



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2009

Thèse N° 42

LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE A PROPOS DE 47 CAS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../ 2009
PAR

Mlle Madiha ABOUELARAIS
Née le 02/12/1982 à BENI MELLAL

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

ADULTE – ATROPHIE VILLOSITAIRE – REGIME SANS GLUTEN

JURY

Mme. K. KRATI	PRESIDENT
Professeur de Gastro-Entérologie	
Mme. N. GUENNOUN	RAPPORTEUR
Professeur agrégée de Gastro-Entérologie	
Mr. M. SBIHI	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. L. ESSAADOUNI	
Professeur agrégée de Médecine Interne	
Mme. F. ASRI	
Professeur agrégée de Psychiatrie	

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie–azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah

: Pr. AIT BEN ALI Said

: Pr. BOURAS Najib

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET COOPERATION : Pr. Ahmed OUSEHAL

VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie–Obstétrique A
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo–phtisiologie
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie–Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie– Orthopédie A
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie

Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique B
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique A
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique B
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. BEN ELKHAIAT BEN OMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie B
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie– Réanimation
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie A

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie– Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie –Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie–Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro–Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo–Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie–Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie–orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie

Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



ABBREVIATIONS

AEM	: Anticorps antiendomysium
AGA	: Anticorps antigliadine
ATG	: Anticorps antitransglutaminase
AV	: Atrophie villositaire
CBP	: Cirrhose biliaire primitive
CDD	: Circonstances de découverte
DDI	: Diabète insulino dépendant
Elisa	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
HLA	: Human leukocyte Antigen
HP	: Helicobacter pylori
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IFNγ	: Interferon γ
Ig	: Immunoglobuline
LIE	: Lymphocytes intraépitheliaux
MAI	: Maladies auto-immunes
MC	: Maladie coeliaque
MCA	: Maladie coeliaque de l'adulte
MIC	: Major histocompatibility complex class I chain-related
MICA	: Major histo-compatibility complex class I chain-related gene A
MICB	: Major histo-compatibility complex class I chain-related gene B
RSG	: Régime sans gluten
TcR	: Récepteur cellulaire T
TNF	: Tumor Necrosis Factor
tTG	: transglutaminase tissulaire



PLAN

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	3
RESULTATS.....	5
I. Données épidémiologiques.....	6
1– Age.....	6
2– Délai diagnostic.....	6
3– Sexe.....	7
II. Données diagnostiques.....	7
1– Données cliniques.....	7
2– Données paracliniques.....	13
III. Bilans complémentaires.....	17
1– Biologique.....	17
2– Radiologique.....	17
IV. Pathologies associées.....	18
1– Atteintes dermatologiques.....	18
2– Atteintes endocriniennes.....	18
3– Atteintes hépatiques.....	19
4– Atteintes immunologiques.....	19
5– Atteintes digestives.....	19
6– Atteintes urologiques et gynécologiques.....	19
7– Atteintes infectieuses.....	19
V. Données thérapeutiques.....	20
1– Régime sans gluten.....	20
2– Traitement symptomatique.....	21
3– Autres traitements.....	21
VI. Données évolutives.....	21
1– Evolution à court terme.....	21
2– Evolution à long terme.....	22

DISCUSSION.....	24
I. Rappel.....	25
1– Historique.....	25
2– Physiopathologie.....	26
II. Epidémiologie.....	30
1– Prévalence.....	30
2– Age.....	30
3– Délai diagnostic.....	31
4– Sexe–Race.....	31
5– Répartition géographique.....	31
III. Etude clinique.....	32
1– Circonstances de découverte.....	32
2– Signes clinique.....	34
IV. Etude paraclinique.....	41
1– Bilan de diagnostic.....	41
2– Bilans complémentaires.....	49
V. Formes cliniques.....	52
1– Forme silencieuse.....	52
2– Forme latente.....	53
VI. Pathologies associées.....	53
1– Dermatite herpétiforme.....	54
2– Diabète insulino dépendant de type 1.....	55
3– Thyroïdites auto-immunes.....	56
4– Déficit en IgA.....	57
5– Pathologies hépato biliaires.....	57
6– Autres associations.....	58
VII. Diagnostic positif.....	59
1– Sérologie.....	59
2– Histologie.....	59

3–	Efficacité du régime sans gluten.....	60
4–	Typage HLA.....	60
VIII.	Diagnostics différentiels.....	60
1–	Maladie des chaînes alpha.....	60
2–	Causes inflammatoires et infectieuses.....	61
3–	Causes dysimmunitaires.....	63
4–	Atrophie villositaire iléale primitive.....	63
IX.	Complications.....	64
1–	Complications malignes.....	64
2–	Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique.....	65
3–	Ulcérations duodénojéjuno-iléales.....	66
4–	Complications carentielles.....	67
5–	La sprue refractaire.....	67
6–	Autres.....	67
X.	Traitement et évolution.....	68
1–	Prise en charge initiale	68
2–	Moyens.....	68
3–	Surveillance et suivie.....	74
4–	Evolution.....	75
5–	Projections thérapeutiques sur le futur.....	79
XI.	Dépistage.....	80
XII.	Répercussions psychologique de la maladie cœliaque.....	81
XIII.	Pronostic.....	82
	CONCLUSION	83
	RESUMES	85
	ANNEXE	89
	BIBLIOGRAPHIE	95



INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une intolérance permanente de la muqueuse intestinale au gluten. Elle se manifeste par un syndrome de malabsorption, lié à une atrophie villositaire (AV), totale ou subtotale de l'intestin grêle proximal et régressant après exclusion alimentaire du gluten [1].

Actuellement, elle se définit comme étant une maladie systémique, due à une réponse immunitaire anormale, secondaire à l'ingestion de gliadine, chez des individus de tout âge, génétiquement prédisposés et s'exprimant par des tableaux cliniques différents et d'intensité variable [2].

Considérée encore récemment comme rare et affectant essentiellement l'enfant, la prévalence de la maladie a été réévaluée à partir d'études séro-épidémiologiques récentes [3,4]. Celle-ci, est maintenant estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe et aux États-Unis avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte [5].

Les outils sérologiques ont permis une approche différente de cette affection, dont le diagnostic de certitude repose sur les biopsies duodénales [6].

Les progrès concernant les données épidémiologiques et cliniques devraient faciliter le diagnostic de cette maladie chez l'adulte, et ainsi raccourcir le délai de prise en charge notamment nutritionnelle [6].

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le profil épidémiologique, clinique diagnostique, thérapeutique et évolutif de la maladie cœliaque de l'adulte (MCA).

**PATIENTS ET
METHODES**

I. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive à propos de 47 patients atteints de MCA.

II. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients atteints de MCA lors de leur premier diagnostic ou de leur suivi, ayant consulté au niveau des centres de recrutements suivant :

- Service d'hépto-gastro-entérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech.
- consultation d'hépto-gastro-entérologie. Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- Service d'hépto-gastro-entérologie du centre hospitalier régional Ibn Zohr.
- Consultation d'une formation privée d'hépto-gastro-entérologie à Marrakech.

L'étude s'est déroulée sur une période allant de janvier 2003 à octobre 2007.

III. Méthodes

La collecte des données a été réalisée à partir des dossiers médicaux des archives à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe I). Les variables étudiées étaient les suivantes :

- Age, sexe.
- Délai de diagnostic.
- Antécédents personnels.
- Antécédents familiaux de MC.
- Résultats des données cliniques et des examens paracliniques.
- Traitement institué et évolution sous traitement.

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

L'analyse des résultats a été réalisée à l'aide du logiciel informatique EPI-INFO version 6.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Age

1-1. Age des patients au moment du diagnostic

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de 31,8 ans avec des extrêmes de 13 ans à 72 ans.

On note un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 21 – 30 ans (16 cas).

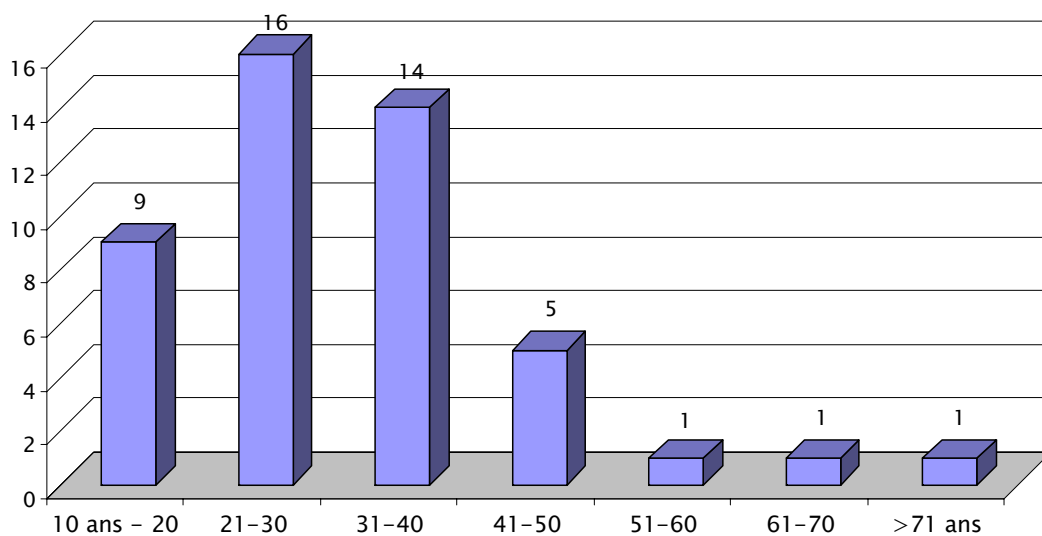


Figure n° 1 : Répartition des malades par tranche d'âge

1-2. Age du début des troubles

L'âge du début des troubles chez les patients était situé entre 10 ans et 70 ans avec une moyenne de 28,3 ans.

2. Délai de diagnostic

Le délai de diagnostic s'étendait entre 4 mois et 20 ans avec une moyenne de 3,6 ans.

La MC était diagnostiquée à l'enfance chez 4 patients, soit 8,51%.

3. Sexe

Dans notre série, 30 patients étaient des femmes, soit 63,82%; et 17 étaient des hommes, soit 36,17%. On note ainsi une nette prédominance féminine (le sexe ratio F/H est de 1,7).

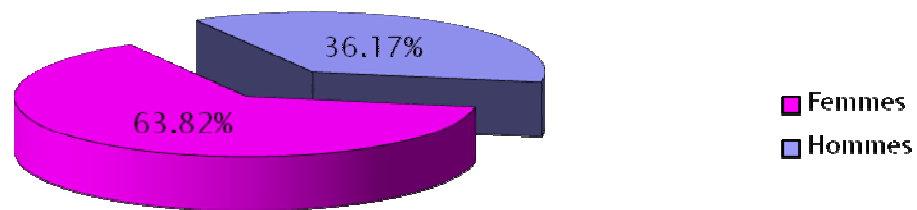


Figure n° 2 : Répartition de la maladie cœliaque fonction du sexe

Au total, on note :

- Une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 31,8 ans.
- Un retard diagnostique de 3,6 ans.
- Une prédominance féminine (sexe ratio F/H = 1,7).

II. Données diagnostiques

1. Données cliniques

1-1. Circonstances de découverte

a- Circonstances de découverte typiques (classiques)

La MC a été révélée par un tableau classique dans 37 cas (78,72%). Soit : diarrhée chronique, perte de poids, douleur abdominale, +/- asthénie et +/- ballonnement abdominal.

b- Circonstances de découverte atypiques

Les circonstances de découverte (CDD) atypiques (frustes ou extradigestives) ont été révélatrices dans 10 cas (21,27%). Voir :

- Douleurs abdominales diffuses dans 2 cas.
- Alternance diarrhée–constipation dans 3 cas.
- Anémie réfractaire au traitement martial dans 2 cas.
- Crises convulsives récidivantes expliquées ultérieurement par une hypomagnésémie, dans un cas.
- Prurit généralisé avec une cytolyse expliquée ultérieurement par une cirrhose biliaire primitive (CBP) dans un cas.
- Ictère cutanéomuqueux avec une cytolyse inexpliquée dans un cas.

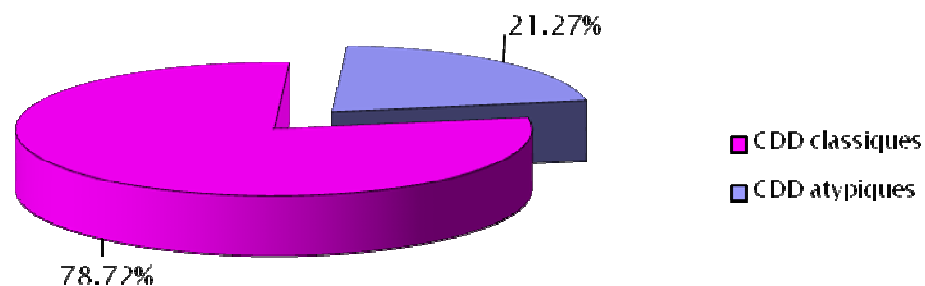


Figure n° 3 : Circonstances de découverte de la maladie cœliaque

1-2. Signes cliniques

a- Signes généraux

Les signes généraux étaient comme suit :

Tableau I : Signes généraux

Signes généraux	Nombre	Pourcentage
Amaigrissement	36	76,59
Asthénie	34	72,34
Œdèmes des membres inférieurs	2	4,25
Aphthose buccale	2	4,25
Perlèche	1	2,12

b- Signes digestifs

Les troubles du transit étaient présents chez 40 patients, soit 85,10%. Ils étaient représentés essentiellement par la diarrhée chronique (78,72%), plus rarement par l'alternance diarrhée-constipation (6,38%). Les douleurs abdominales étaient également fréquemment retrouvées (76,59%).

Tableau II : Symptomatologie digestive

Signes digestifs	Nombre	Pourcentage
Diarrhées	37	78,72
Douleurs abdominales	36	76,59
Ballonnement abdominal	20	42,55
Alternance diarrhée-constipation	3	6,38
Syndrome de Koenig	2	4,25

c- Signes extradiigestifs

❖ *Signes ostéo-articulaires*

Ils étaient retrouvés chez 14 patients, soit 29,78%. Ces signes ostéo-articulaires étaient représentés par :

- Des polyarthralgies touchant les petites et les grosses articulations dans 2 cas.
 - Des oligoarthrites des grosses articulations dans un cas.
 - Une monoarthrite de la cheville dans un cas.
 - Des douleurs lombo-coccygiennes dans un cas.
 - Des douleurs osseuses de caractère imprécis dans 9 cas.
-

❖ ***Syndrome anémique***

Un syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et de palpitation était retrouvé chez 13 patients, soit 27,65%.

❖ ***Troubles du cycle menstruel et problèmes de conception***

Ils étaient représentés par :

- Une aménorrhée secondaire chez 5 patientes (16,66%).
- Des fausses couches chez 2 patientes (13,33%) :
 - ✓ Une patiente de 29 ans ayant fait 4 fausses couches.
 - ✓ Une patiente de 44 ans ayant fait une seule fausse couche.
- Une stérilité primaire chez 2 patientes (9,52%) :
 - ✓ Une stérilité de 10 ans, chez une femme de 29 ans, mariée avec des rapports sexuels réguliers et n'utilisant pas des moyens contraceptifs.
 - ✓ Une stérilité de 6 ans, chez une femme de 29 ans, mariée avec des rapports sexuels réguliers et n'utilisant pas des moyens contraceptifs.
- Une irrégularité du cycle menstruel chez une patiente (3,33%).

❖ ***Troubles cutanés et phanériens***

Ils étaient retrouvés chez 6 patients, soit 12,76%. Ces troubles cutanés et phanériens étaient représentés par :

- Une alopécie dans 2 cas (4,25%).
- Des tâches dépigmentées blanchâtres au niveau du visage, des mains et des pieds dans un cas, et étendues sur tout le corps dans un autre cas (4,25%).
- Une chute massive de cheveux dans un cas (2,12%).
- Des lésions exanthémateuses dans un cas (2,12%).

❖ ***Retard de croissance staturo pondéral***

Il était retrouvé chez 3 patients, soit 6,38%.

❖ *Autres signes cliniques*

- Des crises de tétanie récidivantes étaient retrouvées dans 2 cas (4,25%).
- Des myalgies étaient retrouvées dans un cas (2,12%).
- Des crises convulsives récidivantes étaient retrouvées dans un cas (2,12%).
- Un ictère cutanéomuqueux était retrouvé dans un cas (2,12%).
- Un prurit généralisé était retrouvé dans un cas (2,12%).
- Des précordialgies avec un examen cardiaque normal étaient rapportées dans un cas (2,12%).

Tableau III : Symptomatologie extradiigestive

Signes extradiigestifs	Nombre	Pourcentage
Douleurs ostéo-articulaires	14	29,78
Syndrome anémique	13	27,65
Aménorrhée	5/30 ¹	16,66
Fausse couche	2/15 ²	13,33
Stérilité	2/21 ³	9,52
Retard staturo pondéral	3	6,38
Alopécie	2	4,25
Lésions dépigmentées blanchâtres	2	4,25
Crise de tétanie	2	4,25
Irrégularité du cycle menstruel	1/30 ¹	3,33
Lésions exanthémateuses	1	2,12
Ictère	1	2,12
Chute des cheveux	1	2,12
Crises convulsives	1	2,12
Myalgies	1	2,12
Prurit généralisé	1	2,12
Précordialgies	1	2,12

¹30 femmes. ²15 femmes mariées. ³21 couples.

Au total, les signes cliniques (digestifs et extradigestifs) de malabsorption étaient représentés chez nos malades par :

- Diarrhées chroniques.
- Perte de poids.
- Syndrome anémique.
- Douleurs osseuses.
- Crises de tétanie.
- Crises convulsives.
- Retard staturo pondéral.
- Œdèmes des membres inférieurs.
- Perlèche.
- Alopécie.
- Chute de cheveux.
- Myalgies.

1-3. Antécédents

a- Antécédents personnels

Ils étaient représentés par :

- Des antécédents de troubles digestifs remontant à l'enfance dans 12 cas, soit 25,53%.
- La notion de transfusion pour une anémie réfractaire dans un cas.
- La notion de fausses couches dans 2 cas.
- Une intervention chirurgicale pour maladie de Basedow dans 2 cas.

b- Antécédents familiaux

Un cas similaire de MC dans la fratrie, a été rapporté dans un cas (2,12%).

2. Données paracliniques

2-1. Etude biologique (Signes biologiques de malabsorption)

a- Anémie

Le dosage de l'hémoglobine, de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen a été réalisé chez 40 patients.

L'anémie était retrouvée dans 28 cas, soit 70%. Elle était hypochrome microcytaire dans 26 cas (92,85%) et normochrome macrocytaire dans 2 cas (7,14%).

b- Hyposidérémie

Le dosage du fer sérique a été réalisé chez 31 patients. Une hyposidérémie était retrouvée dans 19 cas (61,29%). Le fer sérique était normal chez les 12 autres patients.

c- Hypocalcémie

Le dosage de la calcémie a été réalisé chez 31 patients. L'hypocalcémie était retrouvée chez 16 patients (51,61%). Elle était normale chez les 15 autres patients.

d- Hypophosphorémie

La phosphorémie a été effectuée chez 27 patients. Une hypophosphorémie était retrouvée chez 3 patients, soit 11,11%. Elle était normale chez les 24 autres patients.

e- Hypoprotidémie

La protidémie a été effectuée chez 36 patients. Une hypoprotidémie était retrouvée chez 23 patients, soit 63,88%. Elle était normale chez les 13 autres patients.

f- Electrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines a été effectuée chez 13 patients.

- Une hypoalbuminémie était retrouvée dans 6 cas, soit 46,15%.
- Une hypergammaglobulinémie était retrouvée dans 2 cas, soit 15,38%.
- Un hypo alpha 1 globulinémie était retrouvé dans 1 cas, soit 7,69%.

L'électrophorèse des protéines était normale chez 6 patients.

g- Hypofolatémie

L'acide folique a été dosé chez 19 patients. L'hypofolatémie était retrouvée chez 5 patients, soit 26,31%. Il était normal chez les 14 autres patients.

h- Déficit en vitamine B12

La vitamine B12 a été dosée chez 19 patients. Un déficit en vit B12 était retrouvé chez 5 patients, soit 26,31%. Elle était normale chez les 14 autres patients.

i- Hypocholestérolémie

Le cholestérol total a été effectué chez 30 patients. Une hypocholestérolémie était retrouvée chez 12 patients, soit 40%. Il était normal chez les 18 autres patients.

j- Hypomagnésémie

La magnésémie a été effectuée chez le patient présentant des crises convulsives et s'est retrouvée basse.

k- Taux de prothrombine

Le taux de prothrombine a été effectué dans 30 cas. Il était bas dans 2 cas, soit 6,66%.

Tableau IV : Fréquence (%) des anomalies biologiques

Anomalie biologique	Pourcentage
Anémie	70
Hypoprotidémie	63,88
Hyposidérémie	61,29
Hypocalcémie	51,61
hypoalbuminémie	46,15
Hypocholestérolémie	40
Hypofolatémie	26,31
Déficit en vit B12	26,31
hypergammaglobulinémie	15,38
Hypophosphorémie	11,11
Hypo alpha 1 globulinémie	7,69
Taux de prothrombine bas	6,66

Au total, les signes cliniques ou biologiques secondaires au syndrome de malabsorption étaient retrouvés chez tous nos malades.

2-2. Etude immunologique

37 de nos patients soit (78,72%) avaient bénéficié d'un bilan immunologique. Les résultats étaient comme suit :

- 29 patients avaient bénéficié d'un dosage des anticorps antigliadine (AGA) de type Immunoglobulines (Ig) A, qui se sont révélés positifs chez 28 patients (96,55%).
- 31 patients avaient bénéficié d'un dosage des AGA de type IgG, qui se sont révélés positifs chez 30 patients (96,77%).
- 26 patients avaient bénéficié d'un dosage des anticorps antiendomysium (AEM) de type IgA, qui se sont révélés positifs chez 25 patients (96,15%).
- 21 patients avaient bénéficié d'un dosage des anticorps antitransglutaminase (ATG), qui se sont révélés positifs à 100%.

Tableau V : Bilan immunologique

Auto anticorps	Nombre de cas	Pourcentage de positivité
AGA IgA	29	28 (96,55%)
AGA IgG	31	30 (96,77%)
AEM IgA	26	25 (96,15%)
ATG	21	21 (100%)

2-3. Etude endoscopique

Tous nos patients avaient bénéficié d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies duodéno-jéjunales.

Les aspects endoscopiques retrouvés sont les suivants :

- Une raréfaction des plis duodénaux dans 11 cas (23,40%).
- Un aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans 3 cas (6,38%).
- Un aspect en écaille de la muqueuse duodénale dans un cas (2,12%).
- Un aspect nodulaire de la muqueuse duodénale dans un cas (2,12%).
- Un aspect épaissi de la muqueuse duodénale avec un aspect de gastrite érosive et atrophique dans un cas (2,12%).

L'endoscopie était normale dans 30 cas (63,82%).

Tableau VI : Les aspects endoscopique de la muqueuse duodénale

Aspect	Nombre	Pourcentage
Plissement normal	30	63,82
Raréfaction des plis	11	23,40
Aspect en mosaïque	3	6,38
Aspect en écaille	1	2,12
Aspect nodulaire	1	2,12
Muqueuse duodénale épaissie avec gastrite érosive et atrophique	1	2,12

2-4. Etude histologique

Les stades histologiques retrouvés sont les suivants :

- Une AV totale (grade V) dans 38 cas (80,85%).
- Une AV subtotal (grade IV) dans 7 cas (14,89%).
- Une AV partielle (grade III) dans 2 cas (4,25%).

Le chorion était le plus souvent le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.

Les autres anomalies histologiques étaient représentées par :

- La présence d'*Helicobacter pylori* (HP) dans 5 cas.
- Une gastrite antrale chronique dans 3 cas
- Une gastrite fundique chronique dans 2 cas.
- Une duodénite subaigue dans un cas.
- Une pangastrite chronique à activité modérée dans un cas.
- La présence de Giardias dans un cas.

Tableau VII : Stades histologiques

Stade histologique	Nombre	Pourcentage
Total	38	80,85
subtotal	7	14,89
Partiel	2	4,25

III. Bilans complémentaires

1. Biologique

1-1. Les transaminases

Les transaminases ont été effectuées chez 33 patients. Elles étaient augmentées chez 5 patients, soit 15,15%.

1-2. La vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation a été effectuée chez 14 patients. Elle était accélérée chez 10, soit 71,42% et normale chez les 4 autres patients.

1-3. Immunoélectrophorèse des protides

Elle a été effectuée chez 4 patients et s'est révélée normale chez les 4 (pas de déficit en IgA).

2. Radiologique

2-1. Echographie abdominale

L'échographie abdominale a été réalisée chez 35 patients. Les résultats sont les suivant :

- Un foie d'allure stéatosique dans un cas (2,85%).
- Une cirrhose dans un cas (2,85%).
- Une distension grêlique dans un cas (2,85%).
- Un épanchement péritonéal dans un cas (2,85%).
- Une vésicule multi lithiasique dans un cas (2,85%).

Chez 30 de nos patients, l'échographie était normale, soit 85,71%.

Tableau IIX : Aspects échographiques

Aspect échographique	Nombre	Pourcentage
Normale	30	85,71
Stéatose hépatique	1	2,85
Cirrhose	1	2,85
Distension grêlique	1	2,85
Epanchement péritonéal	1	2,85
Vésicule biliaire multilithiasique	1	2,85

2-2. Transit du grêle

Le transit du grêle a été effectué chez 6 patients. Il a montré :

- Une jéjunation de l'iléon dans 2 cas, soit 33,33%.
- Un signe de moulage dans un cas, soit 16,66%.

Chez les 3 autres patients le transit du grêle était normal (50%).

IV. Pathologies associées

1. Atteintes dermatologiques

Un vitiligo était retrouvé dans 2 cas (4,25%).

2. Atteintes endocriniennes

- Un diabète insulino dépendant (DID) était retrouvé dans 4 cas (8,51%).
- Une maladie de basedow était retrouvée dans 2 cas (4,25%).

3. Atteintes hépatiques

Elles étaient représentées par :

- Une stéatose hépatique dans un cas (2,12%).
 - Une CBP dans un cas (2,12%).
 - L'association à un portage chronique du virus B dans un cas (2,12%) et du virus C dans un autre cas (2,12%).
-

4. Atteintes immunologiques

Un syndrome de Sjögren était retrouvé dans 2 cas (4,25%).

5. Atteintes digestives

- Une gastrite à HP était retrouvée dans 5 cas (10,63%).
- Une parasitose digestive (Giardias) était retrouvée dans un cas (2,12%).

6. Atteintes urologiques et gynécologiques

- Un myome utérin était retrouvé dans un cas (2,12%).
- Un adénome de prostate était retrouvé dans un cas (2,12%).

7. Atteintes infectieuses

Une tuberculeuse ganglionnaire était retrouvée dans un cas (2,12%).

Au total, l'association de la MC à des maladies auto-immunes (MAI) (DID, maladie de basedow, vitiligo, CBP et syndrome de Sjögren) était retrouvée dans 11 cas, soit 23,40%.

Tableau IX : les pathologies associées à la maladie cœliaque

Pathologies associées	Nombre	Pourcentage
Maladies auto-immunes	11	23,40
Gastrite a HP	5	10,63
Diabète insulino dépendant	4	8,51
Maladie de basedow	2	4,25
Vitiligo	2	4,25
Syndrome de Sjögren	2	4,25
Stéatose hépatique	1	2,12
Cirrhose biliaire primitive	1	2,12
Hépatite B	1	2,12
Hépatite C	1	2,12
Parasitose digestive	1	2,12
Myome utérin	1	2,12
Adénome de la prostate	1	2,12
Tuberculeuse ganglionnaire	1	2,12

Au total, le diagnostic de la MC a été porté chez nos malades sur :

- Les données cliniques et biologiques du syndrome de malabsorption.
- L'association à des MAI.
- Les données immunologiques (78,72%).
- L'AV à l'étude histologique.

V. Données thérapeutiques

1. Régime sans gluten

Le régime sans gluten (RSG) a été prescrit chez tous nos malades, une fois le diagnostic est retenu. Une liste rédigée des produits interdits leur était remise. Il leur a été expliqué qu'il s'agissait d'un traitement à vie et que tout écart même minime pourrait être néfaste pour leur santé (voir annexe II).

2. Traitement symptomatique

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

3. Autres traitements

Un traitement antiparasitaire a été prescrit au malade présentant une giardiase intestinale.

VI. Données évolutives

1. Evolution à court terme (1 à 2 mois)

L'évolution à court terme était marquée par :

- ✓ Une bonne évolution chez 39 patients, soit 82,97%.
- ✓ Une mauvaise évolution chez 4 patients (8,51%), jugée sur la persistance des signes cliniques constatés à l'admission. Cela était secondaire à une mauvaise observance.
- ✓ Une évolution imprécise dans 2 cas.
- ✓ 2 perdus de vue.

Chez les 39 patients présentant une bonne évolution, on a remarqué :

- Une normalisation du transit.
- Un gain pondéral.
- Une amélioration du syndrome anémique.
- Un arrêt des crises convulsives chez le patient présentant des crises convulsives d'origine carentielle (hypomagnésémie).
- Une régression des œdèmes chez l'un des 2 patients présentant des œdèmes des membres inférieurs.

2. Evolution à long terme

2-1. Evolution clinique

Chez les 45 malades restants on a remarqué :

- ✓ Une bonne évolution chez 27 de nos patients (60%) marquée surtout par une grossesse menée à terme chez une de nos 2 patientes stériles, un an et un mois après le début du RSG.
 - ✓ Une mauvaise évolution chez 8 de nos patients, secondaire surtout à une mauvaise observance ou à un écart de RSG.
 - ✓ Une évolution imprécise dans 4 cas.
 - ✓ 6 perdus de vue.
-

2-2. Evolution paraclinique

a- Sérologie

3 de nos patients, avaient bénéficié d'un bilan immunologique qui s'est révélé négatif, après 1 an en moyenne du RSG.

b- Histologie

17 de nos patients avaient bénéficié d'un contrôle histologique à un an en moyenne du RSG. Les résultats sont les suivants :

- 13 patients avaient une absence de l'AV.
- 4 patients avaient une amélioration histologique notable avec repousse villositaire, mais gardaient une AV partielle.

Au total :

- L'amélioration clinique sous RSG nous a permis de confirmer le diagnostic.
 - L'évolution était bonne chez la majorité de nos patients (82,97% à court terme et 60% à long terme).
 - La mauvaise évolution était secondaire à une mauvaise observance ou à un écart de RSG.
 - Sur un recul de 4 ans, aucune complication n'a été observée chez nos patients.
-



DISCUSSION

I. Rappel

1. Historique

La MC (nommée également entéropathie sensible au gluten et sprue non tropicale) a été décrite pour la première fois par Samuel Gee en 1888, quoiqu'une description similaire d'un syndrome chronique de malabsorption par Aratreus de Cappadocie (Turquie) remonte au deuxième siècle avant Jésus-Christ [7,8].

La cause de l'entéropathie au gluten était inexpliquée jusqu'à ce qu'un pédiatre hollandais, Willem K. Dicke, reconnaisse une association entre la consommation de pain et de céréales et des diarrhées récurrentes. Cette observation a été corroborée quand, durant la période de restriction alimentaire de la deuxième guerre mondiale, les symptômes des patients s'amélioraient une fois que le pain était remplacé par de la nourriture non conventionnelle non dérivée de grains; cette observation confirmait l'utilité des diètes empiriques utilisées antérieurement à base de fruits, pommes de terre, bananes, lait ou viandes [9,10].

Comme la symptomatologie récidivait lorsque le pain fut réintroduit après la guerre, Dick et Van de Kamer ont initié des expériences contrôlées, exposant des enfants atteints de la MC à des diètes prédéfinis et ont mesuré le poids des selles et dosé les graisses fécales, comme mesure de la malabsorption. Le blé, le seigle, l'orge et l'avoine (à un degré mineur) induisent un syndrome de malabsorption, qui peut être inversé après l'exclusion de la diète de ces produits céréaliers "toxiques" [11]. Peu de temps après ces observations, le gluten fut prouvé comme étant l'agent commun responsable de cette toxicité [12].

La lésion cœliaque au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954. Les premières descriptions sont celles de l'inflammation de la muqueuse, l'hyperplasie cryptique et l'atrophie villositaire [13].

Les lésions intestinales seront reconnues quelques années plus tard en particulier avec la première biopsie duodénale faite chez l'enfant en 1957 [14].

Avec le développement des biopsies par voie orale, il est devenu évident que l'entéropathie au gluten et la sprue non-tropicale de l'adulte étaient en fait la même pathologie [15].

2. Physiopathologie

La MC est une affection multifactorielle, dont l'étiopathogénie n'est pas encore clairement élucidée [6].

L'apparition des manifestations cliniques et histologiques est totalement tributaire de l'exposition orale au gluten, mais probablement influencée par des facteurs environnementaux additionnels. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés, comme l'indique la fréquence de la maladie chez les individus apparentés au premier degré (10%), et surtout le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes (70%) [6].

2-1. Fractions toxiques du gluten

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales [16].

Les protéines responsables d'intolérance au gluten du blé sont les prolamines, riches en proline et glutamine. Parmi les prolamines de blé, on distingue des protéines monomériques : les gliadines et les gluténines [16].

De manière équivalente aux prolamines du blé, les fractions prolamines du seigle et de l'orge (sécalines et hordéines) sont également toxiques dans les MC [16,17]. Le rôle toxique de l'avoine étant remis en cause ces dernières années [18].

La gliadine est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous-groupes (α , β , γ et ω). La gliadine A (région N-terminale de la fraction α) semble la molécule toxique responsable de la majorité des troubles observés au cours de la MC [19].

2-2. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont difficiles à identifier mais l'implication des gènes HLA de classe II est bien connue [20]. Plus de 90% des patients expriment une molécule HLA de classe II de type DQ2. Le groupe DQ8 est retrouvé dans les autres cas [18].

Il est possible que d'autres gènes des fonctions immunitaires, situés ou non dans la région HLA, soient impliqués dans la susceptibilité à la MC (Les gènes codant pour les molécules MIC, Le gène cytotoxique T lymphocyte associated-4 (CTLA-4) et autres) [20,6].

2-3. La réponse immunitaire au cours de la maladie cœliaque [21] (Figures : 4 et 5)

L'auto antigène de la MC est une transglutaminase tissulaire (tTG), enzyme assez ubiquitaire, notamment libérée par les macrophages et les entérocytes, et déjà connue pour avoir la gliadine parmi son petit nombre de substrats. C'est finalement aussi l'antigène reconnu par les AEM.

A la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez des sujets prédisposés, les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium entérocytaire par les espaces intercellulaires et atteindre le chorion muqueux. La gliadine y sera déamidée par la tTG sous épithéliale. Les complexes gliadine-tTG, fixés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs d'HLA-DQ2 (ou DQ8), seront ensuite présentées à des lymphocytes CD4⁺ spécifiques du chorion. Ceux-ci, qui expriment le récepteur cellulaire T (TcR) α/β vont :

- Induire une réponse en cytokines de type Th2 avec stimulation lymphocytaire B puis plasmocytaire, et conduire à la production d'AGA et d'ATG.
- Induire une réponse cytokinique de profil Th1 (Tumor Necrosis Factor (TNF) α , Interferon γ (IFN γ) notamment), activant des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) CD8⁺ cytotoxiques et recrutant d'autres cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages, monocytes) qui contribuent aux lésions entérocytaires.
- Stimuler les fibroblastes, amplifiant ainsi la production de la tTG (par augmentation de l'expression entérocytaire d'HLA-DR), et source d'une sécrétion de métalloprotéinases de types 1 et 3 provoquant des lésions muqueuses architecturales (AV et hypertrophie des cryptes).

Ainsi, seraient réunis tous les composants d'une MAI: le stimulus (la gliadine), la susceptibilité par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (DQ), et l'autoantigène (tTG), les peptides spécifiques de la gliadine α étant sélectivement reconnus par des CD4 autoréactifs du chorion et constituant le substrat de la tTG sous-épithéliale. La MAI serait bien sûr entretenue tant que le stimulus -l'apport de gliadine- n'est pas supprimé.

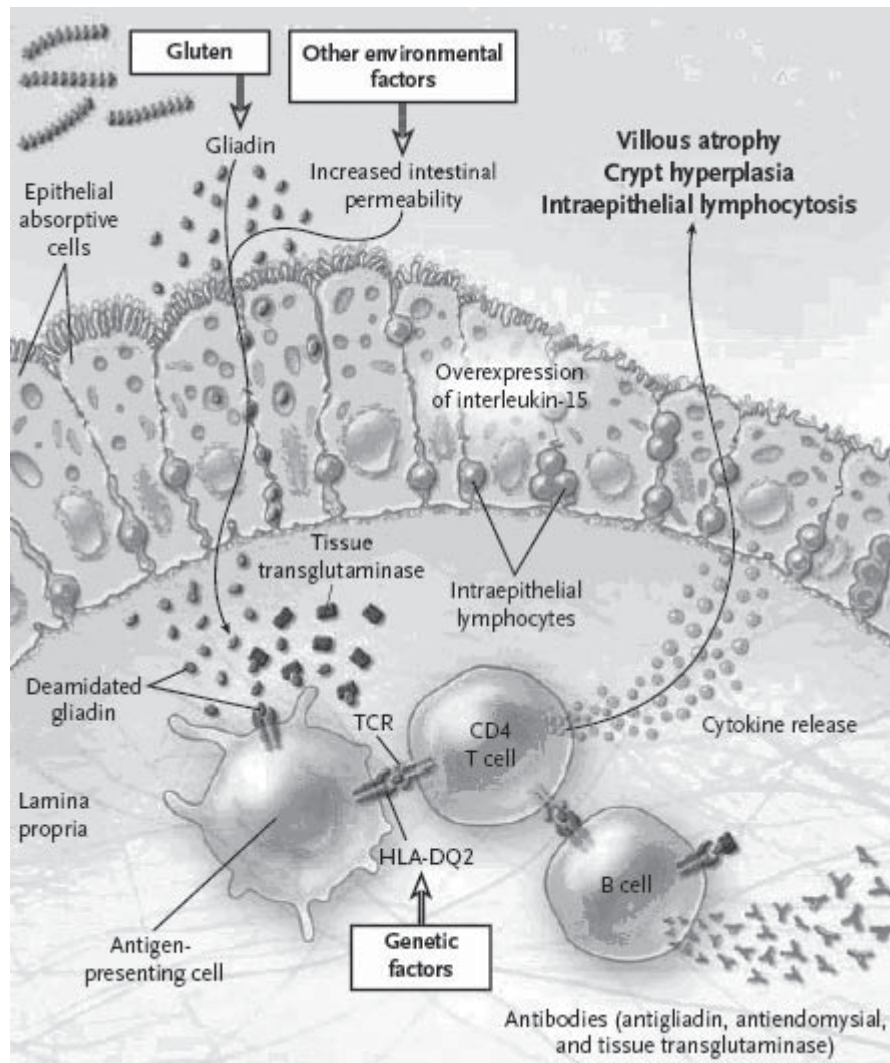
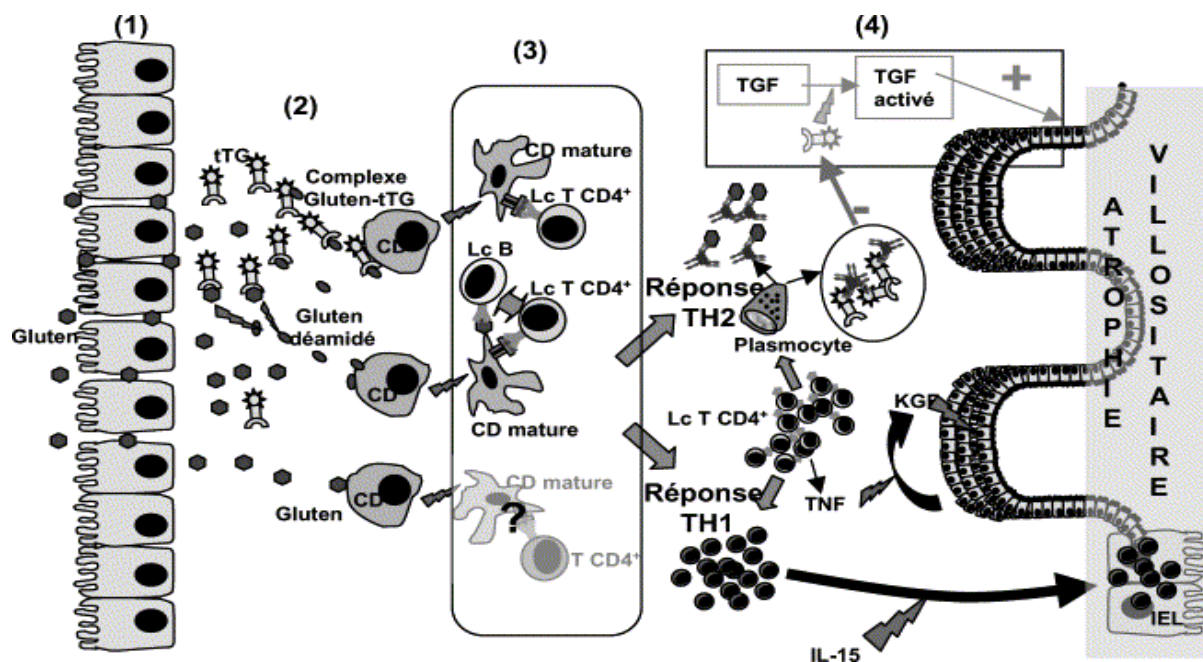


Figure n° 4 : Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques, et génétiques dans la maladie coeliaque [16]



(1) Le gluten traverse l'épithélium intestinal, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale, secondaire à un processus inflammatoire intercurrent.

(2) Les peptides du gluten sont déamidés par la tTG, produite constitutionnellement dans la matrice sous-épithéliale de la muqueuse, mais dont la production augmente en cas d'inflammation. La tTG peut également se coupler à des peptides de gliadine, déamidés ou non. Ces molécules sont apprêtées par les cellules présentatrices d'antigènes, en particulier les cellules dendritiques.

(3) Des peptides déamidés sont présentés au sein de molécules HLA DQ2 et/ou DQ8 aux lymphocytes T CD4+ spécifiques. L'activation de ces lymphocytes provoque une réponse mixte, TH1 et TH2.

(4) -La réponse TH1 (production d'IFNγ et TNFα par les lymphocytes T CD4+ de la lamina propria) aboutit à l'activation de lymphocytes T CD8+TCR αβ+, et de lymphocytes T CD3+CD4-CD8-TCR γδ+, interagissant avec les produits des gènes MICA et MICB dont l'expression est induite par l'inflammation. Ces lymphocytes activés seraient responsables de la destruction épithéliale au niveau des villosités, notamment en induisant, par les macrophages, la production de métalloprotéases.

-La réponse TH2 induit la production d'AGA et d'ATG d'isotype IgG et IgA. La tTG est indispensable à l'activation du Transforming growth factor b (TGFb), cytokine nécessaire à la différenciation de l'épithélium intestinal, et stimule la maturation de la matrice extracellulaire. Les ATG pourraient limiter l'action de la tTG, potentialisant ainsi l'AV.

Figure n° 5 : Réponse immunitaire et mécanismes aboutissant à la destruction tissulaire dans la maladie coeliaque (schéma physiopathologique établi d'après les données de la littérature)

II. Epidémiologie

1. Prévalence

La prévalence de la MC a été estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe et aux Etats-Unis avec une majorité de cas diagnostiqués à l'âge adulte [5].

Deux études séro-épidémiologiques récentes réalisées chez l'adulte en France ont confirmé ces données avec des prévalences de 1/388 (cohorte MONICA du NORD de la France) et 1/643 (cohorte SU.VI.MAX) [22].

Une étude récemment réalisée chez l'adulte en Tunisie (entre novembre 2002 et mars 2004), avait comme but d'évaluer la prévalence de la MCA chez des donneurs de sang présumés sains, a montré que celle-ci a été d'environ 1/700 [23].

Une étude marocaine réalisée à Rabat entre 2000 et 2007, incluant 22 malades cœliaques adultes a estimé la prévalence de la maladie à 32/1000 [24].

La discordance entre la fréquence élevée de la maladie et la rareté du diagnostic en pratique courante, s'explique en grande partie par l'existence de formes asymptomatiques, mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait [25].

2. Age

La moyenne d'âge lors du diagnostic de la MCA se situe entre 20 ans et 40 ans [26]. Les formes à révélation tardives (après 60 ans) sont en constante augmentation et représentent plus de 20% des cas diagnostiqués chez l'adulte [27,28,29].

Makharia et al [30] ont rapporté une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 28,7 ans. Une valeur proche a été rapportée par Benkirane [24] et qui était de 28 ans. Un âge plus élevé (41 ans) était retrouvé par Fernández et al [31].

Dans notre série, La moyenne d'âge était de 31,8 ans, ce qui rejoint l'étude de Akbar (31,3 ans) [32].

3. Délai de diagnostic

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

L'étude indienne, menée par Makharia et al [30] a noté un retard diagnostique de 2,5 ans. Green et al [34], par contre ont trouvé un retard plus considérable qui était de 11 ans de moyenne.

Dans notre série, le délai de diagnostic était de 3,6 ans en moyenne, résultat voisin à celui de Akbar (3,8 ans) [32]. Chez nos malades ce retard diagnostique pourrait être expliqué par les présentations atypiques, digestives ou extradigestives, mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait.

4. Sexe–Race

La MC est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme [27,28,35]. C'est une maladie qui affecte essentiellement les sujets de race blanche, elle est exceptionnelle chez les noires et les asiatiques [26].

Dans notre série, nous avons trouvé une prédominance féminine (63,82%) avec un sexe ratio de 1,7; ce qui concorde avec la majorité des études [24,31,34].

5. Répartition géographique

La répartition géographique de la MC recouvre les régions de culture de blé, la céréale la plus répandue dans le monde.

Atteignant prioritairement les individus d'origine européenne, la MC est également décrite en Amérique (Sud et Nord), en Australie, au Moyen–Orient, dans le sud de l'Asie et en Afrique du nord [36,37,38].

III. Etude clinique

1. Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques révélant la maladie ont changé de profil au cours de ces 20 dernières années [6]. Aujourd'hui [6], la forme classique de la MC, associant des signes cliniques et biologiques de malabsorption [39], n'est plus le motif principal de consultation [6]. Le tableau de malabsorption avec dénutrition est déjà un stade avancé de la maladie. Les signes digestifs sont le plus souvent discrets voire même absents. Des signes isolés de malabsorption peuvent être au premier plan et des présentations extradigestives de la maladie, atypiques, peuvent faire méconnaître le diagnostic pendant plusieurs années [6].

1-1. Circonstances de découverte classiques

Les signes classiques sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement et une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales. Les anomalies biologiques sont des signes indirects de malabsorption : anémie associée à une carence en fer, folates, vitamine B12, facteurs vitamino-K dépendants (II, VII et X), hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypomagnésémie et déficit en zinc [27].

1-2. Circonstances de découverte mineures ou extra-intestinales

La MC peut être révélée par des symptômes mineurs ou extra-intestinaux qui peuvent faire errer le diagnostic pendant plusieurs années :

- Augmentation inexpliquée des transaminases, voire une hépatopathie sévère inexpliquée [40,41].
 - Anémie par carence en fer, en folates ou en vitamine B12 isolée [27].
 - Aphthose buccale récidivante [27].
 - Symptômes évocateurs de troubles fonctionnels intestinaux [42].
 - Diarrhées aiguës [43].
-

D'autres manifestations, essentiellement extra-intestinales, sont également fréquemment révélatrices de la maladie [5] (60 % des cas [6]) :

- Dermate herpétiforme [27].
- Déminéralisation osseuse inexpliquée, arthralgies [27], ostéopénie [16].
- Troubles neurologiques (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carentielle, migraine ou ataxie) [27].
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique [27].
- Troubles de la reproduction (aménorrhée, infertilité, hypotrophie fœtale ou fausses couches à répétition) [27].
- Retard staturo-pondéral [16].
- Signes biologiques inexpliqués d'autoimmunité [16].
- Diabète [16].
- ...

1-3. Autres

La MCA peut être également révélée à l'occasion :

- D'une complication néoplasique, habituellement digestive (lymphome, adénocarcinome) [18].
- D'un dépistage chez les parents du premier degré de MC [16].
- D'antécédents de RSG dans l'enfance [16].

Dans notre série, les CDD classiques étaient largement prédominantes (78,72% des patients).

2. Signes clinique

2-1. Manifestations digestives

❖ Diarrhée chronique

C'est le mode de révélation le plus classique [43]. Elle peut avoir des aspects variés : continue ou intermittente, alternant alors avec des phases de transit normales voire de constipation [16].

La diarrhée peut être grasseuse notamment lors des atteintes étendues du grêle mais également d'allure hydrique parfois exacerbée par des troubles émotionnels et faisant porter, surtout s'il y a des douleurs abdominales, le diagnostic d'intestin irritable [16].

Dans notre série, la diarrhée chronique était le principal signe digestif (78,72%).

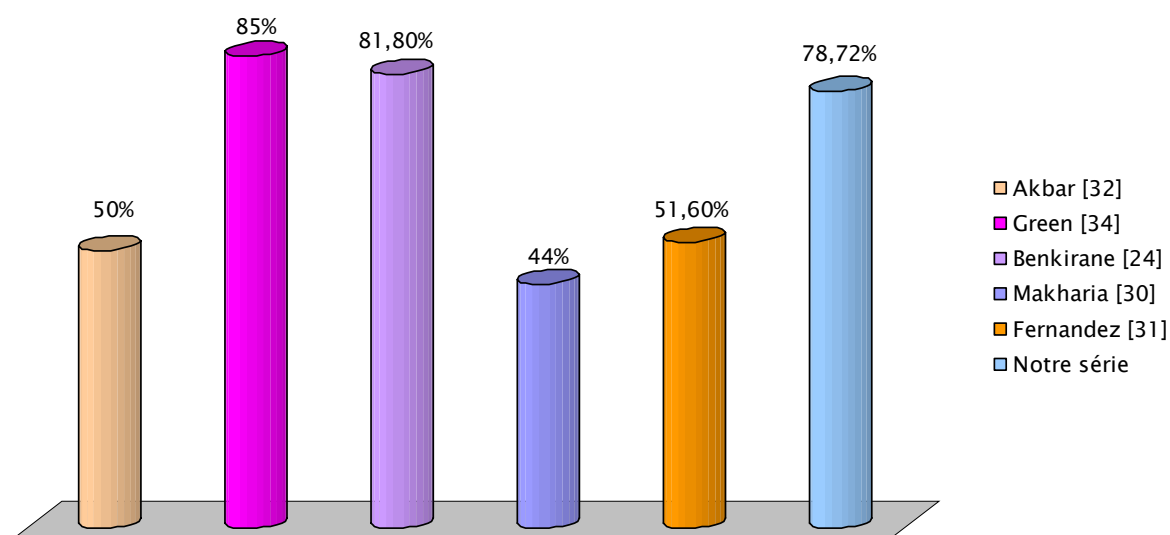


Figure n° 6 : Fréquence de la diarrhée chronique de notre série comparée à celle retrouvée dans des séries récentes

❖ Douleurs abdominales

Elles sont généralement diffuses et modérées [25]. Les douleurs abdominales sévères sont rares et doivent faire rechercher une complication, en particulier une jéjunite ulcérée et ou un lymphome intestinal [25]. Toutefois certaines maladies non compliquées donnent de fortes douleurs qui cèdent au RSG [16].

❖ Ballonnement abdominal

Le météorisme abdominal est lié à la distension gazeuse du colon par le métabolisme bactérien des hydrates de carbone non absorbé par le grêle et s'accompagne d'une flatulence malodorante.

C'est un symptôme fréquent et peut conduire au diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux [25].

❖ **Alternance diarrhée constipation ou constipation isolée**

La MC peut se présenter par une alternance diarrhée-constipation ou par une constipation isolée pouvant mimer un tableau de colopathie fonctionnelle [6].

❖ **Nausées, vomissements [19]**

Des plaintes de nausées et de vomissements sont possibles au cours de la MC.

❖ **Troubles fonctionnels intestinaux** (douleurs abdominales, ballonnements abdominaux et troubles de transit)

La recherche d'une MC est souhaitable chez les malades ayant a priori une pathologie intestinale fonctionnelle, car une authentique MC est diagnostiquée chez près de 5% d'entre eux [22].

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

Signes digestifs	Etude de Akbar [32]	Etude de Benkirane [24]	Notre étude
Diarrhée	50	81,8	78,72
Douleurs abdominales	56,3	81,8	76,59
Distension abdominale	6 ,3	18,1	42,55
Constipation	6 ,3	9	6,38

2-2. Manifestations extradigestives

Les formes à présentation extradigestive sont de plus en plus fréquemment observées. Les signes digestifs sont absents ou au deuxième plan [25].

La physiopathogénie de ces atteintes extra-intestinales n'est pas parfaitement élucidée. Elle pourrait être liée aux carences d'absorption et à des mécanismes auto-immuns [44].

❖ **Amaigrissement, asthénie**

L'amaigrissement est habituel [25], il est secondaire à un déficit nutritionnel [18], son importance dépend de l'ampleur respective de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatrice [25]. Mais Il n'est pas rare de trouver une surcharge pondérale chez les

malades coeliaques (environ 30% des patients nouvellement diagnostiqués aux États-Unis ont une surcharge pondérale [39]).

L'asthénie est due également à un déficit nutritionnel.

❖ **Atteintes ostéoarticulaires**

Ces manifestations ostéoarticulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire et se présentent sous la forme de lombalgies généralement anciennes. L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou d'oligoarthrites séronégatives [6].

❖ **Syndrome anémique**

Se manifeste cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et palpitation, secondaire à une anémie par carence martiale ou mégalo-blastique par malabsorption en folates et/ou en vitamine B12 [6].

❖ **Oedemes**

Témoignant d'une hypo protéinémie et hypo albuminémie [45].

❖ **Retard staturo pondéral**

Ce symptôme se voit surtout chez les malades coeliaques adultes ayant des symptômes digestifs à l'enfance [46].

❖ **Tétanie et crampes musculaires**

Ils sont secondaires à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie [44].

❖ **Signes cutanéomuqueux**

Ils sont représentés par l'alopecie secondaire à une carence en fer, l'aphtose buccale récidivante, le purpura et par l'hippocratisme digital [44].

❖ **Troubles génitaux**

À type de spanioménorrhée voir d'aménorrhée, ménopause précoce, infertilité [16] et fausse couches [44] chez les femmes, impuissance, diminution de l'activité sexuelle, stérilité ou oligo voir azoospermie chez les hommes [16].

❖ **Troubles neurologiques**

À type de syndrome de fatigue chronique, ataxie cérébelleuse, épilepsie, démence, myoclonies, myopathie, myélopathies, neuropathies périphériques et de leucoencéphalopathies multifocales progressives [18,47,48,49].

❖ **Signes hémorragiques**

À type d'hémorragies gynécologiques, plus rarement des hématomes. Ces signes sont secondaires à une hypoprothrombinémie par carence d'absorption de la vitamine K [18].

❖ **Troubles psychiatriques**

À type d'irritabilité, d'anxiété, de syndrome dépressif [49] et de troubles psychotiques schizophréniques [50].

Tableau XI : Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque [44]

Manifestations	Signes cliniques
Cutanéo-muqueuses	-Alopécie -Apthose buccale récidivante -Purpura -Hippocratisme digital
Génitales	-Aménorrhée primaire ou secondaire -Puberté tardive -Ménopause précoce -infertilité -Fausses couches
Neuromusculaires	-Crampes, tétanie -Atrophie musculaire -Ataxie -Atteintes périphériques -Epilepsie, calcifications cérébrales
Ostéo-articulaires	-Douleurs osseuses -Fracture spontanée -Arthrite

Tableau XII : Fréquence (%) des principales manifestations extradigestives de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature

Signes extradigestifs	Stevens 1980	Cooke 1984	Dawson 1985	Corroza et al 1991	Akbar 2001	Benkirane 2007	Notre étude
	n=144 [51]	n=171 [51]	n=168 [51]	n=226 [51]	n=16 [32]	n=22 [24]	n=47
Amaigrissement	62	41	62	70	68,8	86,3	76,59
Asthénie	70	61	79	73	43,8	86,3	72,34
Douleurs osseuse	–	13	8	27	31	9	29,78
Syndrome anémique	–	–	–	–	–	81,18	27,65
Aménorrhée	–	–	–	–	–	22,7	16,66
Fausse couche	–	–	–	–	–	11,7	13,33
Retard statural	–	19	–	6	12,5	27,2	6,38
Crise de tétanie	50	–	4	20	–	–	4,25
œdèmes	32	5	10	27	–	13,6	4,25
Aphthose buccale	61	–	28	12	–	–	4,25
Irrégularité du cycle menstruel	–	30	–	23	–	–	3,33

Dans notre série, les signes extra-digestifs étaient rattachés dans la majorité des cas à un syndrome de malabsorption et étaient largement dominés par l'amaigrissement et l'asthénie (76,59% et 72,34% respectivement).

Les autres manifestations extradigestives étaient représentées par :

- Les douleurs ostéo-articulaires dans 29,78% des cas, fréquence voisine de celle des autres études [Akbar et Corroza].
- Le syndrome anémique dans 27,65% des cas.
- Les troubles de reproduction, à type d'aménorrhée (16,66%), de fausses couches (13,33%), de stérilité primaire (9,52%) et d'irrégularité du cycle menstruel (3,33%).

Dans l'étude de Faiza Qari [52] qui inclu 16 malades coeliaques adultes, la stérilité a été retrouvée dans 6,2% des cas.

Dans une étude finlandaise incluant 98 femmes ayant une infertilité de cause inexplicée, la prévalence de la MC confirmée sérologiquement et histologiquement, était de 4,6% [53].

➤ Le retard statural dans 6,38%, qui s'explique chez nos malades par l'évolution, depuis l'enfance, des troubles digestifs et du syndrome de malabsorption. En effet nous trois malades avec retard statural présentaient des symptômes digestifs remontant depuis l'enfance, à type d'une association diarrhée chronique et douleurs abdominales chez 2 patients et de douleurs abdominales isolées chez le troisième.

➤ Les œdèmes des membres inférieurs dans 4,25%. Ces œdèmes sont dus chez nos deux patients à l'hypoprotidémie secondaire à la malabsorption.

➤ Les crises de tétanie dans 4,25%, qui peuvent être expliquées par une hypocalcémie, retrouvée dans le bilan biologique de nos 2 patients.

➤ Les troubles neurologiques, à type de crises convulsives (2,12%) récurrentes, expliquées par une hypomagnésémie secondaire à la malabsorption.

➤ Les troubles cutané-muqueux (12,76%) qui ont été rattachés au syndrome carenciel dans certains cas. Ils étaient représentés par :

✓ Une alopécie chez 2 patients (4,25%), et une chute massive de cheveux chez 1 patient (2,12%). Ces manifestations peuvent être expliquées par l'anémie ferriprive présente chez les 3 patients.

✓ Une perlèche (2,12%), qui entre dans le cadre du syndrome anémique, et une aphtose buccale (4,25%).

✓ Des taches dépigmentées blanchâtres dans 4,25% des cas, en rapport avec un vitiligo.

IV. Etude paraclinique

1. Bilan de diagnostic

1-1. Etude immunologique

Les tests sérologiques ont été intégrés parmi les nouveaux critères diagnostiques de la MC proposés par l'European Society of Pediatric Gastroenterology, Hépatology, and Nutrition en 1990 [54]. Ils ont trois rôles principaux dans la pratique clinique :

✓ Le dépistage : identifier les individus nécessitant une biopsie intestinale pour le diagnostic de la MC.

✓ Le diagnostic de la MC.

✓ ET la surveillance des malades coéliquas sous RSG.

Il s'agit essentiellement [6] :

✓ Des AGA d'isotype IgG et IgA.

✓ Des AEM, particulièrement d'isotype IgA.

✓ Et plus récemment, des ATG d'isotype IgA.

a- Les anticorps antiréticuline

Les anticorps antiréticuline ont été décrits en 1971 [36]. Ils sont recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de tissus hépatiques murins [55].

Leur spécificité est excellente, mais leur sensibilité est médiocre [55]. Actuellement ils sont abandonnés car leur performance diagnostique est inférieure à celle des autres tests [36].

b- Les anticorps antigliadine d'isotype IgG et IgA

Les dosages des AGA d'isotype IgG et IgA sont très largement utilisés dans l'exploration de la MC depuis 20 ans environ [6]. Ils sont détectés par une technique ELISA [16].

Globalement, le dosage des AGA de type IgA manque de sensibilité et de spécificité, alors que la recherche des AGA de type IgG pêche surtout par manque de spécificité [56]. Toutefois, l'utilisation de ces derniers anticorps (AGA de type IgG) serait intéressante chez les patients présentant un déficit en IgA [57,58].

c- Les anticorps anti-endomysium

Les AEM ont été décrits pour la première fois en 1983 [59]. Ils sont détectés par IFI sur coupe d'œsophage de singe, dans son tiers inférieur [60].

Compte tenu du coût du substrat, et dans le but de sauvegarder les espèces animales, des techniques sur coupe de cordon ombilical humain ont été développées [60].

Le principal antigène reconnu par les AEM est la tTG [61].

La recherche des AEM d'isotype IgA, constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC. Ce marqueur présente également une bonne sensibilité [58].

Certaines circonstances remettraient toutefois en cause la sensibilité de ce test :

-
- L'AV subtotale, condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient des AEM à taux significatif [62].
 - Les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6% respectivement) [63].
 - Les lésions histologiques d'intensité faible à modérée [64].

Très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des AEM d'isotype IgG. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA [61].

d- Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire

La tTG est l'auto-antigène contre lequel réagissent les ATG, ces derniers sont dosés par ELISA [16].

La première génération permettant de doser les ATG d'isotype IgA [6], relativement imparfaite, recourait à une tTG de cobaye; les tests actuels dosent spécifiquement et séparément les IgA et IgG reconnaissant une tTG humaine purifiée ou recombinante [36].

Très peu d'études rapportent les performances des ATG d'isotype IgG; Il semble que ces tests pêchent actuellement par manque de sensibilité [65].

Il faut noter que :

- Quelque soit l'anticorps recherché, la détermination de sa classe IgA améliore la spécificité des tests [16], sauf en cas de déficit humoral en IgA qui impose la recherche d'anticorps de classe IgG [19].
 - Bien qu'ils facilitent considérablement le diagnostic de la MCA, les tests sérologiques laissent subsister certaines difficultés [36].
 - Seule la recherche des AEM et des ATG a sa place dans le diagnostic de la MC. S'ils reviennent positifs ils permettent de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle [66].
-

Tableau XIII : Sensibilité et spécificité des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque

[67]

Marqueurs sérologiques	Sensibilité%	Spécificité%
AGA IgA	55-100	82-100
AGA IgG	57-78	71-87
AEM IgA	86-100	98-100
ATG IgA	77-100	91-100

Dans notre série, les valeurs retrouvées sont relativement proche de celles de Riestra et al [68] (Tableau XIV).

Tableau XIV : bilan immunologique dans notre étude et dans l'étude de Riestra

Auto anticorps	Etude de Riestra et al n=22 ¹ [68]	Notre étude n=47 ²
AGA IgA	13 (86,7%)	28 (96,55%)
AGA IgG	–	30 (96,77%)
AEM IgA	17 (89,5%)	25 (96,15%)
ATG	8 (88,9%)	21 (100%)

¹ : Les AGA gA sont recherché chez 15 patients, les AEM IgA chez 19 et les ATG chez 9.

² : Les AGA gA était recherché chez 29 patients, les AGA IgG chez 31, les AEM IgA chez 26 et les ATG chez 21.

1-2. Etude endoscopique (Fibroscopie œsogastroduodénale)

Les signes endoscopiques évocateurs d'AV sont par ordre de fréquence décroissante [19] :

- Une diminution du plissement valvulaire (79%).
- Un aspect en mosaïque (41%) (Photo 1), qui est mieux apprécié par coloration au bleu de méthylène (photo 2).
- Un aspect en écaille (35%).
- Un aspect en fond d'œil avec trop bonne visibilité des vaisseaux sanguins (15%).

Un aspect de muqueuse nodulaire a été également décrit au cours de la MC [69].

Un aspect endoscopique normal (photo 3) est observé dans 1/3 des cas et ne doit pas faire récuser la pratique de biopsies [26].

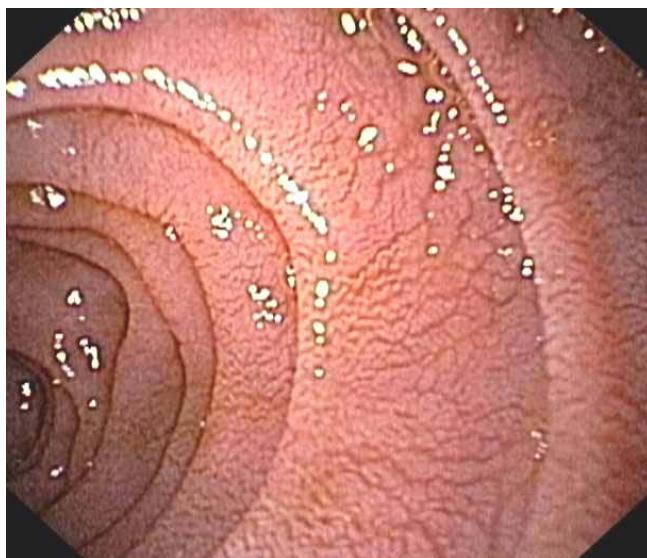


Photo 1: Aspect en mosaïque

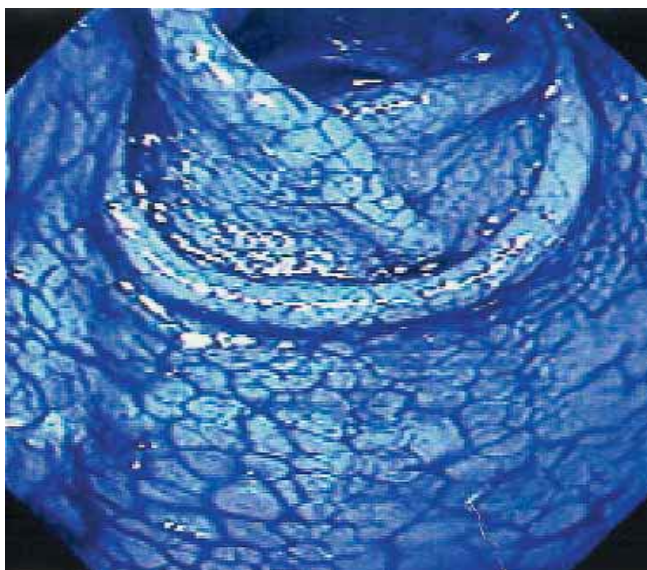


Photo 2 : Aspect en mosaïque après coloration par le bleu de méthylène [69]

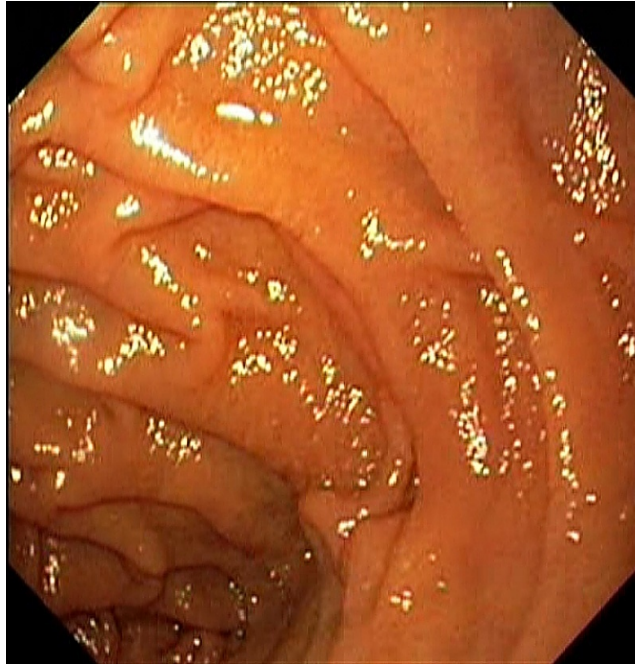


Photo 3 : Muqueuse duodénale d'aspect normal.

Dans notre série tous les aspects endoscopiques évocateurs de l'AV décrits par la littérature étaient retrouvés :

- L'aspect endoscopique le plus observé était la raréfaction des plis duodénaux (23,40%).
- L'aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale était retrouvé dans 6,38% des cas.
- L'aspect en écaille était retrouvé chez un seul patient (2,12%).
- L'aspect nodulaire était retrouvé dans 2,12% des cas.

Chez 30 de nos patients (63,82%), l'aspect de la muqueuse duodénale était normal. Ce résultat ne modifiant en rien la suspicion de la MC, puisque tous ces patients ont eu une biopsie positive confirmant l'AV.

1-3. Etude histologique

Les biopsies duodénales per-endoscopiques avant RSG sont nécessaires au diagnostic [16]. Il est recommandé d'effectuer des prélèvements nombreux, six en moyenne, au niveau du deuxième duodénum sous papillaire, ou mieux, répartis sur le deuxième et troisième voire le quatrième duodénum [16]. C'est au niveau de l'angle de Treitz que les biopsies duodénales ont le meilleur rendement [25]. La MC touche d'abord le duodénum puis s'étend progressivement vers l'aval [25].

L'étude histologique au cours de la MCA est d'un grand intérêt; elle permet d'une part de poser le diagnostic d'une AV qui est un critère majeur au cours de la maladie et de suivre l'évolution sous traitement d'une autre part.

Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent [70] (Photo 4) :

- Une AV.
- Une augmentation du nombre des LIE.
- Une hyperplasie des cryptes.
- Une augmentation de la densité cellulaire du chorion.

a- Evaluation de l'atrophie villositaire

La quantification de l'AV est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature, celles de Marche [71] et Matuchansky [72] sont voisines et comportent 5 degrés (Tableau XV).

Tableau XV : Classification des atrophies villositaires selon Marche et Matuchansky

Grade	Histologie	Hauteur V µm	Rapport C/V
I	Muqueuse normale	350-500	< 0,27
II	Atrophie modérée	300-350	0,27
III	Atrophie partielle	150-300	$1 > C/V > 0,27$
IV	Atrophie subtotale	50-150	> 1
V	Atrophie totale	< 50	

b- Autres critères histologiques

❖ Augmentation des LIE

Le deuxième critère histologique majeur dans la MC active est l'augmentation constante du nombre des LIE, variant de 40 à 150 pour 100 cellules épithéliales [70].

❖ Hyperplasie des cryptes

À ces deux critères majeurs (AV et augmentation des LIE), s'associe l'hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses. La densité cellulaire du chorion est augmentée, polymorphe, comportant essentiellement des plasmocytes, des lymphocytes, et

des polynucléaires éosinophiles; des polynucléaires neutrophiles peuvent être observés [70] (Photo 5).

❖ *Epaississement de la membrane basale sous épithéliale*

La membrane basale sous-épithéliale peut être épaissie réalisant, si elle mesure plus de 10 μm , un aspect de sprue collagène. Cette dernière a été mise en évidence dans 36% des cas d'une série de MCA et sa fréquence serait associée à une longue durée d'évolution de la maladie [70].

Dans de rares cas, notamment chez l'adulte jeune, l'AV peut être partielle voire absente. Une augmentation notable des LIE, même sans AV, doit faire évoquer et rechercher une MC [70].



Photo 4 : Biopsie duodénale anormale avec atrophie villositaire, hyperplasie des cryptes et infiltration lymphocytaire intraépithéliale [73]

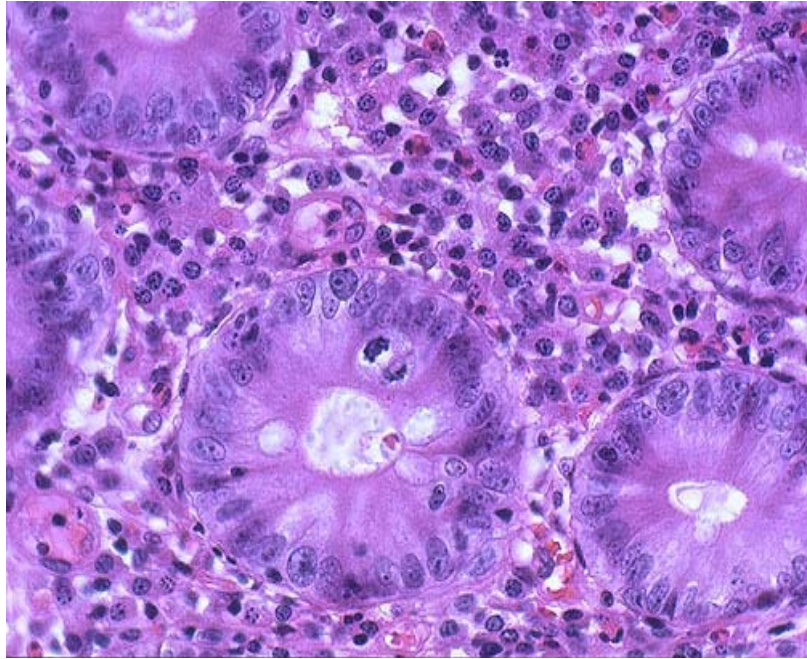


Photo 5 : Inflammation chronique de la muqueuse intestinale, diminution des cryptes, augmentation de l'activité mitotique, diminution de la bordure en brosse et infiltration par les lymphocytes et cellules plasmatiques (cellules-B sensibles au gluten) [74]



Photo 6 : Biopsie duodénale normale [73]

Dans notre série, l'AV était présente à des grades différents selon les patients; elle était grade V dans 80,85% des cas, grade IV dans 14,89% et grade III dans 4,25% des cas. Le chorion était le siège d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphoplasmocytaire.

2. Bilans complémentaires

D'autres bilans sont demandés afin de rechercher un syndrome de malabsorption, une MAI associée ou une complication : hémogramme avec dosage du fer sérique, dosage sérique des folates et de la vitamine B12, calcémie, électrophorèse des protéines sériques, immunoélectrophorèse (pour rechercher un déficit en IgA), transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie, ostéodensitométrie osseuse ...

Le D-xylose, le dosage des graisses fécales et le test de schilling sont rarement nécessaires [26].

2-1. Bilan de malabsorption

a- Numération formule sanguine

Elle permet de rechercher :

- Une anémie

Il s'agit le plus souvent d'une anémie par carence en fer, mais elle peut être discrètement macrocytaire par carence en acide folique ou normocytaire par combinaison des deux mécanismes [18].

Makharia et al [30], ont estimé la prévalence de l'anémie au cours de la MCA à 95% à partir d'une cohorte de 45 malades coeliaques adultes.

Dans notre série, 70% des malades avaient une anémie.

- Une leucopénie, une neutropénie

L'atteinte de la lignée blanche est possible au cours de la MC. La leucopénie et la neutropénie, peuvent être d'origine auto-immune ou secondaire à un déficit en acide folique ou en vitamine B12 ou en cuivre [75].

- Et une thrombopénie

L'existence d'une thrombopénie guérissant sous RSG a été signalée au cours de la MC [18].

b- Dosage de la vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est commun dans la MC, il devrait être évoqué chez les malades cœliaques présentant des anomalies hématologiques et neurologiques [75].

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

Nous rapportons dans notre série 26,31% de cas de déficit en vit B12.

c- Dosage de l'acide folique

Le déficit en acide folique est responsable d'une anémie macrocytaire mégaloblastique. Un déficit sévère, peut être responsable d'une diminution des leucocytes et des plaquettes voir même une pancytopenie sévère [75].

L'étude espagnole menée par Fernández et al [31], a trouvé une prévalence d'hypofolatémie de 41,7%.

Nous rapportons dans notre série 26,31% des cas d'hypofolatémie.

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

- Hypoprotéinémie : Dans notre série, 63,88% malades avaient une hypoprotéinémie. Cette prévalence était de 25% dans la série de Fernández et al [31].
 - Hypocalcémie : Nous rapportons dans notre série 51,61% des cas d'hypocalcémie, ce qui rejoint les résultats de Mediouni et al (52,5%) [76].
 - Carence en facteurs vitamino K dépendants [75], et diminution de taux de prothrombine [18].
 - Hypoalbuminémie, déficit en magnésium, déficit en zinc, déficit en vit D.
 - ...
-

Tableau XVI : Fréquence (%) de certaines anomalies biologiques de notre étude comparée à celle de l'étude de Rabat

Anomalie biologique	Etude de Rabat [24]	Notre étude
Anémie	86,3	70
Hypoprotidémie	22,7	63,88
Hypocalcémie	54,5	51,61
hypoalbuminémie	59	46,15
Hypocholesterolémie	45,4	40
hypergammaglobulinémie	50	15,38
Taux de prothrombine bas	40,9	6,66

2-2. Recherche de complications

a- Transit du grêle, entéroscanner, entéroscopie

Leur pratique est justifiée en cas de suspicion de complication grave de la MC, comme le lymphome intestinal ou encore la sprue réfractaire [77].

b- Ostéodensitométrie osseuse

Tout patient atteint de MC devrait bénéficier de la recherche d'une ostéopénie par la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse [44], afin de prévenir les complications fracturaires [76].

L'étude tunisienne menée par Mediouni et al [76] a étudié le profil densitométrique chez 40 malades coeliaques adultes. Elle a trouvé que L'ostéodensitométrie était basse chez 67,5% malades, avec une ostéoporose dans 32,5% des cas et une ostéopénie dans 35% des cas. Ces résultats montrent l'intérêt de la pratique de l'ostéodensitométrie dans la prise en charge de la MC.

V. Formes cliniques

1. Formes silencieuses

L'utilisation des marqueurs sérologiques a permis d'identifier des formes silencieuses de MC jusqu'alors méconnues. Elles se définissent comme des maladies cliniquement asymptomatiques malgré une AV totale ou subtotale sur les biopsies duodénales [6].

Ces formes silencieuses ont été mises en évidence chez des sujets dits à risque de MCA, notamment les parents du premier degré de malades cœliaques, les diabétiques insulino-dépendants et les sujets suivis pour une thyroïdite d'Hashimoto. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la maladie et doivent donc bénéficier d'un RSG souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques [6].

2. Formes latentes

Leur définition reste controversée. Pour Ferguson et al, les « cœliaques latents » sont des sujets asymptomatiques ayant des anticorps circulants associés à la MC, présentant une hyper lymphocytose intra épithéliale sur les biopsies duodénales, et qui pourraient développer une authentique MC lors de l'exposition prolongée au gluten [78].

L'évolution de ces formes latentes est incertaine et l'introduction d'un RSG chez ces sujets reste discutée. En pratique, certains auteurs proposent une surveillance endoscopique régulière tous les deux à trois ans [6].

Ces formes cliniques posent essentiellement des problèmes de décisions thérapeutiques : faut-il imposer les contraintes d'un régime très sévère chez des sujets absolument asymptomatiques pour un bénéfice ultérieur probable? [18].

Dans notre série, aucun cas de maladie silencieuse ou latente n'a été retrouvé.

VI. Pathologies associées

Les affections décrites en association avec les MC sont nombreuses. Pour cinq d'entre elles, l'association a été significativement démontrée : DID, thyroïdite avec dysthyroïdie, déficit sélectif en IgA, dermatite herpétiforme et CBP [16].

Les MAI surviennent dix fois plus souvent en cas de MC [28]. L'association entre ces deux, peut être expliquée par un bagage génétique commun, en particulier le HLA et par une similitude des mécanismes immunitaires [79].

Certains auteurs, ont démontré que la survenue des MAI est d'autant plus fréquente que la durée de l'exposition au gluten a été longue [80], d'autres par contre, ont conclu dans leurs études que la durée d'exposition au gluten, ne semble pas augmenter les risques

de survenue de ces MAI [81,82]. Par ailleurs, le rôle préventif du RSG n'est pas bien démontré [82].

Le dépistage des pathologies associées à la MC paraît essentiel devant chaque cas de MC nouvellement diagnostiqué [83].

Dans l'étude réalisée en Italie par Sategna et al [82], les MAI étaient retrouvées dans 30% des cas.

Dans notre série, 23,40% des malades présentaient une MAI.

1. Dermatite herpétiforme

La dermatite herpétiforme est considérée comme une manifestation cutanée de la réaction au gluten, chez les patients souffrant de MC. Elle est caractérisée par des poussées de vésicules ou de petites bulles intensément prurigineuses, souvent groupées en bouquet [84] (photo 7). L'éruption est symétrique et prédomine sur les faces d'extension des membres et les fesses [85].

Les lésions vésiculobulleuses et prurigineuses caractéristiques de la maladie, répondent favorablement au RSG [6].

Les biopsies cutanées montrent des décollements sous épidermiques et des microabcès des papilles, constitués d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les jonctions dermoépidermiques des zones de peau saine sont le siège de dépôts d'IgA [6].

La MC est présente chez 70 à 100% des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Ces sujets à risque de MC devront bénéficier d'un dépistage sérologique systématique. A l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques [6] (3 à 5% [85]).

Dans l'étude saoudienne, menée par Qari et al [52], 6,2% des malades coeliaques adultes avaient une dermatite herpétiforme.

L'étude espagnole [31], a estimé la prévalence de la dermatite herpétiforme en association avec la MCA à 9,7%. Le même résultat a été retrouvé par l'étude américaine (9,8%) [34].

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



Photo 7 : Dermatite herpétiforme : éruption vésiculobulleuse groupée en « bouquets» des genoux [85]

2. Diabète insulino dépendant de type 1

La prévalence du DID est significativement plus élevée au cours de la MCA. Des études récentes faite chez des malades coeliaques adultes, ont trouvé une prévalence qui varie ente 2,2% et 18,51% [30,34,52,82].

Compte tenu du caractère parfois asymptomatique de la MC, un dépistage systématique, par le dosage des ATG de type IgA, doit être proposé chez les patients diabétiques de type 1 [86].

Chez les sujets cumulant les deux affections, une prise en charge précoce par un régime dépourvu de gluten améliore l'état général, réduit le risque de complications à long terme, non seulement de la MC, mais peut être également des complications du diabète grâce à une meilleure équilibration métabolique [86].

L'étude de Rabat [24], a trouvé un seul cas de DID de type 1, associé à la MCA.

Nous rapportons dans notre série, 4 cas (8,51%) de DID.

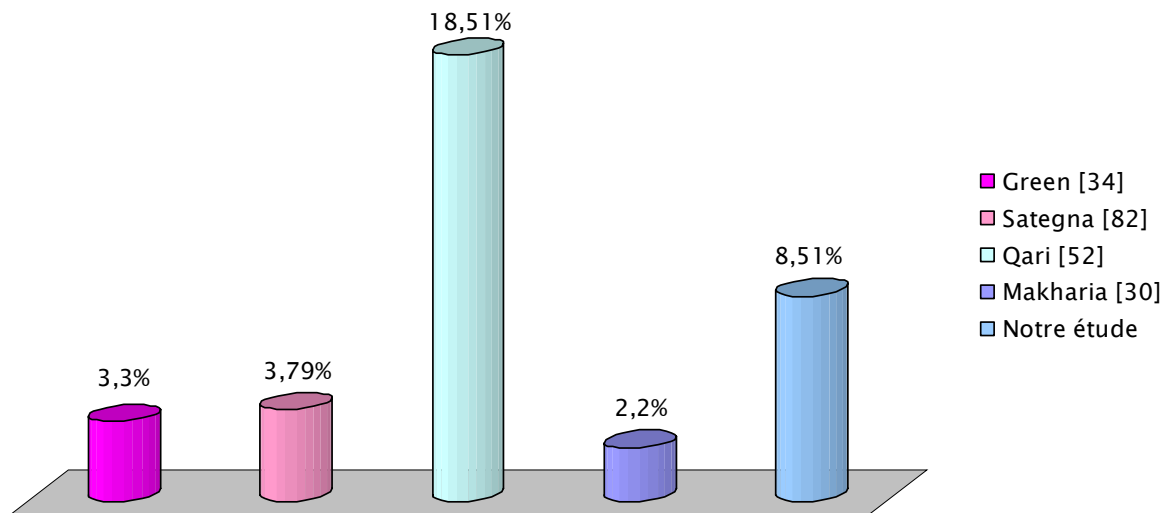


Figure n° 7 : Fréquence de diabète insulino-dépendant de type 1 de notre série comparée à celle retrouvée dans la littérature

3. Thyroïdites auto-immunes

La prévalence des dysfonctionnements thyroïdiens a été rapportée élevée chez les malades coeliaques [87].

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

Dans l'étude saoudienne [52], la thyroïdite d'Hashimoto a été retrouvée dans 12,5%. Inversement, dans une étude menée par Volta et al [89], la prévalence de la MC chez des patients atteints d'une thyroïdite d'Hashimoto était de 3,2%.

Dans une étude tunisienne portant sur 161 patients atteints de la maladie de Basedow, la prévalence de la MC prouvée histologiquement était de 1,86% [90].

Dans notre série, la maladie de Basedow a été retrouvée dans 4,25% des cas.

4. Déficit en IgA

La prévalence de déficit en IgA chez les patients atteints de MC est 10 à 15 fois plus élevée que dans la population générale, avec une fréquence approximative de 2% à 3% [91].

L'existence d'un déficit en IgA en association avec la MC est à l'origine de faux séronégatifs, vu que les méthodes sérologiques de diagnostic de la MC utilisent surtout des anticorps de type IgA [91]. Certains auteurs recommandent donc l'utilisation des isotypes IgG des AEM, AGA et ATG [91], d'autres, optent pour l'utilisation des AEM de type IgG devant leur sensibilité et spécificité supérieures [57,92].

Dans notre série, aucun cas de déficit sélectif en IgA n'a été observé chez les patients qui ont bénéficié d'un bilan dans ce sens.

5. Pathologies hépato biliaire

L'atteinte hépatique lors de la MC est essentiellement représentée par des anomalies non spécifiques des tests biologiques hépatiques. Cependant, la MC peut s'associer à des atteintes hépatiques plus spécifiques comme la CBP, la cholangite sclérosante primitive ou l'hépatite auto-immune [93].

Dans l'étude de Bardella et al [94], 9,3% des sujets ayant une élévation inexplicquée des transaminases avaient une MC prouvée histologiquement. Le mécanisme de cette augmentation des transaminases est mal connu. Il a été suggéré que l'augmentation de la perméabilité intestinale à la phase active de la maladie permettrait le passage de toxines ou d'antigènes dans le système porte et induirait une cytolysse [93].

Sur un suivi médian de 7 ans, Kingham et Parker ont trouvé que 3% des malades atteints de MC développaient une CBP [95].

Fine et al [96], ont rapporté une prévalence de 1,2% de MC dans une population de malades infectés par le virus de l'hépatite C, ce qui semble établir un lien épidémiologique entre les deux affections et pourrait légitimer le dépistage de la MC dans cette population. Ces mêmes auteurs émettent l'hypothèse originale qu'une maladie inflammatoire extra-intestinale, comme l'hépatite C, pourrait engendrer une intolérance au gluten et le développement d'une MC, en réveillant des mécanismes immunitaires pathogènes latents

chez des individus génétiquement prédisposés. Certains auteurs ont suggéré que l'interféron alpha institué pour le traitement de l'hépatite chronique virale C pourrait également favoriser le développement d'une MC [97]; cela semble théoriquement possible puisque l'interféron peut aggraver une MAI préexistante ou engendrer une pathologie auto-immune [93].

L'étude de Rabat [24], a noté 9% d'hépatite auto-immune.

Dans notre série, nous rapportons :

- Une cytolyse inexpliquée dans un cas.
- Une CBP dans 2,12% des cas.
- Une hépatite C dans 2,12%.
- Une stéatose hépatique dans 2,12%.

6. Autres associations

D'autres pathologies ont été observées en association avec la MC (Tableau XVII).

Tableau XVII : Autres pathologies associées à la maladie coeliaque [83,98,99,100]

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">-Lupus érythémateux systémique.-Dermatomyosite.-Maladie de Sjögren.-Polyarthrite rhumatoïde.-Néphropathie à IgA.-Sarcoïdose.-Maladie d'Addison.-Vascularite.-Polymyosite.-Myasthénie.-Maladies inflammatoires intestinales (Crhon).-Vitiligo.-... |
|---|

Makharia et al [30], ont trouvé dans leur série 2,2% de vitiligo, de néphropathie à IgA et de syndrome de Plummer Vinson.

Dans l'étude américaine menée par Green et al [34], 2% des patients avaient un syndrome de Sjögren.

Nous rapportons dans notre série :

- 2 cas (4,25%) de syndrome de Sjögren.
- 2 cas (4,25%) de vitiligo.

VII. Diagnostic positif

Le diagnostic de la MC repose sur quatre critères : sérologie, histologie, efficacité du RSG et typage HLA II [44].

1. La sérologie

Il est actuellement recommandé de rechercher les ATG et AEM seuls ou conjointement dans le bilan d'une MC. Le recours aux AGA reste préconisé en cas de déficit en IgA (2% à 3% des cœliaques) et chez les patients de moins de 18 ans [44].

En termes de diagnostic, les ATG et AEM peuvent être utilisés en cas de suspicion de MC devant un tableau atypique. Le résultat positif conduit alors à pratiquer des biopsies intestinales. Inversement, en cas de découverte d'une AV sur des biopsies intestinales, le résultat positif donne un quasi diagnostic de certitude de MC. Un test sérologique positif ne dispense pas de biopsies duodénales avant d'instaurer un RSG du fait de la possibilité rare de faux positifs [44].

2. L'histologie

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence d'une AV, le plus souvent totale ou subtotale, associée à une augmentation des LIE et d'une hyperplasie des cryptes sur les biopsies duodénales obtenues lors d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale [101].

3. Efficacité du régime sans gluten

L'amélioration clinique sous RSG permet de confirmer le diagnostic [54].

4. Le typage HLA

La réalisation du typage HLA II permet de conforter le diagnostic en cas de positivité DQ2 et/ou DQ8 [44].

Dans notre série, le diagnostic de la MC a été posé sur :

- Les données cliniques et biologiques du syndrome de malabsorption.
- La positivité des AGA et/ou AEM et/ou ATG chez certains de nos patients (37 cas soit 78,72%).
- L'AV à l'étude histologique.
- Et sur l'évolution favorable clinique, biologique et histologique sous RSG.

VIII. Diagnostics différentiels

1. Maladie des chaînes alpha

Il s'agit d'une prolifération diffuse du système lymphoïde B responsable d'une synthèse d'IgA dans le tube digestif. Elle est caractérisée par la synthèse monoclonale d'une chaîne lourde alpha anormale (délétion d'une partie de la région variable), non sécrétée [70].

Elle atteint des enfants et adultes jeunes (10 à 32 ans), ayant un terrain particulier (HLA-AW19, A9 et B12), vivant au Moyen-Orient et dans le bassin méditerranéen. Sa fréquence augmente cependant en Amérique du Sud, au Nigéria et dans certains pays plus développés. Cette entité serait due à une stimulation antigénique infectieuse excessive du tube digestif chez des sujets porteurs d'un déficit immunitaire induit par la malnutrition. L'atteinte de l'intestin grêle est variable, impliquant toujours le duodénum et le jéjunum [70].

Le tableau clinique est en règle celui d'une diarrhée chronique avec malabsorption et entéropathie exsudative, avec survenue tardive possible de masses abdominales et de signes obstructifs [102]. Histologiquement, trois stades sont décrits avec un degré variable de l'AV [70].

2. Causes inflammatoires et infectieuses

2-1. La sprue tropicale

La sprue tropicale est une affection intestinale touchant l'intestin grêle, à l'origine d'un syndrome de malabsorption. Elle survient en région tropicale mais aussi au retour de la zone d'endémie [103].

La physiopathologie, imprécise, ferait intervenir des facteurs épidémiologiques environnementaux et infectieux. Il s'agirait d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle consécutive à une infection digestive aiguë suivie d'un ralentissement du transit majorant cette pullulation, à l'origine de lésions muqueuses digestives [103].

La sprue tropicale se présente cliniquement comme une diarrhée chronique avec perte de poids, puis des signes de malabsorption, biologiquement par une carence en folates et plus tardivement en vitamine B12 avec anémie mégalo-blastique. Histologiquement, on retrouve dans la sprue tropicale une AV ainsi qu'un infiltrat inflammatoire de la lamina propria et de l'épithélium [103].

2-2. La maladie de Whipple

La maladie de Whipple est une affection bactérienne chronique multisystémique, affectant préférentiellement les individus caucasiens de sexe masculin. La bactérie en cause est un actinomycète dénommé *Tropheryma whipplei*, dont le caractère pathogène chez un individu semble lié à la présence d'un déficit de l'immunité cellulaire [104].

C'est une infection grave caractérisée par de la fièvre, des douleurs abdominales, des diarrhées, une perte de poids ainsi que des troubles rhumatologiques et neurologiques [105].

La maladie atteint le jéjunum et l'iléon, épargnant souvent le duodénum. Seules les atteintes sévères provoquent une véritable AV [70].

2-3. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique pouvant toucher tout le tube digestif, dont le diagnostic repose sur un faisceau d'argument clinique, radiologique, endoscopique et histologique.

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

Histologiquement, l'intensité des lésions est variable; la muqueuse peut être subnormale ou siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe avec ou sans granulome. Une AV de degré variable est rare; il s'y associe un œdème et un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire comportant quelques plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles [70].

2-4. Causes infectieuses

Le contexte clinique (voyage, déficit immunitaire...) est indispensable à l'orientation diagnostique [70].

Ces affections surviennent à un stade avancé d'immunodépression et sont rarement associées à une AV. Les examens bactériologiques, parasitologiques et virologiques, de même que l'examen histologique, apportent le plus souvent une preuve formelle en mettant en évidence l'agent pathogène [70].

De nombreux agents pathogènes peuvent entraîner une AV de degré variable, le plus souvent corrélée au degré d'infestation. Citons [70] :

- La giardia.
- La cryptosporidiose intestinale.
- La coccidiose.
- la schistosomiase.
- la strongyloïdose.
- la microsporidiose.

3. Causes dysimmunitaires

3-1. Entéropathie auto-immune

Les diarrhées auto-immunes touchent essentiellement l'enfant, mais peuvent s'observer également chez l'adulte. Elles sont définies comme des diarrhées graves rebelles

en l'absence de déficit immunitaire connu, associées à un syndrome dysimmunitaire se manifestant par la présence d'autoanticorps [70].

Les autoanticorps anti-entérocytes sont mis en évidence en IFI sur coupe d'intestin grêle normal. Ils sont dirigés contre le cytoplasme et/ou la bordure en brosse; leur rôle est mal connu [70].

L'AV est le plus souvent sévère. Les lésions épithéliales sont essentiellement visibles au niveau des cryptes, associant une nécrose cellulaire isolée (apoptose) et des abcès cryptiques. L'épithélium de surface présente un aspect normal sans augmentation des LIE. L'infiltrat du chorion est net, parfois très intense, constitué de lymphocytes T essentiellement CD4+, de plasmocytes et de macrophages [70].

3-2. Déficits immunitaires [70]

- Déficit sélectif en IgA.
- Déficits immunitaires communs variables.

4. Atrophie villositaire iléale primitive

L'AV iléale primitive est caractérisée par une diarrhée sécrétoire sévère avec épisodes d'hypokaliémie et signes de malabsorption iléale. Sa pathogénie est inconnue, peut être dysimmunitaire. L'examen histologique permet de mettre en évidence une AV iléale subtotale à totale, sans AV proximale. Les LIE sont normaux ou peu augmentés. Il s'y associe souvent une colite lymphocytaire et rarement une colite collagène. Le chorion est inflammatoire, comportant essentiellement des plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles [70].

IX. Complications

Il s'agit essentiellement de lésions malignes [106,107].

1. Complications malignes

La prévalence des lésions malignes au cours de la MCA non traitée est d'environ 10%. La mortalité d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale [107].

Les critères associés à ce sur risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption [107].

Le lymphome malin non hodgkinien de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue mais il existe d'autres néoplasies viscérales associées à la MCA [108].

1-1. Le lymphome malin non hodgkinien

Sa prévalence au cours de la MCA est multipliée par 40 à 100 par rapport à la population générale et sa survenue est significativement associée à la non observance du RSG [108].

Il s'agit dans 90% des cas d'un lymphome de type T dérivant des LIE. Ces lymphomes, de haut grade de malignité, sont peu chimio sensibles. Les cellules lymphomateuses sont CD3+, CD7+, CD45+, et n'expriment ni la molécule CD4, ni la molécule CD8. Leur localisation préférentielle est l'intestin grêle proximal au niveau du jéjunum et de la première anse, mais ils peuvent également toucher l'estomac (10%) et le côlon (10%) [6].

En général, le diagnostic de MC précède celui de lymphome, mais peut être simultané voire même postérieur. Lorsque la MC est connue, le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien devra être évoqué devant la persistance ou la recrudescence des symptômes digestifs et une altération de l'état général malgré un RSG bien suivi, un syndrome occlusif ou la découverte d'adénopathies abdominales. Lorsque le diagnostic de lymphome précède celui de MCA, les signes révélateurs peuvent être une occlusion, une perforation intestinale ou la découverte d'une masse abdominale. Un RSG strictement suivi réduit significativement le risque de lymphome malin non hodgkinien au bout de dix ans [6].

1-2. Autres néoplasie

Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et de l'oesophage, les adénocarcinomes du grêle, du sein, et du testicule sont plus fréquents au cours de la MCA [6].

L'étude de Rabat [24] a trouvé un cas de carcinome épidermoïde de l'oesophage.

Dans l'étude de Akbar [32], le lymphome gastro-intestinale a été retrouvé dans 6,5% des cas.

Green et al [34] ont trouvé dans leur étude, 0,2% des cas d'adénocarcinome de l'intestin grêle diagnostiqués simultanément à la MC, et 0,4% des cas de lymphome non hodgkinien diagnostiqués à posteriori.

2. Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique

L'hyposplénisme est défini comme l'ensemble des anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate. Il se traduit par des corps de Howell-Jolly, une acanthocytose et des plaquettes géantes sur le frottis sanguin. Ces anomalies sont présentes dans 30% des cas de MCA. Inversement, elles doivent faire rechercher une MC lorsqu'elles sont observées sur un frottis sanguin. La cavitation de ganglions mésentérique représente une complication rare de la MCA [109].

Une étude publiée en 2000 [110], a rapporté le cas d'une MCA compliquée de cavitation ganglionnaire mésentérique et d'hyposplénisme. La mise en route d'un RSG a permis une amélioration spectaculaire et durable de l'état clinique de la maladie et la régression quasi complète des anomalies radiologiques (Figures : 8 et 9).



Figure n° 8 : Tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste : nodules kystiques du mésentère (têtes de flèches) correspondant à des excavations ganglionnaires [110]

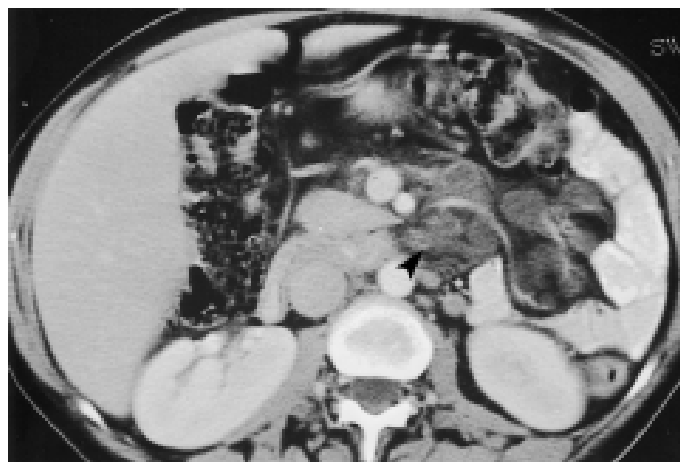


Figure n° 9 : Contrôle après 1 mois de régime sans gluten : très nette régression en nombre et en taille des nodules (tête de flèche), qui sont d'ailleurs moins kystiques [110]

3. Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

Segmentaires ou étendues, elles sont une cause de résistance au RSG et peuvent évoluer vers la sténose ou la perforation. Leur traitement associe une corticothérapie et une nutrition parentérale totale et nécessite parfois le recours à la chirurgie [6].

4. Complications carentielles

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui doit être systématiquement dépistée au moment du diagnostic, d'autant plus que ce dernier est fait à un âge avancé laissant supposer que la MC a évolué à bas bruit pendant plusieurs années [6].

Mediouni et al [76] ont trouvé 35% des cas d'ostéopénie dans leur étude qui a identifiée le profit densitométrique chez 40 malades coeliaques adultes.

5. La sprue réfractaire

La sprue réfractaire est une AV d'aspect histologique similaire à celui d'une MC, mais résistante à un RSG. Dans la majorité des cas, cette AV est caractérisée par une prolifération monoclonale de petits LIE et constituerait une forme de passage (et pourrait s'apparenter à un lymphome de bas grade intra-épithélial) entre MC et lymphome invasif [111].

Son diagnostic est possible par une étude du phénotype des LIE (expression de CD3 intracellulaire, sans expression des autres marqueurs T habituels comme CD8, CD4 ou TCR) et une étude moléculaire (réarrangement monoclonal du gène du TCR). Son pronostic est péjoratif et son traitement n'est pas codifié [111].

6. Autres

Une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse chronique et une sprue collagène sont également des complications possibles de la MC [16].

Une étude menée par Christine Helmer et Christophe Cellier [112] a relevé le cas d'une sprue réfractaire et d'une jéjunite ulcérée compliquant une MC chez une femme de 44 ans.

Dans notre série, aucune complication n'a été retrouvée.

X. Traitement et évolution

1. Prise en charge initiale

La prise en charge initiale de la MC comprend [113] :

- la réalisation d'un bilan clinique et biologique complet à la recherche de signes de malabsorption et de MAI associées.
- l'instauration d'un RSG.
- la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la MC et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.
- l'instauration d'un suivi régulier à long terme.
- Et l'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.

Il convient de souligner que le point le plus important de la prise en charge des patients cœliaques est de savoir maintenir leur détermination à suivre parfaitement le RSG qui, en attendant des nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement en développement, est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la MC [113].

2. Moyen

2-1. Régime sans gluten (Tableau XIIX)

L'exclusion complète et définitive du gluten est la base du traitement de la MCA. Le principe du RSG repose sur la suppression de tous les aliments contenant les trois céréales toxiques (blé, seigle, orge) [16]. Ces céréales sont substituées par d'autres céréales en particulier le riz et le maïs [16]. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée [44].

a- Objectifs du régime sans gluten

L'objectif du RSG chez l'adulte atteint de MC est double [21] :

- Corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie.
 - Diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui de Lymphome malin de l'intestin grêle.
-

b- Mise en œuvre et conduite du régime

En théorie le RSG paraît simple, mais en pratique son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades et, pour ce qui est de sa surveillance, pour les diététiciennes et les médecins. Le gluten de blé est, en effet, présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires; leur suppression rend difficile le suivi du régime, notamment par la perte de convivialité, voire l'exclusion sociale que ces règles diététiques peuvent entraîner, mais aussi par le surcoût des produits de substitution [19].

Si la présence de gluten est connue comme évidente dans des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux composés issus de l'industrie agro-alimentaire (en particulier les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses sauces) peuvent aussi en contenir : des composants leur sont souvent ajoutés pour des raisons de texture ou de stabilité, sans que la présence de gluten n'y soit nécessairement signalée [19].

Le malade atteint de MC doit apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter ou suspecter des traces de gluten, tout comme le médecin doit les reconnaître dans les excipients des médicaments qu'il prescrit. L'apparition de nouveaux modes de préparation alimentaire, en particulier en matière d'additifs, rend encore plus difficile le suivi du RSG [19].

Ces difficultés démontrent la nécessité d'information et d'éducation des malades adultes et de leur famille, non seulement sur le régime lui même, mais aussi sur les risques néoplasiques au long cours d'un régime non ou mal suivi [19].

Le médecin se doit de convaincre et de motiver les cœliaques adultes sur la rigueur et le caractère définitif du RSG, y compris lorsque et après qu'ils sont devenus cliniquement asymptomatiques [21].

L'adhésion aux associations de malades avec MC mérite d'être encouragée, à la fois pour leur permettre de mieux connaître la maladie et pour leur faciliter le suivi du régime (notamment grâce à la mise à jour régulière de la liste des produits autorisés et interdits, incluant les médicaments) [19].

L'association marocaine des intolérants au gluten a pour but de faire connaître la MC aussi bien dans le milieu médical que dans la population en général, d'assister et d'aider les

intolérants au gluten à suivre scrupuleusement le RSG, de créer un espace d'accueil et d'échange entre les malades cœliaques, de communiquer avec les opérateurs médicaux et paramédicaux pour une bonne prise en charge médicale des malades cœliaques, de collaborer avec les industriels agroalimentaires pour fabriquer et distribuer des produits alimentaires sans gluten et de coordonner avec des associations et des organismes ayant les mêmes objectifs pour venir en aide aux malades coeliaques [114].

Tableau XIX : Aliment autorisés et interdits chez les malades cœliaques [115]

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	–Entier, demi-écrémé, écrémé, –Liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT –Lait de chèvre et brebis –Lait fermenté nature	–Laits parfumés*
Dérivés du lait	–Yaourts, suisses, fromages blancs natures et aromatisés. –Formages : pâte molle, pâte cuite, fermentés	–Yaourts aux fruits* –Fromage à tartiner* –Fromage à moisissures* –Fromages panés –Desserts frais lactés* –Desserts lactés à base de céréales et de muesli
Viandes	–Fraîches – Surgelées au naturel –Conserves au naturel	–Cuisinées du traiteur, surgelées ou en conserve* –Steak haché* –Quenelles
Charcuteries	–Jambon blanc, cru, bacon, jambonneau non pané. –Poitrine salée, fumée ou non –Lardons –Epaule cuite –Faites maison sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcutière du commerce –Industrielles : rillettes, confit de foie gras ou naturel	–Jambonneau pané* –Pâtés et galantines* –Chorizo, cervelas ,salami* –Farce charcutière* –Boudin noir et blanc* –Purée et mousse de foie gras* –Saucisson, saucisses séchées* –Pâté en croute, friand, quiche, bouchée à la reine –Autres charcuteries*
Produits de la mer	–Poissons frais, salés, fumés –Tous les poissons surgelés au naturel –Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc –Crustacés, mollusques, tous les œufs de poisson	–Poissons panés, fumés et panés – Quenelles –Bouchés, crêpes, quiche aux fruits de mer –Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)* –Beurre de poisson et de crustacés, tarama*
Œufs	–Tous autorisés	–Omelette du commerce

Aliments	Autorisés	Interdits
Féculents, Farineux, céréales	–Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide –Fécule de pomme de terre –Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz – Légume secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs –Soja et farine de soja –Châtaignes et leur farines (pures) –Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains –Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison –Millet et dérivés : semoule –Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca –Sorgho –Arrow root –Ignose –Patate douce –Topinambour –Fruits à pain –Quinoa –Extrait malt –Amidon extrait d'une céréale autorisé	–Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelées*, pommes dauphines, pommes noisettes*, frites*, ragoût et gratin de pomme de terre –Autres préparations à base de pomme de terre* (traiteur, surgelées ou en conserve), chips*, purée en flacons*. – Blé et ses dérivés: farine, froment, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, au noix, au chocolat, viennois ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, triscottes, cracottes, jaccotes, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure, pain azyne –Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt. –Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices, crack– pain. –Avoine et ses dérivés : farine bouillie et toute autre préparation - Galettes du commerce et des crêperies à base de blé, riz*, millet et sarrasin. –Céréales soufflées*. –Epeautre, Kamut, Triticale. –Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée.

Aliments	Autorisés	Interdits
Légumes et fruits	-Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel	-Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés* -Potage et soupe en sachet ou en boîte*
Fruits frais Fruits oléagineux	-Tous autorisés frais, en conserve, confits -Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel -Olives	-Figues sèches en vrac*
Matières grasses	-Beurre, margarine, végétaline, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oie	Matières grasses allégées*
Produits sucrés	-Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide - Miel, confiture et gelées, pur fruit, pur sucre - Pâtes de fruits -Cacao pur	-Sucre glace*, sucre vanillé* -Crème de marrons* -Dragées -Nougats -Poudres instantanées pour petit déjeuner* -Pâte d'amande*, chewing-gum* -Autres chocolats et friandises*
Desserts	-Sorbets de fruits	-Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte -Dessert glacé* -Préparations industrielles en poudre pour dessert lacté* (crème, flan, entremets) -Entremets en boîte*
Amuse gueule pour apéritif	-Fruits oléagineux, olives, pistaches, amandes cacahuètes	-Biscuits salés* -Autres spécialités* -Fromages fondus*

Aliments	Autorisés	Interdits
Boissons	–Eau du robinet – Eaux minérales ou de source – Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola –Vins, alcool (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)	–Bière –Panaché –Poudres pour boissons*
Divers	–Fines herbes – Épices pures sans mélange – Cornichons – Levure du boulanger – Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café–chicorée	–Condiments et sauces* – Moutarde* – Levure chimique* –Épices en poudre – Hosties – Médicaments*

Les aliments marqués par * sont en général interdits sauf exceptions.

2-2. Traitement symptomatique

Une supplémentation vitaminique en fer, en folates, en calcium et en vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale du traitement [44].

3. Surveillance et suivi du RSG

La fréquence des visites de suivi ne fait pas l'objet d'un consensus mais il est recommandé de proposer la première visite 2 à 3 mois après l'instauration du RSG, et le premier bilan (biologique et histologique) d'évaluation de la réponse au traitement, 1 an après l'introduction du régime [113].

Le contrôle de la régression des lésions histologiques est important car il s'agit d'un élément rassurant pour le malade et le médecin et motivant pour la bonne observance du régime [77].

Un contrôle de la reminéralisation osseuse par ostéodensitométrie après plus d'un an de RSG est souhaitable s'il existait une ostéopénie sévère lors du diagnostic [44].

En cas de bonne réponse au traitement (absence de symptômes, de signes biologiques de malabsorption et d'AV) constatée à l'issue de ce bilan, un contrôle annuel sérologique et biologique (sans endoscopie) peut être proposé pendant 5 ans et ensuite de manière plus espacée [113].

En cas de mauvaise réponse (présence de symptômes, de signes de malabsorption et d'atrophie), dans un premier temps, une enquête alimentaire approfondie spécialisée à la recherche d'une mauvaise observance du RSG, la cause la plus fréquente de la non réponse au traitement, devrait être réalisée. Une fois la mauvaise observance du régime écartée, un bilan approfondi à la recherche d'autres causes d'AV, des maladies associées ou d'éventuelles complications malignes (sprue réfractaire, lymphome intestinal) de la MC devrait être réalisé [113].

Une étude publiée en 2009 [116], a trouvé qu'aucun des tests non invasifs; test de perméabilité intestinale et tests sérologiques (AGA-IgG, AGA-IgA, EMA) ne peuvent substituer la biopsie intestinale au cours du suivi pour détecter les dommages muqueuses sévères.

4. Evolution

4-1. Evolution favorable

L'évolution de la MCA sous un RSG strictement suivi et régulièrement vérifié est, par définition, bonne, la réponse clinique précédant la correction des anomalies biologiques et histologiques [19].

a- La clinique

Chez l'adulte avec MC, la réponse clinique est souvent très vite dessinée en quelques jours à quelques semaines [19]. Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption et l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), de l'anémie et d'autres signes [44].

b- La biologie

La réponse biologique incluant la négativation des AEM ou ATG s'apprécie à 6 mois ou à 1 an [19]. Les AGA de type IgA disparaissent généralement en trois à six mois sous régime approprié, alors que les IgG persisteraient plus longtemps (plusieurs mois) même si le RSG est bien suivi [6].

La négativation des anticorps sériques ne permet pas d'exclure de façon formelle des écarts minimes et ne dispense pas d'une enquête diététique approfondie [77].

c- L'histologie

Sous un RSG strictement suivi, Les lésions épithéliales se réparent en quelques jours, parallèlement aux lésions inflammatoires de la lamina propria; l'hyperlymphocytose intra-épithéliale de type CD8 TcR α/β régresse, alors que celle de type CD8 TcR γ/δ persiste. L'AV se répare de bas en haut en 6 mois à 1 an [19].

4-2. Evolution défavorable : Résistance au régime sans gluten

a- La résistance vraie ou sprue réfractaire

Est définie par l'absence de réponse clinique et histologique, après respectivement 6 et 12 mois, à un RSG dit strict, dont la parfaite observance pourrait être régulièrement vérifiée par un diététicien. Primaire (initiale) ou plus souvent secondaire, la résistance vraie au RSG ne concerne que 5 à 8% des cas de MCA [19].

Si le RSG est effectivement strict, les causes de résistance peuvent être [19] :

- La constitution d'une sprue collagène, et/ou d'ulcérations du grêle.
- Des lésions histologiques très sévères avec atrophie irréversible des cryptes.
- Un lymphome malin ou un adénocarcinome du grêle.

Une résistance purement clinique, sous forme d'une diarrhée chronique réfractaire à un RSG strict, peut relever d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une malabsorption du lactose ou du fructose, ou d'une cause connexe telle qu'une colite microscopique ou un syndrome du côlon irritable [19].

b- La sprue pseudo-réfractaire

Souvent secondaire après une réponse initiale parfois spectaculaire au RSG, est induite par des écarts, quelquefois involontaires mais plus souvent inavoués. Pendant toute

une longue première phase de réversibilité complète, la sprue pseudo-réfractaire n'a pas les critères immunohistochimiques de la sprue réfractaire vraie; par contre, avec la pérennisation des écarts, elle peut évoluer vers une vraie sprue réfractaire avec ses mêmes critères immunohistochimiques (présence d'un contingent fonctionnellement anormal de cellules T intra-épithéliales), ses complications (lymphome T avéré, jéjunolite ulcéreuse, sprue collagène, cavitation ganglionnaire mésentérique) et son issue souvent fatale [19].

La figure n° 10 résume, chez l'adulte, les différentes modalités évolutives d'un tableau clinique et histologique de la MCA, après institution d'un RSG [19].

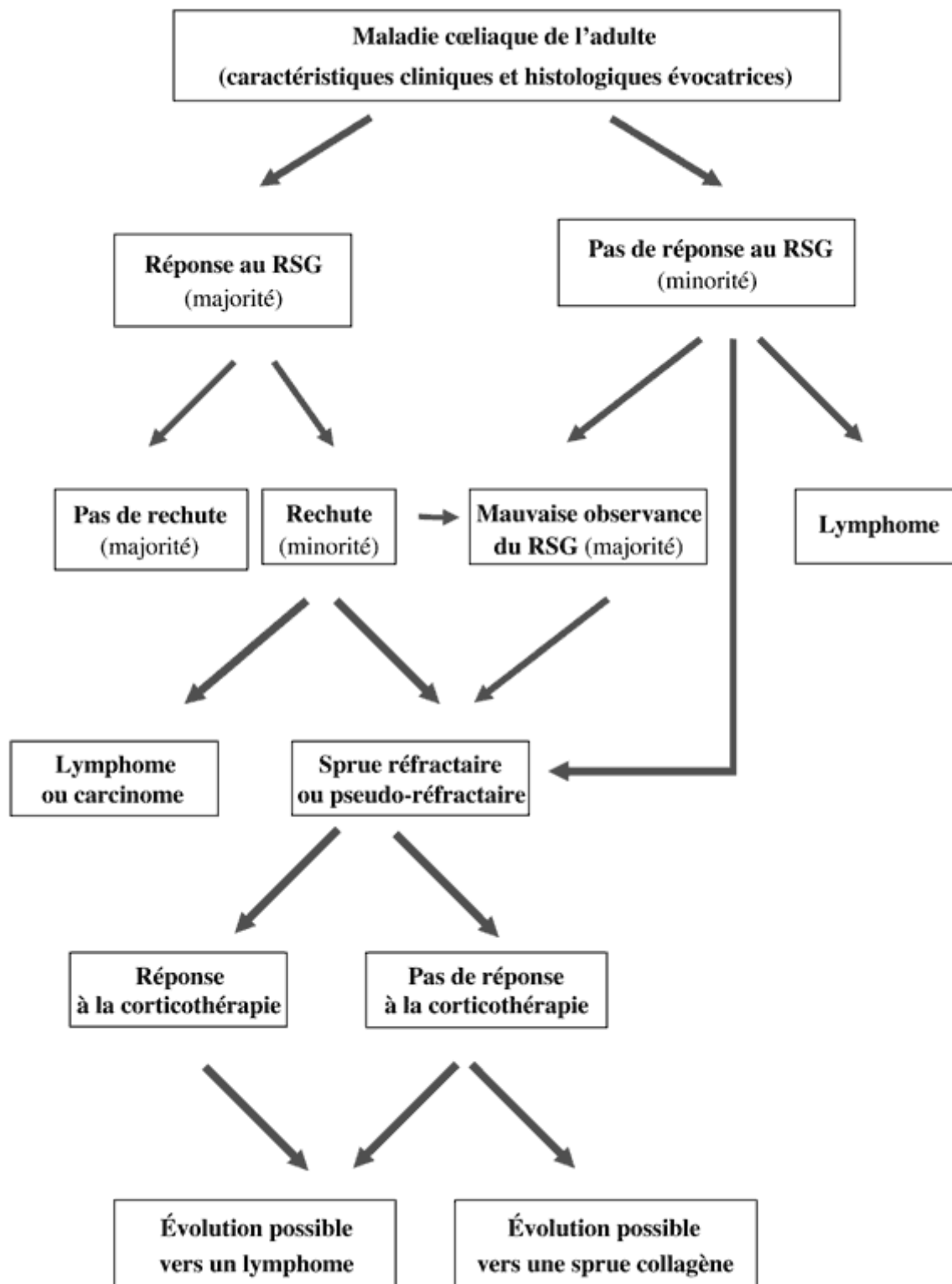


Figure n° 10 : Différentes modalités évolutives de la maladie cœliaque de l'adulte après institution du régime sans gluten

Dans l'étude de Rabat [24], seuls 50% des patients ont suivi un RSG strict à long terme. Cela a été expliqué par le caractère contraignant de ce régime et par le surcoût des produits de substitution.

Dans l'étude de Qari [52], 75% ont bien répondu au RSG, les mêmes résultats ont été constatés dans l'étude de Akbar (69,3%) [32], avec une meilleure réponse chez la population arabe par rapport à la population occidentale, expliquée par les habitudes alimentaire arabes.

Dans notre série, 82,97% des cas ont bien suivi le RSG à court terme et seuls 60% l'ont bien suivi à long terme.

5. Projections thérapeutiques sur le futur [21]

La découverte de la séquence peptidique de la gliadine, toxique pour la muqueuse, reste un enjeu de toute première importance pouvant déboucher sur la fabrication par génie génétique, d'aliments strictement atoxiques grâce :

- A la délétion dans le germe de blé (et dans celui des autres céréales toxiques) de l'ADN codant pour le peptide reconnu toxique, et donc au développement d'une variété de blé et/ou d'autres céréales, non toxiques pour le cœliaque.
- A l'introduction, dans le germe des céréales non toxiques, d'ADN codant pour des gluténines de haut poids moléculaire, protéines distinctes qui donnent à la céréale ses vertus de panification. En fait, cette voie rencontre plusieurs difficultés.

Un autre débouché thérapeutique est suggéré par la récente démonstration, sur l'intestin de rat in vitro, de l'effet détoxifiant – par perte d'antigénicité – d'une endopeptidase prolyl bactérienne vis à vis d'un peptide immunodominant de la gliadine : Ainsi, l'hypothèse d'un traitement symptomatique de la MC par l'addition à un repas normal d'une endopeptidase détruisant les épitopes majeurs de la gliadine – et probablement aussi les peptides des gluténines – peut trouver un jour son application thérapeutique.

XI. Dépistage

L'émergence d'un nombre très important de cas de MC asymptomatiques ou peu symptomatiques pose actuellement la question du dépistage et du bénéfice attendu [5]. La bonne santé, la croissance aussi bien que la qualité de vie [84] sont d'autres arguments pour justifier le dépistage.

Le dépistage est donc très important et répond aux cinq critères de l'OMS pour justifier un dépistage général dans la population [84] :

- Une détection précoce peut être difficile sur une seule base clinique.
- Une pathologie répandue et causant une morbidité significative dans l'ensemble de la population.
- Les tests doivent être hautement sensibles et spécifiques.
- Un traitement doit être disponible
- Si elle n'était pas reconnue, la maladie pourrait entraîner des complications difficiles à contrôler.

Cependant il peut y avoir des implications en ce qui concerne les ressources. Utiliser des ressources limitées est-elle la meilleure solution? Il se pose alors des considérations éthiques [84].

À l'échelon individuel, la recherche de MC peut s'envisager dans 2 situations distinctes :

- ❖ La première est celle où une endoscopie haute est réalisée, par exemple devant des troubles digestifs apparemment fonctionnels, une anémie ou un amaigrissement. Des biopsies duodénales systématiques (au moins 4) doivent être réalisées pour rechercher une AV, même en présence d'un aspect endoscopique normal de la muqueuse duodénale [5].
 - ❖ La seconde situation est celle où les symptômes ne justifient pas la réalisation d'une endoscopie haute (par exemple une augmentation inexplicquée des transaminases) ou devant un sujet asymptomatique, mais appartenant à un groupe à risque (apparenté d'un patient cœliaque par exemple). Une étude sérologique sera réalisée en première intention comportant un dosage pondéral des Ig (pour rechercher un déficit sélectif en IgA) et une recherche sérique d'AEM de type IgA. En cas de déficit en IgA, cette recherche sera
-

complétée par une recherche d'AEM de type IgG ou d'AGA de type IgG [27,117]. Une biopsie duodénale ne sera proposée qu'en cas de positivité des AEM IgA ou des AEM et/ou AGA de type IgG associés à un déficit sélectif en IgA. L'utilisation des nouveaux anticorps ATG n'est pas actuellement recommandée en raison d'un taux important de faux positifs [117].

XII. Répercussions psychologiques de la maladie cœliaque

Lorsqu'une MC est diagnostiquée à l'âge adulte, la prise en charge débute avec un « passif » somatopsychique non négligeable : le plus souvent, comme on l'a vu, le diagnostic est tardif et le malade a été confronté des années durant à un inconfort somatique inexpliqué. Les éventuelles répercussions émotionnelles de ce malaise doivent être évaluées : restriction de la vie sociale, complexe d'infériorité, sentiment de culpabilité alimenté par d'éventuelles interprétations fonctionnelles, anxiété hypochondriaque, résignation à un sort morbide. Le diagnostic est parfois vécu avec un certain soulagement, car il vient légitimer et expliquer les plaintes. Pour d'autres, la perspective d'éventuelles complications restera particulièrement anxiogène, malgré la réassurance du discours préventif autour du régime. Ce dernier est particulièrement difficile à suivre et socialement fort contraignant. Chaque malade s'adaptera selon ses moyens, déployant des « stratégies d'ajustement », mécanismes psychologiques destinés à faire face au stress de la maladie et en l'occurrence également aux difficultés liées au régime. Ces stratégies impliquent l'évaluation mentale de la situation, la gestion du problème lui-même et la régulation des émotions. Elles visent à maintenir un sentiment de contrôle sur soi et sur l'extérieur [118].

Les réaménagements psychologiques varient selon l'histoire et la personnalité du malade, son rapport à la maladie et aux soins étant bien entendu singulier. Les réactions du malades vis-à-vis de sa maladie sont différentes, les unes plus positives, les autres moins heureuses : rationalisations, intellectualisations, détachement, déni ou minimisation, répression ou décharge des affects, dévouement dans la solidarité entre pairs, retrait social, quérulence, révolte et revendication par rapport au monde médical, soumission résignée à une maladie qui occupe dorénavant toute l'existence, redéfinition de ses investissements en fonction d'un nouveau « défi », régression dans une dépendance à l'entourage. A noter que

la lourdeur du régime explique probablement une partie de la péjoration de la qualité de vie évaluée par des malades traités depuis de nombreuses années et présentant pourtant une rémission sur le plan clinique et paraclinique [118].

Du degré d'adaptation émotionnelle au diagnostic et au traitement dépend en bonne partie la compliance à celui-ci. Or, l'application d'un régime strict est indispensable pour obtenir un effet prophylactique sur les complications, notamment sur l'ostéoporose et les cancers [118].

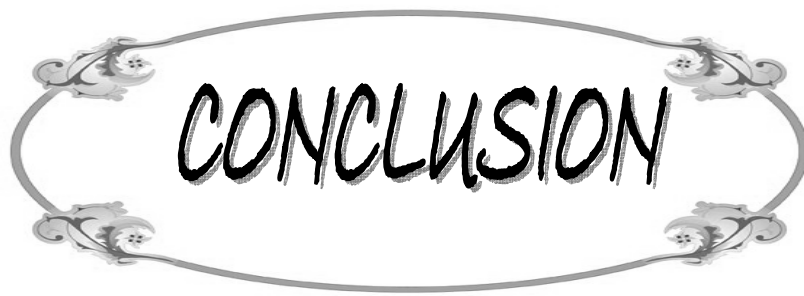
XIII. Pronostic

Alors que l'espérance de vie des MC non compliquées avoisine celle de la population générale, le pronostic de la MC résistante est surtout lié à celui de ses complications et, en particulier, de la sprue réfractaire clonale et du lymphome T intestinal [44].

Alors que le pronostic des types I avoisine celui des MC non compliquées le pronostic de la sprue réfractaire de type II est mauvais avec une évolution vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas et une survie à 5 ans d'environ 50% [119].

Le pronostic de lymphome invasif reste sombre, aggravé par la dénutrition liée à l'entéropathie sous-jacente. Il a été évalué récemment que moins de 20% des patients étaient encore en vie 30 mois après le diagnostic [120].

De nombreuses études rapportent une diminution du risque de pathologies malignes, y compris lymphomateuses, chez les patients cœliaques suivant bien leur RSG [106,107,108].



CONCLUSION

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

Notre étude rétrospective analysant 47 observations de malades cœliaques adultes, nous a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de cette pathologie dans notre contexte :

- C'est une pathologie qui survient chez l'adulte jeune, avec une nette prédominance féminine.
- Le retard diagnostique est la règle.
- Les CDD peuvent être classiques ou atypiques (frustes ou extradigestives) rendant le diagnostic difficile ou le faisant méconnaître pendant plusieurs années.
- La forme clinique classique est la plus rencontrée. Elle est dominée par sa symptomatologie digestive riche.
- La mauvaise observance est surtout liée au caractère contraignant du régime, ainsi qu'au surcoût des produits de substitution.

Il est à présent clairement établi que le diagnostic de la MCA doit être évoqué devant des tableaux cliniques frustes ou extradigestifs; à type d'un syndrome du colon irritable, d'une carence en fer, en folate ou en vitamine B12, d'une augmentation inexpliquée des transaminases, d'une ostéoporose, d'une infertilité et des manifestations neuropsychiques. La maladie doit être également recherchée dans des populations dites à risques, à savoir les patients atteints de DID, de thyroïdites auto-immunes, d'hépatopathies auto-immunes, chez les sujets présentant un déficit en IgA et chez les apparentés de premier degré des malades cœliaques.

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

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



RESUMES

RESUME

La MC est une intolérance permanente de la muqueuse intestinale au gluten, liée à une réponse immunitaire anormale survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. Le spectre de présentations cliniques de la MCA s'est modifié au cours des deux dernières décennies par la mise en évidence de variantes cliniques atypiques, paucisymptomatiques ou extradigestives. L'intérêt de la connaissance de cette affection réside dans le dépistage plus systématique de la maladie, devant certains tableaux atypiques ou dans la population à risque, afin de prévenir la survenue d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui de Lymphome malin de l'intestin grêle. L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le profil épidémiologique, clinique, diagnostique, thérapeutique et évolutif de la MCA. C'est une étude rétrospective étalée sur une période allant de janvier 2003 à octobre 2007 et intéressant 47 malades coeliaques adultes. La moyenne d'âge était de 31,8 ans. Une prédominance féminine estimée à 63,82% était observée. Le retard diagnostique était de 3,6 ans en moyenne. Le tableau clinique était dominé par la forme dite classique où la diarrhée chronique constituait le maître symptôme et représentait 78,72% des cas, suivie des douleurs abdominales et de l'amaigrissement qui étaient notés dans 76,59% des cas. Les manifestations extradigestives étaient dominées par les douleurs ostéoarticulaires. Les MAI associées à la MCA étaient retrouvées dans 23,4% des cas. Parmi ces maladies, nous avons noté 8,51% des cas de DID. Les anomalies biologiques étaient dominées par l'anémie dans 70% des cas. 78,72% de nos malades avaient bénéficié des tests sérologiques. L'aspect endoscopique le plus observé était la raréfaction des plis duodénaux dans 23,40%. La lésion histologique muqueuse prédominante était l'AV totale qui était objectivée dans 80,85% des cas. Le diagnostic positif était retenu sur les données cliniques, biologiques, histologiques et immunologiques. L'évolution sous RSG était favorable dans 82,97% à court terme et dans 60% à long terme.

ملخص

مرض الزلافي هو مرض حساسية الامعاء للغوتين، مرتبطة بخلل في جهاز المناعة عند أشخاص لديهم استعداد وراثي. لقد تغير المظهر السريري لمرض الزلافي لدى الشخص البالغ خلال العقدين الأخيرين، حيث تكاثرت نسبة الحالات السريرية الغير الإعتيادية الهضمية أو غير الهضمية. تكمن الفائدة من معرفة هذا الداء في وجوب الكشف عنه أمام أعراض غير اعتيادية أو عند الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي، وذلك لتجنب حصول مضاعفات كاللمفوم وهشاشة العظام. الهدف من هذه الدراسة هو الإحاطة بالجوانب الوبائية، السريرية، التشخيصية، العلاجية والتطورية لمرض الزلافي لدى الشخص البالغ عبر دراسة استرجاعية لسبع وأربعين حالة مرضية، تمت معايتها أو تتبعها خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2003 وأكتوبر 2007. متوسط السن لدى مرضانا هو 31,8 سنة مع وجود هيمنة واضحة لدى الجنس الأنثوي (63,82%). متوسط تأخر التشخيص هو 3,6 سنة. الأعراض السريرية المهيمنة هي الإسهال المزمن (78,72%)، الهزال وآلام البطن (76,59%). شكلت آلام العظام والمفاصل أهم الأعراض الغير هضمية. سجلنا 23,4% حالة من الأمراض الذاتية المرتبطة بمرض الزلافي لدى الشخص البالغ، أهمها مرض السكري من نوع 1 بنسبة 8,51%. الإختلالات المخبرية كانت متعددة، أهمها فقر الدم (70%). شملت نسبة قياس الأجسام المضادة في المصل 78,72% حالة. المظهر التنظري الباطني الملاحظ في أغلبية الحالات هو ندرة الثني العجفي (23,40%). بين الفحص النسيجي ضمور زغابي كلي في أغلبية الحالات (80,85%). اعتمد التشخيص الإيجابي لمرضانا على المعطيات السريرية، البيولوجية، النسيجية والمناعية. بعد وضع المرضى تحت حماية غذائية بدون غلوتين، شمل التطور الإيجابي 82,97% من الحالات على المدى القريب و 60% من الحالات على المدى البعيد.

SUMMARY

Celiac disease is a permanent intolerance of the intestinal mucosa to gluten, linked to an abnormal immune response occurring in genetically predisposed subjects. During the last two decades spectrum of clinical features of adult celiac disease has been modified. Screening of Celiac disease in an atypical failure and in at-risk subjects is justified by the risk of these complications. Our study aims at drawing the epidemiological, clinical, diagnosis, therapeutic and evolution profile of adult celiac disease. This is a retrospective study over a period from January 2003 to October 2007 and worth 47 adults diagnosed with celiac disease. The average age at diagnosis was 31,8 years. The incidence in females was higher than males 63,82%. The median duration of symptoms before diagnosis was 3,6 years. The classical presentation was widely dominant in our sera. Chronic diarrhea was present in 78,72% of cases. Abdominal pain and weight loss were observed in 76,59% of cases. The extraintestinal manifestations were dominated by osteoarticular pain. Celiac disease associated with other autoimmune diseases was reported in 23,4% of cases. We found 8,51% cases of type 1 diabetes. Laboratory abnormalities were dominated by the anemia in 70% of cases. Antibodies testing were carried out in 78,72% of cases. We found 23,40% cases of attenuated folds at gastrointestinal endoscopy. The predominant histological lesion was the total villous atrophy (80,85%). The diagnosis is basis of clinical, biological, histological and immunological arguments. Evolution was favorable in 82,97% in the short term and in 60% in the long term.



ANNEXES

ANNEXE I

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

–Age :.....

–Sexe :

Féminin ☐

Masculin ☐

–Etat matrimonial :

Marié(e) ☐

Célibataire ☐

Délai de diagnostic :

–Age du début des troubles :.....

–Age de diagnostic :.....

Antécédents :

▪ Personnels :

– Digestifs : Diarrhée prolongée ☐ Douleur abdominale ☐ Inconfort intestinal ☐

– Nutritionnels : Perte de poids ☐ Retard de croissance ☐

– MC diagnostiquée à l'enfance Oui ☐ Non ☐

– RSG Oui ☐ Non ☐

– Nombre d'enfants :.....

– Fausse couche : Oui ☐ Nombre : Non ☐

– Autres ☐.....
.....

▪ Cas similaires dans la famille Oui ☐ Non ☐

Signes cliniques :

▪ Circonstances de découverte : Digestives ☐ Extradigestives ☐

▪ Signes généraux : Asthénie ☐ Perte de poids ☐ chiffrée à :

▪ Signes digestifs :

Diarrhée ☐ Type : Graisseuse ☐ Hydrique ☐ Autre ☐.....

Constipation ☐ Alternance diarrhée constipation ☐

Ballonnement abdominal ☐ Douleur abdominale ☐

Autres ☐.....

▪ Signes extra digestifs :

Douleurs osseuses ☐ Syndrome anémique ☐ Crises de tétanie ☐

Troubles de fertilité ☐ Aménorrhée ☐ Autres ☐.....

▪ Signes physiques :

Aphtes buccaux ☐ Alopecie ☐

Signes de malabsorption : S. anémiques ☐ S. œdémateux ☐ S. hémorragiques ☐

Autres ☐.....

Pathologies associées :

- Maladies auto-immunes :

Dermatite herpétiforme ☐

Diabète de type I ☐

Thyroïdite auto-immune ☐

Déficit en IgA ☐

- Autres ☐.....

Signes paracliniques :

- Anomalies biologiques :

- ✓ En rapport avec la malabsorption :

- Anémie ☐

Type :.....

- Ferritine basse ☐

- Carence en acide folique ☐

- Carence en vit B12 ☐

- Hypoprotéinémie ☐

- Hypocalcémie ☐

- Hypophosphorémie ☐

- Taux de prothrombine bas ☐

- Hypcholestérolémie ☐ Autres anomalies du bilan lipidique ☐

- Electrophorèse des protéines : Hypoalbuminémie ☐ Autres anomalies ☐....

- ✓ Autres :

- Glycémie :.....

- VS : Normale ☐

Accélérée ☐

- Cytolyse ☐

- Immunoélectrophorèse des protéines : Déficit en IgA ☐

- Sérologie :

- AC antigliadine Ig A :

Positive

☐

Négative

☐

- Ig G :

☐

☐

- AC antiendomysium Ig A :

☐

☐

- AC antitransglutaminase Ig A :

☐

☐

- Endoscopie digestive haute :

- Muqueuse normale ☐

- Aspect en mosaïque ☐

- Effacement des plis ☐

- Autres ☐.....

- Biopsie :

- Atrophie villositaire ☐ stade :

- Hyperplasie des cryptes ☐

- Augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux ☐

- Autres anomalies ☐.....

.....

-
- Autres bilans et résultats :.....
.....

Traitement :

- RSG : Date de début.....
- Autres mesures thérapeutiques ☐.....
.....
- Observance : Bonne ☐ Moyenne ☐ Mauvaise ☐

Evolution :

- Clinique :
 - Poids.....
 - Transit.....
 - Syndrome anémique.....
 - Autres signes.....

- Biologie :.....
.....

▪ Sérologie :

Négative

– AC antigliadine	Ig A : Date.....	☐	☐
	Ig G : Date.....	☐	☐
– AC antiendomysium	Ig A : Date.....	☐	☐
– AC antitransglutaminase	Ig A : Date.....	☐	☐

Positive

- Endoscopie : Date :..... Résultat :.....

- Biopsie : Date :..... Résultat : atrophie villositaire ☐
stade....

- Recule : Oui ☐ Non ☐

▪ Complications :

- Lymphome : Oui ☐ Non ☐
- Sprue réfractaire : Oui ☐ Non ☐
- Autres ☐.....

ANNEXE II

لائحة المواد الغذائية لمرضى الزلافي

المواد المباحة:

الحليب و مشتقاته:

الطازج، الدسم، الناقص الدسم، الطري، مسحوق الحليب، مركز، مبستر، معقم، مختلف الأجبان، ياغورت، اللبن.

اللحوم:

الطرية، الدجاج، الكرشة، الكبد، السمك الطري، البيض الطري.

الخضر:

الطرية، اليايسة، حساء بالخضر، البطاطس بجميع أشكالها.

الفواكه:

جميع الفواكه الطرية أو اليايسة.

الحبوب:

مساحيق الأرز، الذرة، السوجا.

الدهنيات:

الزيتون، الزبدة، مارجرين، القشدة الطرية.

المرطبات:

المربي المحضر في المنزل الخالي من مادة الغليادين ، العسل.

التوابل:

جميع التوابل الخالية من الدقيق.

المشروبات:

الماء، الماء المعدني، عصير الفواكه، الشاي، القهوة، الشكولاتة الخالية من الدقيق.

المواد الممنوعة:

الحليب و مشتقاته:

الحليب الممزوج بالدقيق، الأجبان ذات القشرة.

اللحوم:

الخليع، اللحوم والأسماك المعلبة، الوجبات الغذائية المحفوظة.

الخضر:

جميع الخضر الطرية و اليابسة المعلبة ، البطاطس ذات التحضير التجاري.

الفواكه:

الفواكه المعلبة.

الحبوب:

دقيق القمح، الشعير، الخرطال، البسكويت، العجائن الغذائية، الشعرية، فداوش، سميدة، الخميرة
الإصطناعية و الطبيعية، الكسكس، الملوي، الحريرة.

المواد السكرية:

المربى (التجارية)، الفنيد و الحلوى، المسكة، النوكة، الشكولات، الكراميل.

التوابل:

المطحونة و المركبة، المرق المقوى بالمساحيق.

المشروبات:

الخمير، مستحضرات الشكولاتة التجارية.

الأدوية:

مهيأة على شكل حبوب و ملابسات " كينات " أو مساحيق معطرة والمحتوية على مادة الغليادين
الدقيقي.



BIBLIOGRAPHIE

1– Karoui S, Boubaker J, Hamzaoui S et al.

Association maladie cœliaque asymptomatique et maladie de Crohn.

Ann Med Interne 2000; 151(5): 411–412.

2– Sollid LM.

Molecular basis of celiac disease.

Annu Rev Immunol 2000; 18: 53–81.

3– Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al.

Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study.

Arch Intern Med 2003; 163: 286–292.

4– Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J et al.

Prevalence of Celiac disease among children in Finland.

N Engl J Med 2003; 348: 2517–2524.

5– Malamut G, Cellier C.

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

Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: 863–867.

6– Lepers S, Couignoux S, Colombel JF et al.

La maladie coeliaque de l'adulte: aspects nouveaux.

Rev Med Interne 2004; 25: 22–34.

7– Dowd B, Walker-Smith J.

Samuel Gee, Aretaeus, and the Coeliac Affection.

Br Med J 1974; 2(5909): 45–47.

8– Paveley FW.

From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease.

BMJ 1988; 297: 1646–1649.

9– Haas SV.

Celiac disease, its specific treatment and cure without nutritional relapse.

JAMA 1932; 99: 448.

10– Dicke WK.

Simple dietary treatment for the syndrome of Ghee Herter.

Ned Tijdschr Geneesk 1941; 85: 1715.

11– Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH.

Coeliac disease II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease.

Acta Paediatr 1953; 42: 34.

12– Van De Kamer JH, Weyers HA, Dicke WK.

Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease.

Acta Paediatr 1953; 42: 232.

13– Paulley JW.

Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies.

Br Med J 1954; 4900: 1318–1321.

14– Sakula J, Shiner M.

celiac disease with atrophy of the small-intestine mucosa.

Lancet 1957; 273: 876–877.

15– Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC et al.

Studies of celiac disease I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue.

Gastroenterology 1960; 38: 28–49.

16– Tkoub EM.

Maladie cœliaque de l'adulte.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008; 48: 27–31.

17– Jolivet B.

Le gluten.

Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2002; 3: 173–175.

18– Rousset H.

Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie cœliaque de l'adulte.

Rev Med Interne 2002; 23(1): 27–31.

19– Vahedi K, Bouhnik Y, Matuchansky C.

Maladie cœliaque de l'adulte.

Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 485–494.

20– Clerget-Darpoux F.

Génétique épidémiologique de la maladie cœliaque.

Arch Pediatr 2005; 12: 817–819.

21– Matuchansky C, Rousseau S, Morin MC.

Maladie coeliaque de l'adulte: actualité du régime sans gluten.

Cah Nut Diét 2004; 39(5): 311–317.

22– Cellier C.

Le syndrome de l'intestin irritable est-il en fait une maladie coeliaque latente?

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 341–342.

23– Bdioui F, Sakly N, Hassine M et al.

Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors.

Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 33–36.

24– Benkirane O.

La maladie cœliaque de l'adulte: Etude rétrospective à propos de 22 cas.

Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse de médecine N° 67; année 2007.

25– Carbonnel F.

Maladie cœliaque de l'adulte.

Encycl Med Chir. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2002; 4–0500.

26– Cellier C.

La maladie cœliaque de l'adulte.

Revue Française des laboratoires 2005; 369: 23–27.

27– Farrel RJ, KELLY CP.

CELIAC SPRUE.

Engl J Med 2002; 346: 180–188.

28– Green PHR, Jabri B.

Coeliac disease.

Lancet 2003; 362: 383–391.

29– Rodrigo Sáez L.

La enfermedad celiaca en el adulto.

Rev Esp Enferm Dig 2006; 98: 397–407.

30– Makharia GK, Chalamalasetty SB, Khadgawat R et al.

Celiac disease: variations of presentations in adults.

Indian J Gastroenterol 2007; 26: 162–166.

31– Fernández Salazar LI, de la Torre Ferrera N, Velayos Jiménez B et al.

Diagnostic problems in adult celiac disease.

Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 24–28.

32– Akbar DH.

Celiac Disease: Pattern and Trend comparaison between Arab and Western Population.

Kuwait Med J 2000; 32(4): 378–381.

33– Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO et al.

Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire.

Postgrad Med J 2002; 78: 31–33.

34– Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG et al.

Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA: Results of a National Survey.

Am J Gastroenterol 2001; 96: 126–131.

35– Green PHR, Cellier C et al.

Celiac Disease.

N Engl J Med 2007; 357: 1731–1743.

36– De Saussure P, Joly F, Bouhnik Y.

Les autoanticorps dans la maladie cœliaque de l'adulte: quelle aide au diagnostic?

Rev Rhum 2005; 72: 593–596.

37– Accomando S, Cataldo F.

The global village of celiac disease.

Dig Liver Dis 2004; 36: 492–498.

38– Cataldo F, Montalto G.

Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem.

World J Gastroenterol 2007; 13(15): 2153–2159.

39– Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF et al.

Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001.

Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1: 19–27.

40– Kaukinen K, Halme L, Collin P et al.

Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure.

Gastroenterology 2002; 122: 881–888.

41– Trivin F, Cellier C.

Augmentation inexpliquée des transaminases révélatrices de maladie cœliaque.

Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 553–554.

42– Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP et al.

Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care.

Lancet 2001; 358: 1504–1508.

43– Mennecier D, Rimlinger H, Rapp C et al.

Diarrhée aiguë révélatrice d'une maladie cœliaque.

Presse Med 2004; 33(8): 530–532.

44– Malamut G, Cellier C.

Maladie coeliaque de l'adulte.

Encycl Med Chir. Gastro-entérologie 2008; 9-053-A-20.

45– Holtmeier W, Caspary WF.

Celiac disease.

Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 3.

46– Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A et al.

Maladie cœliaque méconnue dans l'enfance.

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 616-623.

47– Bouhnik Y, Rambaud JC.

Manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque chez l'adulte.

Gastroenterol Clin Biol 1991; 15: 28-33.

48– Wills A, Hovell CJ.

Neurological complications of enteric disease.

Gut 1996; 39: 501-504.

49– Chin RL, Latov N, Green PHR et al.

Neurologic Complications of Celiac Disease.

J Clin Neuromuscul Dis 2004; 5: 129-137.

50– Maamar M, Serraj K, Aouni M et al.

Troubles psychiatriques révélateurs de la maladie cœliaque de l'adulte. À propos de 2 observations.

Rev Med Interne 2006; 27: 352.

51– CORAZZA GR, GASBARRINI G.

Coeliac disease in adults.

Baillieres Clin Gastroenterol 1995; 9: 329-335.

52– Qari FA.

Clinical presentation of adult celiac disease in Western Saudi Arabia.

Saudi Med J 2002; 23 (12): 1514-1517.

53– Collin P, Vilska S, Heinonen PK et al.

Infertility and coeliac disease.

Gut 1996; 39: 382-384.

54– Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J et al.

Revised criteria for diagnosis of celiac disease: Report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN).

Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.

55– Boige V, Bouhnik Y, Delchier JC et al.

Anti-endomysium and anti-reticulin antibodies in adults with celiac disease followed-up in the Paris area.

Gastroenterol Clin Biol 1996; 20 (11): 931–937.

56– Uibo O, Uibo R, Kleimola V et al.

Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease.

Dig Dis Sci 1993; 38: 2034–2037.

57– Cataldo F, Marino V, Ventura A et al.

Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study.

Gut 1998; 42: 362–365.

58– Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F et al.

Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.

Arch Dis Child 1991; 66: 941–947.

59– Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H et al.

IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease.

Ann N Y Acad Sci 1983; 420: 325–334.

60– Ladinser B, Rossipal E, Pittschieler K.

Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method.

Gut 1994; 35: 776–778.

61– André C.

Anticorps anti-transglutaminase tissulaire.

Spectra Biologie 2001; 20: 39–43.

62– Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R et al.

Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice.

Am J Gastroenterol 1999; 94: 888–894.

63– Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G et al.

Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease.

Am J Gastroenterol 2001; 96: 1507–1510.

64– Dickey W, Hughes DF, McMillan SA.

Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery.

Am J Gastroenterol 2000; 95: 712–714.

65– Sblattero D, Berti I, Trevisiol C et al.

Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease.

Am J Gastroenterol 2000; 95: 1253–1257.

66– Rapport d'évaluation de la HAS (www.has-sante.fr).

67– Hill ID.

What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?

Gastroenterology 2005; 128: 25–32.

68– Riestra S, Domínguez F, Fernández-Ruiz E et al.

Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease.

World J Gastroenterol 2006; 12(31): 5028–5032.

69– Olds G, McLoughlin R, O'Morian C et al.

Celiac disease for the endoscopist.

Gastrointest Endosc 2002; 56: 407–415.

70– Mariaud de Serre NP, Verkarre V, Cellier C et al.

Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire.

Ann Pathol 2001; 21: 319–333.

71– Marche C, Laumonier R, Métayer J.

Les atrophies villositaires. Aspects histologiques, histochimiques et ultrastructuraux.

Ann Gastroenterol Hepatol 1972; 8 : 387–405.

72– Matuchansky C, Bognel C, Bognel JC et al.

Atrophie villositaire du grêle. Étude histologique par biopsies étagées, mensurations de la muqueuse. Corrélations anatomocliniques et biologiques.

Biol Gastroenterol 1970; 1: 27–42.

73– Emory TS, Carpenter HA, Gostout CJ et al.

Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Endoscopic Biopsies.

Armed Forces Institute of Pathology 2000: 177.

74– <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/GIHTML/GI152.html>.

75– Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA.

Hematologic manifestations of celiac disease.

Blood 2007; 109(2): 412–421.

76– Mediouni B, Ben Hadj Yahia C, Mouelhi L et al.

Profil densitométrique au cours de la maladie cœliaque: à propos d'une série de 40 patients.
Revue de Rhumatologie 2007; 74(10–11): 1079.

77– Cellier C.

Maladie cœliaque de l'adulte: Questions au Professeur Christophe Cellier.
Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 502–504.

78– Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S.

Clinical and pathological spectrum of coeliac disease–active, silent, latent, potential.
Gut 1993; 34: 150–151.

79– Feighery C.

Fortnightly review: Coeliac disease.
BMJ 1999; 319: 236–239.

80– Ventura A, Maguzzu G, Greco L.

Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with coeliac disease.
Gastroenterology 1999; 117: 297–303.

81– Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H et al.

Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure.
Scand J Gastroenterol 2005; 40(4): 437–443.

82– Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N et al.

Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders.
Gut 2001; 49: 502–505.

83– Delbrel X, Le-Bougeant P, Étienne G et al.

Maladie cœliaque et maladies auto-immunes ou maladies systémiques : À propos de six observations et revue de la littérature.
Ann Med Interne 2003; 154(4): 197–204.

84– Maladie cœliaque.

World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines 2007.

85– Delaporte E, Piette F.

Peau et affections du tube digestif.
Encycl Med Chir. Dermatologie 2000; 98–876–A–10.

86– Mathieu S, Stassen A, Paquot N et al.

Le diabète de type 1 et la maladie cœliaque.
Rev Med Liege 2006; 61(9): 637–642.

87– Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC.

Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease.

Clin Med Res 2007; 5(3): 184–192.

88– Hakanen M, Luotola K, Salmi J et al.

Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease.

Dig Dis Sci 2001; 46: 2631–2635.

89– Volta U, Ravaglia G, Granito A et al.

Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis.

Digestion 2001; 64: 61–65.

90– Mankaï A, Chadli–Chaieb M, Saad Fet Al.

Screening For Celiac Disease in Tunisian patients with Graves' disease using antiendomysium and anti-tissue transglutaminase antibodies.

Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 961–964.

91– Kumar V, Jarzabek–Chorzelska M, Sulej J et al.

Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis?

Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9(6): 1295–1300.

92– Cataldo F, Lio D, Marino V et al.

IgG1 antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency.

Gut 2000; 47: 366–369.

93– Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V et al.

Maladie cœliaque et atteinte hépatique.

Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 28–42.

94– Bardella MT, Vecchi M, Conte D et al.

Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease.

Hepatology 1999; 29: 654–657.

95– KINGHAM JG, PARKER DR.

The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences.

Gut 1998; 42: 120–122.

96– Fine KD, Ogunji F, Saloum Y et al.

Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C.

Am J Gastroenterol 2001; 96: 138–145.

97– Bardella MT, Marino R, Meroni PL.

Celiac disease during interferon treatment.

Ann Intern Med 1999; 131: 157–158.

98– Zitouni M, Daoud W, Kallel M et al.

Association entre lupus érythémateux systémique et maladie cœliaque: cinq cas.

Rev Rhum 2004; 71: 630–632.

99– Cazajousa G, Mangoukaa L, Zinga E et al.

Association d'une maladie cœliaque et d'une dermatomyosite, chez l'adulte: a propos d'un cas.

Rev Rhum 2006; 73: 1233–1234.

100– Bencheqroun R, FLORENT Ch, NAWAL K et al.

Une association rare: maladie de Crohn et maladie cœliaque.

Acta Endoscopica 2003; 33: 385–388.

101– Marsh M.

Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue).

Gastroenterology 1992; 102: 330–354.

102– Rambaud JC.

Maladies des chaînes alpha.

Encycl Med Chir. Gastro-entérologie 1998; 9-088-A-12.

103– Delpy R, Guisset M, Carré D et al.

Sprue tropicale.

Encycl Med Chir. Gastro-entérologie 2007; 9-053-A-30.

104– Viala F, Dubas F.

Manifestations neurologiques de la maladie de Whipple.

Encycl Med Chir. Neurologie 2006; 17-170-A-40.

105– Schoedon G, Altwegg M, Goldenberger D et al.

La maladie de Whipple: des facteurs immunologiques semblent impliqués dans la survenue de cette maladie infectieuse.

J Infect Dis 1997; 176: 672–677.

106– Askling J, Linet M, Gridley G et al.

Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with Celiac disease or dermatitis herpetiformis.

Gastroenterology 2002; 123(5): 1428–14235.

107– Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V et al.

Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study.
Lancet 2001; 358: 356–361.

108– Holmes GKT, Prior P, Lane MR et al.

Malignancy in coeliac disease–effect of a gluten free diet.
Gut 1989; 30: 333–338.

109– Bardella MT, Trovato C, Quatrini M et al.

Mesenteric lymph node cavitation: a rare hallmark of celiac disease.
Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1257–1259.

110– Arotçarena R, Hammel P, Terris B et al.

Régression sous régime sans gluten seul d'un syndrome de cavitation ganglionnaire mésentérique associé à une maladie cœliaque.
Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: 579–581.

111– Cellier C, Cerf–Bensussan N, Hermine O et al.

Maladie cœliaque, sprue réfractaire et lymphome.
Hépatogastro 2002; 9: 175–181.

112– Helmer C, Cellier C.

L'atrophie fait de la résistance.
Hépatogastro 1998; 5(6): 465–468.

113– Matysiak–Budnik T, Cerf–Bensussan N, Cellier C.

Maladie cœliaque: prise en charge initiale et suivi.
Hépatogastro 2006; 13(5): 369–377.

114– <http://amig.ifrance.com/> (Association Marocaine des Intolérants aux Gluten).

115– Cegarra M.

Le régime sans gluten: difficulté du suivi.
Arch Pediatr 2006; 13(6): 576–578.

116– Vécsei AK, Graf UB, Vogelsang H.

Follow-up of adult celiac patients: which noninvasive test reflects mucosal status most reliably?1.
Endoscopy 2009; 41(2): 123–128.

117– Boutron–Ruault M, Yamamoto A, Galan P et al.

Dépistage de la maladie cœliaque chez des volontaires adultes en France: étude coelimax, résultats préliminaires.
Gastroenterol Clin Biol 2002; 26 (Hors Série I): 116.

118– Jadoulle V.

Interactions somato-psychiques dans la maladie cœliaque.

Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 1134–1139.

119– Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M et al.

Survival in refractory coeliac disease and enteropathy associated t cell lymphoma: retrospective evaluation of single centre experience.

Gut 2007; 56: 1373–1378.

120– Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK et al.

Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease.

Q J Med 2003; 96: 345–353.
