état de thrombophilie caractérisé par des signes cliniques (complications thrombotiques et/ou de grossesse) et biologiques. Le SAPL est une cause importante de complications thromboemboliques acquises dans n'importe quel lit vasculaire : artériel, veineux et petits vaisseaux.

La mise en évidence d'anticorps anti phospholipides (aPL) est obligatoire pour le diagnostic du syndrome. Les critères de classification révisés (Sydney 2006) pour un SAPL définitif incluent la présence persistante dans le plasma du patient d'anticoagulant lupique (ACL), d'anticorps anti-cardiolipine (aCL) et d'anticorps anti-bêta2-glycoprotéine I (β 2GPI) d'isotype IgG et/ou IgM[73]. Les

aPL constituent un groupe hétérogène d'auto-anticorps ayant une spécificité distincte pour la cardiolipine ou pour les protéines plasmatiques ayant une affinité pour les phospholipides anioniques tels que la bêta2-glycoprotéine I (β 2GPI), le cofacteur le plus important des auto-anticorps décrits pour la première fois en 1990 [74]–[76].

D'énormes progrès sont réalisés dans la compréhension de la pathogenèse, mais des difficultés persistent dans l'identification des patients à risque de complications thromboemboliques[77]–[79]. L'injection d'aPL dans des animaux a permis de démontrer le lien direct entre la présence d'aPL et la thrombose[80], [81].

Une étude prospective de Karoui en 2007 [82] a comparé la prévalence d'anticorps anti- phospholipides chez 50 patients adultes ayant une MC versus 50 témoins. Aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence en termes de prévalence des anticorps anti- β 2GPI et des anticorps anticardiolipines d'isotypeIgG et IgM. Seuls les anticorps anticardiolipines d'isotype IgA étaient plus fréquemment détectés dans le groupe MC mais n'étaient responsables d'aucune thrombose.

Une autre étude finlandaise en 2018 a comparé 179 patients cœliaques avec 91 cas témoins et a constaté une présence plus élevée des SAPL chez les patients coeliaques[83].

Le rôle pro thrombotique des anticorps anti phospholipides dans la maladie cœliaque justifie des études supplémentaires.

La découverte du SAPL chez les patients cœliaques est variable selon les séries.

En ce qui concerne notre étude, nous avons mis en évidence un SAPL chez un de nos patients (parmi les 7 patients cœliaques testés) chez qui on a objectivé des aCL, ACL et $\alpha\beta 2\text{GPI}$ positifs.

4.4 Anomalies plaquettaires

Les plaquettes sont un composant du sang produit dans la moelle osseuse qui joue un rôle essentiel dans le processus de coagulation du sang.

Dans la pathogenèse de la thrombose, les modifications du nombre de plaquettes pourraient être considérées comme l'un des facteurs les plus importants. La MC a été associée à une numération plaquettaire anormale, la thrombocytose étant plus fréquente que la thrombopénie[84].

4.4.1 La thrombocytose

La thrombocytose est fréquente dans la maladie cœliaque. Son étiologie est complexe et comprend plusieurs facteurs différents, tels que :

- L'inflammation chronique : il a été clairement établi que des niveaux endogènes élevés de cytokines chez les patients souffrant d'états inflammatoires chroniques entraîne une thrombocytose[85], [86].
- L'Hyposplénisme se traduisant parfois par des corps de Howell-Jolly circulants[85], [87]. Il est vraisemblablement par des dépôts d'anticorps dans la rate pourrait être une autre cause de thrombocytose [84], [86]. L'incidence de l'hyposplénisme chez les adultes atteints de la maladie cœliaque varie de 30%[88] à 50%[89], alors qu'elle est moins fréquente chez les enfants atteints de la maladie cœliaque[90]. L'hyposplénisme est plus fréquent chez les patients atteints de la maladie cœliaque et présentant une maladie auto-immune concomitante[91].

- Anémie ferriprive : un taux élevé d'érythropoïétine sérique dans l'anémie ferriprive entraîne la prolifération des cellules progénitrices commune dans la moelle osseuse, ce qui se traduit par une numération plaquettaire élevée. L'un des mécanismes de formation de thrombus dans la carence martiale est la régulation à la hausse de la transferrine, car la transferrine potentialise la thrombine et le FXIIa, et bloque l'inactivation des protéases de la coagulation par l'antithrombine[92], [93]

La prévalence de la thrombocytose dans la MC peut atteindre 60%[94], dans notre travail, nous recensons une thrombocytose chez 24% (n=6) des patients.

4.4.2 La thrombopénie

La thrombopénie est également observée dans la MC, elle est généralement à médiation immunitaire[95]. Même si le nombre de plaquettes est réduit dans ces cas, la thrombopénie à médiation immunitaire peut être considérée comme un état prothrombotique, car les microparticules libérées par les plaquettes présentent des caractéristiques prothrombotiques, en raison de l'exposition à la phosphatidylsérine et des niveaux élevés d'expression du facteur tissulaire.

4.5 Associations aux autres maladies auto-immunes : Tableau 18

Le caractère auto-immun de la maladie cœliaque est partagé avec de nombreuses maladies auto-immunes[22], ceci peut être dû à une susceptibilité génétique commune entre la MC et les autres MAI, à un déclencheur environnemental capable de déclencher les deux maladies, à la présence d'une maladie auto-immune qui modifie ou affecte l'organisme de telle sorte qu'il est sensible à une autre maladie, ou à un mécanisme non découvert[96].

Les maladies auto-immunes associées à la maladie cœliaque peuvent être spécifiques d'un organe, dans lesquelles les auto-anticorps sont spécifiquement dirigés contre des antigènes localisés dans un organe particulier et sont souvent détectés dans la circulation (par ex. la thyroïdite de Hashimoto et le DT1), soit des troubles auto-immuns non spécifiques d'un organe, caractérisés par la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes ubiquitaires (par exemple, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren et la sclérodermie)[97].

Les personnes atteintes de troubles auto-immuns présentent un risque significativement accru de thrombose. Cela pourrait s'expliquer par l'inflammation chronique, qui est l'une des principales caractéristiques des MAI[98], [99].

Dans une étude portant sur des enfants, la prévalence des maladies auto-immunes était de 14% chez les malades cœliaques contre 2,8% chez les témoins ($p < 0,000001$) [100]. Chez les adultes atteints de MC et les témoins, la prévalence de l'auto-immunité était trois fois plus élevée dans une autre étude[101].

En ce qui concerne notre étude, nous retrouvons une association avec d'autres maladies auto-immunes était présente chez 12% des patients ($n=3$), notamment un cas de vitiligo ($n=1$), de diabète de type 1 ($n=1$) et de thyroïdite auto-immune + hépatite auto-immune ($n=1$).

Autoimmune disorder
APS
Systemic lupus erythematosus
Celiac disease
Rheumatoid arthritis
Wegener's granulomatosis
Systemic sclerosis
Systemic vasculitis
Thrombotic thrombocytopenic purpura
Immune thrombocytopenic purpura
Autoimmune thyroid diseases
Psoriasis
Immune hemolytic anemia
I.B.D.

Tableau 18: Manifestations auto-immunes associées à une hypercoagulabilité[22].

4.6 L'inflammation chronique

L'inflammation chronique peut affecter les voies anticoagulantes et la fibrinolyse. La MC est associée à la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine (IL)-18 et l'IL-21. Les cytokines pro-inflammatoires contribuent à l'activation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1, ce qui réduit l'activité de la plasmine et favorise la thrombogenèse. En outre, l'inflammation chronique peut entraîner une réduction de la fonction de l'antithrombine III, en raison d'une synthèse réduite des glycosaminoglycanes à la surface de l'endothélium, qui agissent comme des cofacteurs physiologiques de l'antithrombine III, semblables à l'héparine.

Il est connu actuellement qu'il existe une relation croisée entre la coagulation et inflammation chronique. Cette dernière joue un rôle important dans le développement d'athérosclérose et dysfonction endothéliale[102].

➔ Dysfonctionnement endothélial

Le dysfonctionnement endothélial résulte d'une production limitée d'oxyde nitrique (NO) et d'un déséquilibre dans la contribution relative des facteurs de relaxation et de contraction dérivés de l'endothélium. Le dysfonctionnement endothélial peut contribuer à l'hypercoagulabilité dans la MC. Une étude prospective comparant des patients nouvellement diagnostiqués avec la MC à des patients témoins appariés selon l'âge et le sexe a montré que les taux sériques de molécules d'adhésion (molécule d'adhésion vasculaire 1, molécule d'adhésion intercellulaire soluble-1 et sélectine endothéliale soluble) étaient plus élevés chez les patients atteints de la MC[102].

➔ Athérosclérose

L'inflammation chronique peut jouer un rôle dans l'accélération de l'athérosclérose au cours de la MC, car les interleukines, l'interféron gamma et le facteur de nécrose tumorale (TNF) participent aux voies immunitaires de la MC. En outre, une maladie auto-immune peut coexister chez 15% des patients atteints de la MC [103], ce qui renforce l'inflammation chronique et le potentiel d'athérogénèse.

4.7 Autres

- Homologie entre facteur XIII et anticorps anti transglutaminase[104].
- La déshydratation et l'hyperviscosité, causées par une diarrhée abondante, pourraient être considérées comme des facteurs de risque importants de thrombose dans ce groupe de patients[56].
- Plusieurs auteurs ont décrit l'association entre MC et MTE chez des patients d'origine maghrébine, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui

suggère une possible étiologie génétique[105]. En effet, des facteurs environnementaux ou génétiques favorisants existeraient, d'autant plus que la majorité des sujets rapportés ayant des MTE associées une maladie cœliaque sont originaires des pays du Maghreb. Des études plus larges sont nécessaires dans cette population afin d'élucider la pathogénie de cette association peut-être non fortuite chez les sujets originaires de l'Afrique du Nord[106]. Dans notre étude, l'ensemble de nos patients étaient originaire d'Afrique du Nord (Maroc).

Le tableau ci-dessous résume les principaux mécanismes retrouvés dans notre série permettant une comparaison avec d'autres séries.

Séries / Causes	France[36] (n=7)	Serbie[40] (n=55)	Tunisie[38] (n=6)	Notre série (n=25)
- Hyperhomocystéinémie	14,3% (n=1)	36,8% (n=7)	17% (n=1)	16% (n=4)
- Déficit en protéine C et S	42,9% (n=3)	31,6% (n=6)	34% (n=2)	36% (n=9)
- SAPL	28,6% (n=2)	10,5% (n=2)		4% (n=1)
- Thrombocytose	14,3% (n=1)	10,9%(n=6)		12% (n=3)
- MAI associées				
- Déficit en antithrombine III				16% (n=4)

Tableau 19: Causes de thrombose au cours de la MC

5. Traitement

L'observance stricte d'un régime sans gluten tout au long de la vie est le pilier du traitement de la maladie cœliaque et de la prévention des complications, y compris la MTE.

Chez certains patients, l'instauration d'un régime sans gluten (RSG) a conduit à une normalisation des taux de protéine C, de protéine S et d'homocystéine[15], [34], [107].

Cela pourrait être dû à la réduction de l'inflammation intestinale et au fait que le rétablissement de la couche muqueuse entraîne une réabsorption appropriée des nutriments (B12, B9 et B6), une normalisation des taux d'homocystéine et de fer et une réduction de la production de cytokines pro-thrombogènes, ce qui réduit considérablement le risque de thrombose.

Alors qu'il existe des directives claires sur la manière de traiter les premiers épisodes et les épisodes récurrents des MTE, il n'existe pas de directives sur la durée pendant laquelle les patients atteints de maladie cœliaque qui développent une MTE doivent être anti coagulés.

Dans une étude, la majorité des cas ont été traités par anticoagulation et tous par RSG. Cependant, la durée de l'anticoagulation n'a pas été précisée dans de nombreux cas et a été très variable selon les cas. Certains patients présentant une thrombose récurrente, ont reçu de la warfarine à vie. Certains auteurs suggèrent d'arrêter l'anticoagulation une fois que les niveaux d'homocystéine reviennent à la normale[108]. Cela semble être une solution plausible dans les cas où il existe une hyperhomocystéinémie documentée, qui pourrait être une cause directe de MTE. Cependant, dans des cas, où les taux d'homocystéine sont normaux, cette solution ne peut pas être appliquée.

Une autre étude a montré que le traitement anticoagulant était remarquablement efficace, avec un taux de survie de 100% chez les patients ayant reçu des anticoagulants. Cela indiquerait qu'un traitement anticoagulant devrait être instauré chez tous les patients atteints de MC et présentant une thrombose, à moins qu'il n'y ait des contre-indications strictes.

Cependant, dans certains cas, le bénéfice clinique n'était pas évident, et deux patients d'une étude ont souffert d'une thrombose cérébrale, bien qu'ils aient commencé à suivre un RSG[109]. Il est intéressant de noter que dans un cas [110], une thrombose est réapparue après l'arrêt du RSG malgré l'anticoagulation, ce qui illustre la gravité de l'inflammation chez les patients atteints de la MC qui n'adhèrent pas à un régime sans gluten. Les cas de thromboses malgré le RSG suggèreraient que le RSG n'est pas suffisant pour éliminer complètement le risque de thrombose.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer les risques et les avantages de cette thérapie[111].

Néanmoins, dans notre modeste série, nous n'avons pas noté d'extension de la thrombose sous RSG seul sans anticoagulant dans les cas de thromboses chroniques.



Conclusion



En conclusion, nous allons répondre aux objectifs :

- Notre étude a permis de constater que l'apparition des manifestations thromboemboliques chez les patients souffrant de maladie cœliaque, se faisait préférentiellement au niveau du système splachnique. D'autres localisations ont été retrouvées durant notre travail et la littérature rapporte des cas avec des localisations dites « insolites ». Le type de thrombose tend plus vers l'atteinte artérielle que veineuse et le nombre de site touché varie également d'un seul site à plusieurs.
- Les facteurs favorisant cette hypercoagulabilité sont multiples, les principaux sont la thrombocytose, le déficit en protéines C et S, le déficit en antithrombine III, l'hyperhomocystéinémie, le syndrome des anti phospholipides, les maladies auto-immunes associées et l'inflammation chronique. Les différents mécanismes induisant cette hypercoagulabilité chez les patients cœliaques ont été décrits dans notre étude. Il est important de rechercher d'autres causes d'hypercoagulabilité, non spécifique de la maladie cœliaque, mais pouvant augmenter le risque d'apparition de manifestations thromboemboliques.
- Dans notre série, les conséquences de l'hypercoagulabilité sont l'installation de thromboses de façon fortuite, pouvant évoluer vers une chronicité comme pour les thromboses splachniques. L'apparition de complications qui va s'en suivre peut avoir de graves conséquences sur le patient, même si au cours de notre étude, aucun patient n'est décédé de par sa thrombose.

- Le régime sans gluten a été le seul traitement utilisé chez quatorze de nos patients. Avec ce seul régime, bien suivi, nous n'avons pas observé d'apparition d'autres thromboses chez ces sujets. La littérature n'éclaire pas encore sur la possibilité d'un régime sans gluten seul chez ces patients. Il n'existe pas de directives sur la durée pendant laquelle les patients atteints de maladie cœliaque qui développent une MTE doivent être anti coagulés.



Résumés



Résumé

Titre: Maladie cœliaque et manifestations thromboemboliques

Auteur: ACHEMLAL Amine

Directeur de thèse: Pr. BENELBARHDADI Imane

Mots clés: Maladie cœliaque-Manifestations thromboemboliques-Hypercoagulabilité-Régime sans gluten.

Introduction:

La maladie cœliaque (MC) est définie comme étant une maladie auto-immune causée par le gluten et survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Ses expressions cliniques sont polymorphes: elles peuvent être digestives ou extra-digestives, en particulier thromboemboliques qui feront l'objet de notre étude.

L'objectif de notre travail est de rapporter différents états pro-thrombotiques chez nos patients cœliaques.

Matériels et Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, étalée sur une période de 30 ans : de janvier 1992 à décembre 2022. A chaque fois qu'un de nos patients cœliaques a présenté une manifestation thromboembolique (artérielle ou veineuse), une enquête étiologique exhaustive a été demandée, comprenant des éléments biologiques, sérologiques, endoscopiques et radiologiques.

Résultats:

Entre 1992 et 2022, la MC a été diagnostiquée chez 347 patients, dont 25 ont présenté des manifestations thromboemboliques ("MTE"), soit une prévalence de 7,2%.

L'âge moyen de nos patients était de 35 ± 12 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 62 ans. Le sex-ratio : M/F était de $\frac{1}{4}$.

Chez tous nos patients, une recherche étiologique exhaustive de la thrombose a été réalisée et des facteurs de risque de MTE liés uniquement à la MC ont été retrouvés chez nos patients: 32% des patients (n=8) avaient un déficit acquis en protéines C et S; une thrombocytose chez 24% (n=6) des patients ; une hyperhomocystéinémie liée à un déficit en vitamine B9 et/ou B12 chez 16% (n=4), et des anticorps anti-phospholipides primitifs positifs chez 14% (n=1). Une association avec d'autres maladies auto-immunes était présente chez 12% des patients (n=3), en particulier le diabète de type 1 (n=2) et la thyroïdite auto-immune+hépatite auto-immune (n=1).

Conclusion:

Les manifestations thromboemboliques représentent 7,2% des MC dans notre série. Notre étude a pour but d'inciter à la recherche de MTE chez tout patient cœliaque en explorant les différents paramètres.

Abstract

Title: Celiac disease and thromboembolic events

Author: ACHEMLAL Amine

Supervisor: Pr. BENELBARHDADI Imane

Key words: Celiac disease - Thromboembolic events - Hypercoagulability - Gluten-free diet.

Introduction:

Celiac disease (CD) is defined as an autoimmune disease triggered by gluten and occurring in genetically predisposed individuals. Its clinical expressions are polymorphous: they can be digestive or extra-digestive, in particular thromboembolic, which will be the main focus of our study.

The aim of our work is to report different pro-thrombotic states in our celiac patients.

Materials and methods:

It was a retrospective, descriptive study, spread over a period of 30 years: from January 1992 to December 2022. Each time one of our coeliac patients presented with a thromboembolic event (arterial or venous), an exhaustive etiological investigation was requested, including biological, serological, endoscopic and radiological elements.

Results:

Between 1992 and 2022, CD was diagnosed in 347 patients, 25 of whom presented with thromboembolic events ("TE"), a prevalence of 7.2%.

The mean age of our patients was 35 ± 12 years, with extremes ranging from 18 to 62 years. The sex ratio: M/F was $\frac{1}{4}$. No patient had a family history of thrombosis.

In all our patients, an exhaustive etiological search for thrombosis was carried out, and risk factors for TE linked only to CD were found in our patients: 32% of patients (n=8) had acquired protein C and S deficiency; hyperplaquetosis in 24% (n=6) of patients; hyperhomocysteinemia linked to vitamin B9 and/or B12 deficiency in 16% (n=4), and primitive anti-phospholipid antibodies positive in 14% (n=1). An association with other autoimmune diseases was present in 12% of patients (n=3), in particular type 1 diabetes (n=2) and autoimmune thyroiditis + autoimmune hepatitis (n=1).

Conclusion:

Thromboembolic events represent 7.2% of CD in our series. The aim of our study is to encourage the search for thromboembolism in all celiac patients by exploring the various parameters.

ملخص

العنوان: داء السيلياك و أحداث الانسداد التجلطي

المؤلف: أشملال أمين

مدير الأطروحة: السيدة بنبغدادي إيمان

الكلمات الأساسية: داء السيلياك-أحداث الانسداد التجلطي- فرط التخثر-نظام غذائي خال من الغلوتين

مقدمة:

يُعرف داء السيلياك (CD) بأنه مرض مناعي ذاتي يسببه الغلوتين ويظهر عند الأشخاص المعرضين للإصابة بالعوامل الوراثية. تعبيراته السريرية متعددة الأشكال: يمكن أن تكون هضمية أو غير هضمية، ولا سيما الانسداد التجلطي الذي سيكون موضوع دراستنا.

الهدف من عملنا هو رصد مختلف الحالات المسببة للتخثر لدى مرضى الاضطرابات الهضمية.

المواد والطرق:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ، على مدة 30 عامًا: من يناير 1992 إلى ديسمبر 2022. في كل مرة تعرض فيها أحد مرضى داء السيلياك لحادث الانسداد التجلطي (الشرابين أو الوريدية)، تم بحث شامل للمسببات، بما في ذلك البيولوجية والعناصر المصلية والتنظيرية والإشعاعية.

النتائج:

بين عامي 1992 و 2022، تم تشخيص الإصابة بداء السيلياك في 347 مريضاً، 25 منهم تعرضوا لأحداث الانسداد التجلطي ("TE")، وهو ما يمثل انتشاراً بنسبة 7.2٪.

كان متوسط عمر مرضانا 12 ± 35 عامًا، وتتراوح الحدود القصوى بين 18 إلى 62 عامًا. نسبة الجنس M / F : كانت 1/4. لم يكن لدى أي من المرضى سوابق عائلية لتجلط الدم.

عند جميع مرضانا ، تم إجراء بحث شامل عن أسباب الإصابة بتجلط الدم وتم العثور على عوامل الخطر المرتبطة ب TE المرتبطة فقط بداء السيلياك في مرضانا: 32٪ من المرضى (ن=8) لديهم نقص مكتسب في البروتينات C و S ؛ كثرة الصفيحات في 24٪ (ن=6) من المرضى ؛ فرط الهوموسيستين في الدم المرتبط بنقص فيتامين ب 9 و/ أو ب 12 في 16٪ (ن=4) ، والأجسام المضادة الأولية الإيجابية للفوسفوليبيد في 14٪ (ن=1). كان هناك ارتباط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى في 12٪ من المرضى (ن=3)، ولا سيما مرض السكري من النوع 1 (ن = 2) والتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي + التهاب الكبد المناعي الذاتي (ن=1).

الخلاصة:

تمثل مظاهر الانسداد التجلطي 7.2٪ من داء السيلياك في سلسلتنا. تهدف دراستنا إلى تشجيع البحث عن الانسداد التجلطي عند أي مريض بداء السيلياك من خلال استكشاف مختلف المعطيات.



Références



- [1] D. Ouhabi, « Maladie cœliaque et atteintes neurologiques », 2019.
- [2] J. F. Ludvigsson *et al.*, « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms », *Gut*, vol. 62, n° 1, p. 43-52, janv. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- [3] K. M. Govind, « Epidemiology of coeliac disease », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 56.
- [4] M. S. Losowsky, « A History of Coeliac Disease », *Dig Dis*, vol. 26, n° 2, p. 112-120, 2008, doi: 10.1159/000116768.
- [5] P. Singh *et al.*, « Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, n° 6, p. 823-836.e2, juin 2018, doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- [6] C. Catassi *et al.*, « Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 », *Annals of Medicine*, vol. 42, n° 7, p. 530-538, oct. 2010, doi: 10.3109/07853890.2010.514285.
- [7] G. K. Makharia *et al.*, « Prevalence of celiac disease in the northern part of India: A community based study », *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 26, n° 5, p. 894-900, mai 2011, doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06606.x.
- [8] C. L. Jansson-Knodell *et al.*, « Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 17, n° 10, p. 1954-1968.e13, sept. 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.013.

- [9] H. E. Mardini, P. Westgate, et A. Y. Grigorian, « Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012 », *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 60, n° 6, p. 1738-1742, juin 2015, doi: 10.1007/s10620-014-3514-7.
- [10] J. Kumar, M. Kumar, R. Pandey, et N. S. Chauhan, « Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease: Celiac disease... », *Journal of Food Science*, vol. 82, n° 2, p. 270-277, févr. 2017, doi: 10.1111/1750-3841.13612.
- [11] P. R. Shewry, N. G. Halford, P. S. Belton, et A. S. Tatham, « The Structure and Properties of Gluten: An Elastic Protein from Wheat Grain », *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, vol. 357, n° 1418, p. 133-142, 2002.
- [12] F. Anjum, I. Pasha, M. Bugti, et M. Butt, « Mineral Composition of Different Rice Varieties and Their Milling Fraction », *Pak. J. Agri. Sci*, vol. 44, janv. 2007.
- [13] P. Roujon, G. Guidicelli, J.-F. Moreau, et J.-L. Taupin, « Immunogénétique de la maladie cœliaque », *Pathologie Biologie*, vol. 61, n° 2, p. e5-e11, avr. 2013, doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.006.
- [14] Georgia Malamut, Sherine Khater, Julie Bruneau, Nadine Cerf-Bensussan, et Christophe Cellier, « Maladie cœliaque, hypersensibilité au gluten et régime sans gluten : ce qu'il faut savoir et rectifier », *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, vol. 25, n° 2, p. 173-180, févr. 2018, doi: 10.1684/hpg.2017.1580.

- [15] B. Meresse, N. Korneychuk, G. Malamut, et N. Cerf-Bensussan, « Interleukin-15, a Master Piece in the Immunological Jigsaw of Celiac Disease », *Digestive Diseases*, vol. 33, n° 2, p. 122-130, 2015, doi: 10.1159/000369521.
- [16] I. A. Hujoel, N. R. Reilly, et A. Rubio-Tapia, « Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis », *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 48, n° 1, p. 19-37, mars 2019, doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.001.
- [17] A. Lerner *et al.*, « The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease », *BMC Med*, vol. 11, n° 1, p. 89, déc. 2013, doi: 10.1186/1741-7015-11-89.
- [18] D. A. Leffler, P. H. R. Green, et A. Fasano, « Extraintestinal manifestations of coeliac disease », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 12, n° 10, p. 561-571, oct. 2015, doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.
- [19] A. Therrien, C. P. Kelly, et J. A. Silvester, « Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 54, n° 1, p. 8-21, janv. 2020, doi: 10.1097/MCG.0000000000001267.
- [20] H. Jericho, N. Sansotta, et S. Guandalini, « Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 65, n° 1, 2017, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2017/07000/Extraintestinal_Manifestations_of_Celiac_Disease_.16.aspx
- [21] N. Berry *et al.*, « Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India », *JGH Open*, vol. 2, n° 5, p. 196-200, oct. 2018, doi: 10.1002/jgh3.12073.

- [22] A. Lerner et M. Blank, « Hypercoagulability in celiac disease — An update », *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, n° 11, p. 1138-1141, nov. 2014, doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.004.
- [23] U. Volta, G. Caio, F. Tovoli, et R. De Giorgio, « Gut–liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis », *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 7, n° 3, p. 253-261, mars 2013, doi: 10.1586/egh.13.5.
- [24] L. Conti, E. Lahner, G. Galli, G. Esposito, M. Carabotti, et B. Annibale, « Risk Factors Associated with the Occurrence of Autoimmune Diseases in Adult Coeliac Patients », *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2018, p. 3049286, sept. 2018, doi: 10.1155/2018/3049286.
- [25] L. Aaron, M. Torsten, et W. Patricia, « Autoimmunity in celiac disease: Extra-intestinal manifestations », *Autoimmunity Reviews*, vol. 18, n° 3, p. 241-246, mars 2019, doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.010.
- [26] A. Al-Toma *et al.*, « European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders », *United European Gastroenterol. j.*, vol. 7, n° 5, p. 583-613, juin 2019, doi: 10.1177/2050640619844125.
- [27] C. Catassi, E. F. Verdu, J. C. Bai, et E. Lionetti, « Coeliac disease », *The Lancet*, vol. 399, n° 10344, p. 2413-2426, juin 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
- [28] A. Fasano et C. Catassi, « Celiac Disease », *N Engl J Med*, vol. 367, n° 25, p. 2419-2426, déc. 2012, doi: 10.1056/NEJMc1113994.

- [29] H. Wieser, V. Segura, Á. Ruiz-Carnicer, C. Sousa, et I. Comino, « Food Safety and Cross-Contamination of Gluten-Free Products: A Narrative Review », *Nutrients*, vol. 13, n° 7, 2021, doi: 10.3390/nu13072244.
- [30] E. Lionetti *et al.*, « Safety of Oats in Children with Celiac Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial », *The Journal of Pediatrics*, vol. 194, p. 116-122.e2, mars 2018, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.062.
- [31] C. Catassi *et al.*, « A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease », *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 85, n° 1, p. 160-166, janv. 2007, doi: 10.1093/ajcn/85.1.160.
- [32] S. Husby *et al.*, « European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 70, n° 1, 2020, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2020/01000/European_Society_Paediatric_Gastroenterology,.24.aspx
- [33] J. C. Bai *et al.*, « World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 47, n° 2, 2013, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2013/02000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.9.aspx

- [34] S. Husby, J. A. Murray, et D. A. Katzka, « AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease—Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review », *Gastroenterology*, vol. 156, n° 4, p. 885-889, mars 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
- [35] J. F. Ludvigsson, A. Welander, R. Lassila, A. Ekbom, et S. M. Montgomery, « Risk of thromboembolism in 14 000 individuals with coeliac disease: Thromboembolism and Coeliac Disease », *British Journal of Haematology*, vol. 139, n° 1, p. 121-127, oct. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06766.x.
- [36] E. Berthoux, N. Fabien, J.-A. Chayvialle, J. Ninet, et I. Durieu, « Maladie cœliaque de l'adulte et thromboses : à propos de sept cas. Rôle des facteurs thrombophiliques », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 32, n° 10, p. 600-604, oct. 2011, doi: 10.1016/j.revmed.2011.02.025.
- [37] N. Benfenatki, « Thrombose vasculaire au cours de la maladie cœliaque : prévalence et caractéristiques », *JFOHD*, vol. 2020, p. 477.
- [38] A. Ben Mohamed, A. Khsiba, M. Medhioub, S. Ben Amor, M. L. Hamzaoui, et M. M. Azzouz, « Accidents thromboemboliques au cours de la maladie cœliaque : à propos de cinq observations », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 38, p. A153, déc. 2017, doi: 10.1016/j.revmed.2017.10.096.
- [39] N. Maamouri *et al.*, « La thrombose veineuse au cours de la maladie cœliaque. À propos d'une série de 77 cas », *La revue de médecine interne*, vol. 3744, n° 1001, p. S1, juin 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2012.03.189.

- [40] N. Pantic *et al.*, « Celiac Disease and Thrombotic Events: Systematic Review of Published Cases », *Nutrients*, vol. 14, n° 10, p. 2162, mai 2022, doi: 10.3390/nu14102162.
- [41] J. A. King *et al.*, « Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis », *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, vol. 115, n° 4, 2020, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/04000/Incidence_of_Celiac_Disease_Is_Increasing_Over.9.aspx
- [42] A. Amouri, M. Medhioub, L. Mnif, M. Boudabbous, et N. Tahri, « Association maladie cœliaque et thrombose porte », p. 1.
- [43] S. Audia *et al.*, « Accident vasculaire cérébral ischémique de l'adulte jeune au cours de la maladie cœliaque. À propos de deux observations », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 29, n° 3, p. 228-231, mars 2008, doi: 10.1016/j.revmed.2007.08.013.
- [44] H. Zoubeydi, « Central Retinal Vein Occlusion Revealing Coeliac Disease », *Eur J Case Rep Intern Med*, 2016.
- [45] J. F. Vigh-Larsen, U. Dalgas, et T. B. Andersen, « Position-Specific Acceleration and Deceleration Profiles in Elite Youth and Senior Soccer Players », *The Journal of Strength & Conditioning Research*, vol. 32, n° 4, 2018, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/nsca-jscr/Fulltext/2018/04000/Position_Specific_Acceleration_and_Deceleration.28.aspx

- [46] D. Alhosain et L. Kouba, « Concurrent cerebral arterial and venous sinus thrombosis revealing celiac disease- a case report and literature review », *BMC Gastroenterol*, vol. 20, n° 1, p. 327, déc. 2020, doi: 10.1186/s12876-020-01483-w.
- [47] F. M'Saddek *et al.*, « Hypertension portale idiopathique associée à une maladie cœliaque : à propos d'un cas », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 31, n° 10, p. 869-871, oct. 2007, doi: 10.1016/S0399-8320(07)73981-7.
- [48] T. Boudhina, « Budd-Chiari syndrome and total villous atrophy in children: apropos of 3 case reports. », *Tunis Med*, 1990.
- [49] D. S. Meena, V. S. Sonwal, G. K. Bohra, J. Balesa, et A. K. Rohila, « Celiac disease with Budd–Chiari syndrome: A rare association », *SAGE Open Medical Case Reports*, vol. 7, p. 2050313X19842697, janv. 2019, doi: 10.1177/2050313X19842697.
- [50] E. Gelsi, F. Ruitord, M.-C. Saint-Paul, J. Filippi, K. Arab, et X. Hébuterne, « Association d'un syndrome de Budd-Chiari et d'une maladie cœliaque chez une malade originaire d'Afrique du Nord », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 28, n° 10, Part 1, p. 903-905, oct. 2004, doi: 10.1016/S0399-8320(04)95155-X.
- [51] K. A. Jadallah, E. W. Sarsak, Y. M. Khazaleh, et R. M. K. Barakat, « Budd-Chiari syndrome associated with coeliac disease: case report and literature review », *Gastroenterology Report*, vol. 6, n° 4, p. 308-312, nov. 2018, doi: 10.1093/gastro/gow030.

- [52] J. Manzanares et P. Urruzuno, « Enfermedad celíaca y síndrome de Budd-Chiari: una asociación infrecuente », *Gastroenterología y Hepatología*, doi: 10.1016/S0210-5705(02)79011-0.
- [53] El Younsi S, Nassif T, Kuoch V, Boytchev I, Pelletier G, Buffet C, « Association de syndrome de Budd-Chiari et maladie coeliaque [Association of Budd-Chiari syndrome and celiac disease]. ».
- [54] R. Maiwall *et al.*, « Investigation into celiac disease in Indian patients with portal hypertension », *Indian Journal of Gastroenterology*, vol. 33, n° 6, p. 517-523, nov. 2014, doi: 10.1007/s12664-014-0501-z.
- [55] F. Zamani, A. Amiri, R. Shakeri, A. Zare, et M. Mohamadnejad, « Celiac disease as a potential cause of idiopathic portal hypertension: a case report », *J Med Case Reports*, vol. 3, n° 1, p. 68, déc. 2009, doi: 10.1186/1752-1947-3-68.
- [56] J. F. Ludvigsson, J. West, T. Card, et P. Appelros, « Risk of Stroke in 28,000 Patients with Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study in Sweden », *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 21, n° 8, p. 860-867, nov. 2012, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.008.
- [57] K. Skandrani, F. Bahri, T. Mahjoub, A. Omezzine-Letaief, S. Laradi, et L. Jemni, « Maladie cœliaque révélée par une thrombophlébite en rapport avec un syndrome des antiphospholipides », *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, vol. 17, n° 1, p. 60-62, 2002.

- [58] M. Boucelma, M. Saadi, H. Boukrara, D. Bensalah, D. Hakem, et A. Berrah, « Association maladie cœliaque et thrombose veineuse cérébrale. Revue de deux observations », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 38, n° 1, p. 47-51, févr. 2013, doi: 10.1016/j.jmv.2012.11.003.
- [59] R. Beyrouti, M. Mansour, A. Kacem, H. Derbali, et R. Mrissa, « Recurrent cerebral venous thrombosis revealing celiac disease: an exceptional case report », *Acta Neurologica Belgica*, vol. 117, n° 1, p. 341-343, mars 2017, doi: 10.1007/s13760-016-0698-y.
- [60] E. Beyan, M. Pamukcuoglu, et C. Beyan, « Deep vein thrombosis associated with celiac disease », *Bratislavské lekárske listy*, vol. 110, p. 263-4, févr. 2009.
- [61] A McNeill, F Duthie, et D J Galloway, « Small bowel infarction in a patient with coeliac disease », *J Clin Pathol*, vol. 59, n° 2, p. 216, févr. 2006, doi: 10.1136/jcp.2005.027698.
- [62] N. Ghannouchi Jaafoura *et al.*, « Thrombose intracardiaque au cours d'une maladie cœliaque », *Journal des Maladies Vasculaires*, vol. 39, n° 3, p. 203-206, mai 2014, doi: 10.1016/j.jmv.2013.12.002.
- [63] P. Ungprasert, K. Wijarnpreecha, et P. Tanratana, « Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis », *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 31, n° 7, p. 1240-1245, juill. 2016, doi: 10.1111/jgh.13282.

- [64] S. Saibeni *et al.*, « Prevalence of Hyperhomocysteinemia in Adult Gluten-Sensitive Enteropathy at Diagnosis: Role of B, Folate, and Genetics », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, n° 6, p. 574-580, juin 2005, doi: 10.1016/S1542-3565(05)00022-4.
- [65] A. D. Kaye *et al.*, « Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels », *Advances in Therapy*, vol. 37, n° 10, p. 4149-4164, oct. 2020, doi: 10.1007/s12325-020-01474-z.
- [66] J. Willekens, « Carence précoce en donneurs de méthyles dans le cervelet : mécanismes moléculaires et épigénétiques », 2017.
- [67] J. Kim, H. Kim, H. Roh, et Y. Kwon, « Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance », *Archives of Pharmacal Research*, vol. 41, n° 4, p. 372-383, avr. 2018, doi: 10.1007/s12272-018-1016-4.
- [68] K. K. Hozyasz, A. Mostowska, A. Szaflarska-Poplawska, M. Lianeri, et P. P. Jagodzinski, « Polymorphic variants of genes involved in homocysteine metabolism in celiac disease », *Molecular Biology Reports*, vol. 39, n° 3, p. 3123-3130, mars 2012, doi: 10.1007/s11033-011-1077-7.
- [69] A. D. COPPOLA GIOVANNI; DE STEFANO, VALENTINO; MANCINI, FRANCESCO P; CERBONE, ANNA MARIA; DI MINNO, GIOVANNI, « Homocysteine, Coagulation, Platelet Function, and Thrombosis », *Semin Thromb Hemost*, vol. 26, n° 03, p. 243-254, déc. 2000, doi: 10.1055/s-2000-8469.

- [70] Y. Lai, H. Masatoshi, Y. Ma, Y. Guo, et B. Zhang, « Role of Vitamin K in Intestinal Health », *Frontiers in Immunology*, vol. 12, 2022, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.791565>
- [71] I. Padda, « Protein S and C ». StatPearls Publishing, 2022.
- [72] C. T. Esmon, « The Protein C Pathway », *CHEST*, vol. 124, n° 3, p. 26S-32S, sept. 2003, doi: 10.1378/chest.124.3_suppl.26S.
- [73] S. MIYAKIS *et al.*, « International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) », *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 4, n° 2, p. 295-306, févr. 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [74] M. Galli *et al.*, « Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor », *The Lancet*, vol. 335, n° 8705, p. 1544-1547, juin 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91374-J.
- [75] H. P. McNeil, R. J. Simpson, C. N. Chesterman, et S. A. Krilis, « Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, n° 11, p. 4120-4124, juin 1990, doi: 10.1073/pnas.87.11.4120.
- [76] E. Matsuura, Y. Igarashi, M. Fujimoto, K. Ichikawa, et T. Koike, « Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease », *The Lancet*, vol. 336, n° 8708, p. 177-178, juill. 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91697-9.

- [77] P. Groot, R. Urbanus, et R. Derksen, « Pathophysiology of thrombotic APS: Where do we stand? », *Lupus*, vol. 21, p. 704-7, mai 2012, doi: 10.1177/0961203312438631.
- [78] P. G. de Groot et R. T. Urbanus, « The significance of autoantibodies against β 2-glycoprotein I », *Blood*, vol. 120, n° 2, p. 266-274, juill. 2012, doi: 10.1182/blood-2012-03-378646.
- [79] P. G. De GROOT, J. C. M. MEIJERS, et R. T. URBANUS, « Recent developments in our understanding of the antiphospholipid syndrome », *International Journal of Laboratory Hematology*, vol. 34, n° 3, p. 223-231, juin 2012, doi: 10.1111/j.1751-553X.2012.01414.x.
- [80] M. Jankowski *et al.*, « Thrombogenicity of β 2-glycoprotein I–dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster », *Blood*, vol. 101, n° 1, p. 157-162, janv. 2003, doi: 10.1182/blood-2002-05-1310.
- [81] S. S. C. Pierangeli Pojen P; Raschi, Elena; Scurati, Silvia; Grossi, Claudia; Borghi, Maria Orietta; Palomo, Ivan; Harris, E. Nigel; Meroni, Pier Luigi, « Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: Pathogenic Mechanisms », *Semin Thromb Hemost*, vol. 34, n° 03, p. 236-250, août 2008, doi: 10.1055/s-0028-1082267.
- [82] S. Karoui *et al.*, « Prevalence of Anticardiolipin and Anti- β 2-Glycoprotein I Antibodies in Celiac Disease », *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, n° 4, p. 1096-1100, avr. 2007, doi: 10.1007/s10620-006-9602-6.

- [83] O. Laine *et al.*, « Elevated serum antiphospholipid antibodies in adults with celiac disease », *Digestive and Liver Disease*, vol. 50, n° 5, p. 457-461, mai 2018, doi: 10.1016/j.dld.2017.11.018.
- [84] T. R. Halfdanarson, M. R. Litzow, et J. A. Murray, « Hematologic manifestations of celiac disease », vol. 109, n° 2, p. 10, 2007.
- [85] T. R. Halfdanarson, M. R. Litzow, et J. A. Murray, « Hematologic manifestations of celiac disease », *Blood*, vol. 109, n° 2, p. 412-421, janv. 2007, doi: 10.1182/blood-2006-07-031104.
- [86] D. V. Balaban, A. Popp, F. Ionita Radu, et M. Jinga, « Hematologic Manifestations in Celiac Disease—A Practical Review », *Medicina*, vol. 55, n° 7, 2019, doi: 10.3390/medicina55070373.
- [87] A. I. Schafer, « Thrombocytosis », *N Engl J Med*, vol. 350, n° 12, p. 1211-1219, mars 2004, doi: 10.1056/NEJMr035363.
- [88] G. R. Corazza, G. Zoli, A. Di Sabatino, R. Ciccocioppo, et G. Gasbarrini, « A Reassessment of Splenic Hypofunction in Celiac Disease », *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, vol. 94, n° 2, 1999, [En ligne]. Disponible sur: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/1999/02000/A_Reassessment_of_Splenic_Hypofunction_in_Celiac.23.aspx
- [89] P. J. Robinson, A. W. Bullen, R. Hall, R. C. Brown, P. Baxter, et M. S. Losowsky, « Splenic size and function in adult coeliac disease », *BJR*, vol. 53, n° 630, p. 532-537, juin 1980, doi: 10.1259/0007-1285-53-630-532.

- [90] G R Corazza, R Lazzari, M Frisoni, A Collina, et G Gasbarrini, « Splenic function in childhood coeliac disease », *Gut*, vol. 23, n° 5, p. 415, mai 1982, doi: 10.1136/gut.23.5.415.
- [91] A. Di Sabatino *et al.*, « Splenic Hypofunction and the Spectrum of Autoimmune and Malignant Complications in Celiac Disease », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 4, n° 2, p. 179-186, févr. 2006, doi: 10.1016/S1542-3565(05)00982-1.
- [92] X. Tang *et al.*, « Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability », *Circulation Research*, vol. 127, n° 5, p. 651-663, août 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316453.
- [93] P. Karunakaran *et al.*, « High Prevalence of Celiac Disease in Patients with Immune Thrombocytopenia », *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, vol. 35, n° 4, p. 722-725, oct. 2019, doi: 10.1007/s12288-019-01120-x.
- [94] E. Nelson, « Thrombocytosis in patients with celiac sprue. », *Gastroenterology*, 1976.
- [95] D. Swan, A. Newland, F. Rodeghiero, et J. Thachil, « Thrombosis in immune thrombocytopenia — current status and future perspectives », *British Journal of Haematology*, vol. 194, n° 5, p. 822-834, sept. 2021, doi: 10.1111/bjh.17390.
- [96] J. Sloka, P.-W. Phillips, M. Stefanelli, et C. Joyce, « Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort », *Journal of Autoimmune Diseases*, vol. 2, n° 1, p. 9, nov. 2005, doi: 10.1186/1740-2557-2-9.

- [97] A. Lerner et T. Matthias, « Possible association between celiac disease and bacterial transglutaminase in food processing: a hypothesis », *Nutrition Reviews*, vol. 73, n° 8, p. 544-552, août 2015, doi: 10.1093/nutrit/nuv011.
- [98] H. Tamaki et A. Khasnis, « Venous thromboembolism in systemic autoimmune diseases: A narrative review with emphasis on primary systemic vasculitides », *Vasc Med*, vol. 20, n° 4, p. 369-376, août 2015, doi: 10.1177/1358863X15573838.
- [99] E. S. Silvestri Antonella; Emmi, Giacomo; Squatrito, Danilo; Ciucciarelli, Lucia; Cenci, Caterina; Tamburini, Carlo; Emmi, Lorenzo; Di Minno, Giovanni; Prisco, Domenico, « Thrombosis in Autoimmune Diseases: A Role for Immunosuppressive Treatments? », *Semin Thromb Hemost*, vol. 42, n° 06, p. 650-661, sept. 2016, doi: 10.1055/s-0036-1579642.
- [100] A. Ventura, G. Magazzù, et L. Greco, « Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease », *Gastroenterology*, vol. 117, n° 2, p. 297-303, août 1999, doi: 10.1053/gast.1999.0029900297.
- [101] C Sategna Guidetti, E Solerio, N Scaglione, G Aimò, et G Mengozzi, « Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders », *Gut*, vol. 49, n° 4, p. 502, oct. 2001, doi: 10.1136/gut.49.4.502.
- [102] F. S. Fousekis, E. T. Beka, I. V. Mitselos, H. Milionis, et D. K. Christodoulou, « Thromboembolic complications and cardiovascular events associated with celiac disease », *Ir J Med Sci*, vol. 190, n° 1, p. 133-141, févr. 2021, doi: 10.1007/s11845-020-02315-2.

- [103] S. L. Neuhausen *et al.*, « Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives », *Journal of Autoimmunity*, vol. 31, n° 2, p. 160-165, sept. 2008, doi: 10.1016/j.jaut.2008.06.001.
- [104] K. Sjöberg, S. Eriksson, B. Tenngart, E. B. Roth, H. Leffler, et P. Stenberg, « Factor XIII and tissue transglutaminase antibodies in coeliac and inflammatory bowel disease », *Autoimmunity*, vol. 35, n° 5, p. 357-364, 2002.
- [105] Yassine Sbia, Abdeladim Babakhouya, Azziza El Ouali, Anass Es-Seddiki, Maria Rkain, et Noufissa Benajiba, « Un mode de révélation inhabituel de la maladie cœliaque chez l'enfant : la thrombose veineuse », *Médecine thérapeutique*, vol. 24, n° 6, p. 438-440, nov. 2018, doi: 10.1684/met.2018.0732.
- [106] F. Ben Hriz *et al.*, « Syndrome de Budd-Chiari associé à une maladie cœliaque », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 31, n° 2, p. 160-162, févr. 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2008.12.016.
- [107] S. Rowinski, « Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease. », *Dan Med J*, 2016.
- [108] A. P. Grigg, « Deep venous thrombosis as the presenting feature in a patient with coeliac disease and homocysteinaemia », *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, vol. 29, n° 4, p. 566-567, 1999.
- [109] B. Lebwohl *et al.*, « Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 20, n° 2, p. e111-e131, févr. 2022, doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.034.

- [110] C. Zhou *et al.*, « Prevalence of coeliac disease in Northwest China: heterogeneity across Northern Silk road ethnic populations », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 51, n° 11, p. 1116-1129, juin 2020, doi: 10.1111/apt.15737.
- [111] Elisabeth Megan Rose Baggus *et al.*, « How to manage adult coeliac disease: perspective from the NHS England Rare Diseases Collaborative Network for Non-Responsive and Refractory Coeliac Disease », *Frontline Gastroenterol*, vol. 11, n° 3, p. 235, mai 2020, doi: 10.1136/flgastro-2019-101191.

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 الرحمن 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 بوانع من ضميري وشر 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 بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 241

سنة : 2023

داء السيلياك وأحداث الانسداد التجلطي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد أمين أشمالال

طبيب داخلي سابق بالمركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : داء السيلياك؛ أحداث الانسداد التجلطي؛ فرط التخثر؛

نظام غذائي خال من الغلوتين

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

السيد محمد عدناوي

أستاذ في الطب الباطني

مدير الأطروحة

السيدة إيمان بلبغداي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيد احمد بنكيران

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة وفاء عموري

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

عضو

السيدة منى تامزاورت

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي