

TABLE DE MATIERES

INTRODUCTION.....	8
MATERIELS ET METHODES	11
1. Type d'étude	12
2. Population étudiée.....	12
A : Critères d'inclusion	12
B : Critères d'exclusion	12
3. Schéma de l'étude	13
A : A l'inclusion de l'étude	13
B : A 6 mois du début du RSG	13
C : A 12 mois du RSG	14
4. Diagnostic	14
A : Diagnostic de la maladie cœliaque.....	15
B. Diagnostic de malabsorption du lactose.....	16
5. Méthodes de recueil et d'analyse de données.....	17
FICHE DE RECUEIL DES DONNEES.....	91
RESULTATS	18
1. Première phase de l'étude	19
A. Données épidémiologiques et cliniques.....	19
B. Résultats du bilan biologique initial	21
C. Résultats de la première endoscopiques.....	21
D. Résultats histologiques des premières biopsies	24
E. Résultats du premier test respiratoire au lactose	26
2. Phase 2 de l'étude	28
A. Evaluation clinique.....	28
B. Evaluation biologique	28
C. Adhérence au régime	28
3. Troisième phase de l'étude.....	32

A.	Evaluation clinique.....	32
B.	Evaluation biologique	32
C.	Résultats histologiques des biopsies duodénales de contrôle	33
D.	Résultat du test respiratoire de contrôle.....	34
DISCUSSION		37
1.	Maladie cœliaque	38
A.	Définition et histoire naturelle.....	38
B.	Physiopathologie	39
B.1	Rôle du Gluten.....	39
B.2	Facteurs immunologiques.....	40
B.3	Facteur génétique.....	41
B.4	Facteur environnemental	42
C.	Epidémiologie.....	43
D.	Manifestations cliniques	45
E.	Les données des tests immuno-sérologiques.....	53
F.	Les données endoscopiques et histologiques de la MC.....	54
G.	Maladies auto-immunes associées	56
H.	Complications	58
I.	Traitement et évolution	59
J.	Pronostic	67
2.	La malabsorption du lactose	67
A.	Physiopathologie	67
B.	Démarche diagnostic	72
B.1	Les conséquences de la malabsorption ; l'intolérance :	72
B.2	Les tests diagnostiques :	73
C.	Modalités thérapeutiques.....	76
3.	Intolérance au lactose et maladie cœliaque	78
CONCLUSION		80

RESUME82

BIBLIOGRAPHIE.....

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac anti EM : anticorps anti endomysium

Ac anti TG : anticorps anti transglutaminase

AV : atrophie villositaire.

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodenal

IgA : Immunoglobuline type A

MC : maladie cœliaque.

ML : malabsorption du lactose.

RSG : régime sans gluten.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Appareil portatif utilisé pour le test respiratoire au lactose au service de gastro-entérologie CHU HASSAN II FES.
- Figure 2** : Diminution du plissement avec aspect en mosaïque et micronodulaire de la muqueuse duodénale.
- Figure 3** : Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale.
- Figure 4** : Aspect histologique d'un intestin grêle normal
- Figure 5** : Aspect histologique d'atrophie villositaire, augmentation des LIE et hyperplasie cryptique
- Figure 6**: Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque.
- Figure 7** : Facteurs immunologiques de la maladie cœliaque.
- Figure 8** : Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats unis depuis 30 ans.
- Figure 9** : Classification des atrophies villositaires selon Marche Et Matuchansky.
- Figure 10** : Digestion normale du lactose / Physiopathologie de la malabsorption du lactose.
- Figure 11** : Prévalence de l'intolérance au lactose selon les zones géographiques et les ethnies.
- Figure 12** : Facteurs influençant l'intensité des symptômes d'intolérance au lactose.
- Figure 13** : Aspect de la courbe d'hydrogène en cas de d'absorption normale de lactose, de pullulation Bactérienne et en cas d'intolérance au lactose
- Figure 14** : Classification des aliments en fonction de leurs teneurs en calcium et en lactose pour 100 g d'aliments.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Aspect endoscopique de la muqueuse duodénale par rapport aux deux sous populations de notre étude.

Tableau 2 : Degré de l'atrophie villositaire dans les deux sous populations de notre étude.

Tableau 3 : Répartition des résultats du test respiratoire au lactose dans les deux sous populations de notre études

Tableau 4 : Evaluation de l'adhérence au RSG après 6 mois de suivi dans le groupe 1.

Tableau 5 : Evaluation de l'adhérence au RSG après 6 mois de suivi dans le groupe 2.

Tableau 6 : Evaluation du régime pauvre en lactose après 6 mois.

Tableau 7 : Aspect histologique retrouvé au contrôle endoscopique à 1 an.

Tableau 8 : Résultats du test respiratoire au lactose de contrôle après 1 an du RSG en fonction du Degré de l'AV.

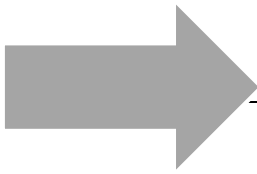
Tableau 9 : Récapitulatif de la fréquence des principaux signes extra-digestifs de la maladie cœliaque.

Tableau 10 : Quelques aliments autorisés et interdits dans la MC

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune inflammatoire secondaire à l'ingestion de gluten chez des personnes génétiquement prédisposées. C'est une pathologie de plus en plus fréquente, dont la prévalence est en augmentation continue. Les mécanismes physiopathologiques de la maladie cœliaque ne sont pas totalement élucidés. Elle résulte de l'interaction entre le gluten et des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. [1] Il s'agit de la cause la plus fréquente d'atrophie villositaire (AV), sa prévalence est élevée en Europe, USA et en Afrique du nord. [2] Au Maroc, on ne dispose pas d'étude de prévalence épidémiologique nous permettons de trancher sur la fréquence de la MC, mais cette dernière semble **tout** aussi élevée.

La malabsorption du lactose (ML) est l'hydrolyse incomplète du lactose due à une carence en lactase, qui peut survenir comme trouble primaire ou secondaire à d'autres maladies intestinales. Différentes méthodes ont été utilisées pour diagnostiquer la ML. Le test respiratoire au lactose représente la technique la plus fiable.[3] deux entités différentes de ML s'imposent ; L'hypolactasie primaire, un état autosomique récessif résultant du déclin physiologique de l'activité de l'enzyme lactase dans les cellules intestinales, se produit chez une grande partie des individus due à l'absence d'allèle de persistance de lactase. Les causes secondaires de l'hypolactasie, telles que la maladie cœliaque, la gastro-entérite et la maladie de Crohn, peuvent entraîner une carence transitoire en lactase et l'apparition de symptômes abdominaux similaires à ceux de la ML primaire. [4] Chez les patients atteints de maladie cœliaque, sous un régime sans gluten (RSG) bien surveillé, une régression AV ou une disparition a été observée



Notre étude a pour objectifs :

- Estimer dans un premier temps la prévalence de la ML chez les patients cœliaque.
- Distinguer entre une ML primaire et secondaire chez cette même population.
- Rechercher une corrélation entre la repousse villositaire sous régime sans gluten et la normalisation de l'absorption du lactose.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 42 cas réalisée dans le service de Gastroentérologie du CHU HASSAN II (Juin 2017 _ Mars 2019) en Collaboration avec le Service d'Epidémiologie Médicale, de biostatistique et de la recherche clinique.

2. Population étudiée

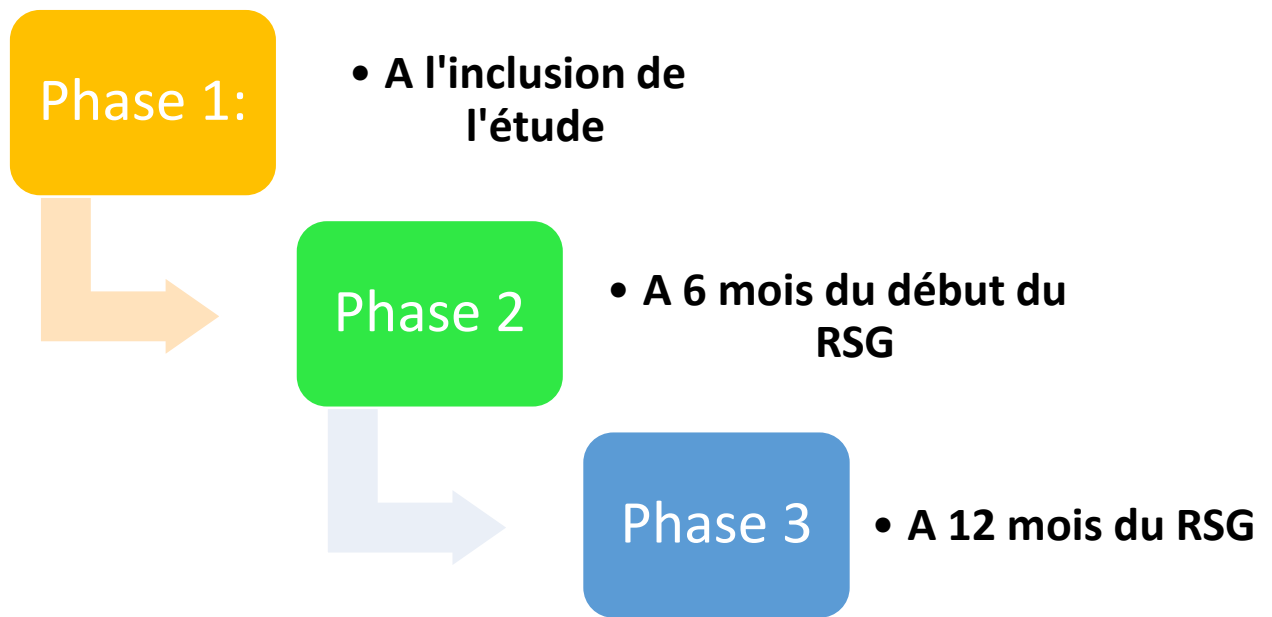
• A : Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout malade diagnostiqué porteur d'une MC grâce à la confrontation des éléments cliniques biologiques et histologiques, nouvellement diagnostiqué et jamais mis sous RSG (sous population 1) ou mal observant au RSG avec absence de repousse villositaire au contrôle histologique (sous population 2).

• B : Critères d'exclusion

Nous avons exclu tout patient chez qui la confrontation des données cliniques, biologiques et histologiques n'a pas permis de poser le diagnostic d'une MC, ainsi que tout patient diagnostiqué porteurs d'une MC associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou toute autre affection causant une atrophie villositaire.

3. Schéma de l'étude



- **A : A l'inclusion de l'étude**

Un bilan de malabsorption, de sérologie coeliaque, d'une endoscopie haute avec biopsies duodénales, ainsi qu'un test respiratoire au lactose ont été réalisés chez tous nos patients durant notre première phase d'étude. A mentionner aussi qu'une séance d'éducation thérapeutique à propos du RSG seule ou associée au régime pauvre en lactose pour les patients diagnostiqués intolérants au lactose a été prise en compte chez tous les patients inclus dans notre étude.

- **B : A 6 mois du début du RSG**

Durant la 2eme phase de notre étude, les patients ont été recontrôlés en consultation avec un bilan biologique de malabsorption.

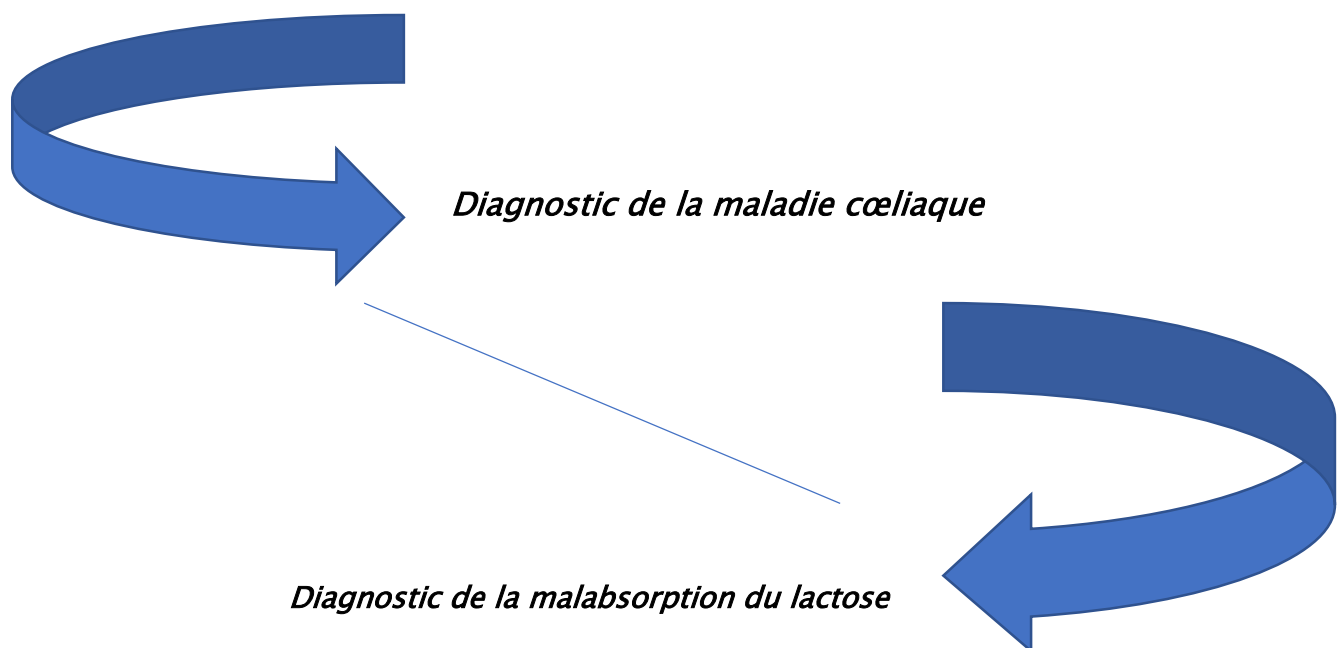
C : A 12 mois du RSG

Tous nos patients ont bénéficié d'un contrôle sérologique et endoscopique avec biopsies duodénales pour évaluer la repousse villositaire.

De même, chez les patients diagnostiqués intolérants au lactose, un test respiratoire au lactose de contrôle a été réalisé.

4. Diagnostic

Dans notre étude, deux diagnostics sont mis à l'œuvre :



- **A : Diagnostic de la maladie cœliaque**

Le diagnostic de la maladie cœliaque requiert la mise en évidence de signes caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, et la rémission des signes cliniques, biologiques et histologiques.

- Cliniques : diarrhée chronique, retard statural, anorexie, ballonnement abdominal, anémie, œdème des MI, dermatite herpétiforme.
- Biologiques : dosage des anticorps anti-transglutaminases type IgA (Ac anti TG) dont la sensibilité et la spécificité dépassent 90 % en l'absence de déficit en immunoglobulines A et des anticorps anti-transglutaminases type IgG, en cas de déficit en immunoglobulines A.
- Histologiques : une AV (complète, modérée ou légère), une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (> 30 LIE/100 cellules épithéliales) ; une hypercellularité du chorion ; une hyperplasie des cryptes.

• **B. Diagnostic de malabsorption du lactose**

Lorsque que l'on se trouve devant une intolérance au lactose, le test respiratoire de l'hydrogène expiré ou BHT (Breath Hydrogen Test) (voir figure 1) s'impose comme une technique de référence pour poser le Diagnostic de la ML. Le BHT ou test de charge orale avec une quantité connue de lactose en solution permet la mesure de l'hydrogène expiré.

L'apparition de symptômes d'intolérance au lactose associée à une production de plus de 20 ppm d'hydrogène dans l'air expiré confirme le diagnostic. Ce test est spécifique (97.5%) et les faux négatifs (moins de 10% des cas), sont alors en rapport avec une flore colique qui ne produit pas d'hydrogène [6]. Plus la malabsorption de lactose est importante, plus taux d'hydrogène dans l'air expiré est élevé. Ce test reste non invasif, accessible et peu couteux.



Voici quelques consignes générales à respecter avant de pratiquer le test [7]:

1 / Durant les 2 semaines avant le test, il est important de :

- a. Ne pas avoir pris d'antibiotiques.
- b. Ne pas avoir subi d'examen de l'intestin (coloscopie, repas baryté).
- c. Ne pas avoir eu de fortes diarrhées liquidiennes (ex. gastroentérite).

2 / Durant les 4 jours avant le test, il est important de :

- a. Ne pas prendre de supplément de lactase.
- b. Ne pas prendre de suppléments de fibres ou de laxatifs.



Figure 1 : Appareil portatif utilisé pour le test respiratoire au lactose au service de gastro-entérologie CHU HASSAN II FES.

5. Méthodes de recueil et d'analyse de données

Recueil de données	Analyse de données
<p>Une fiche recueil des données a été établie après une recherche bibliographique et a été validée par le laboratoire d'Epidémiologie, de Biostatistique et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie Fès.</p>	<p>Une analyse descriptive des réponses a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 16.0</p>

RESULTATS

1. Première phase de l'étude

Nous avons inclus dans notre étude **42** patients porteurs de MC :

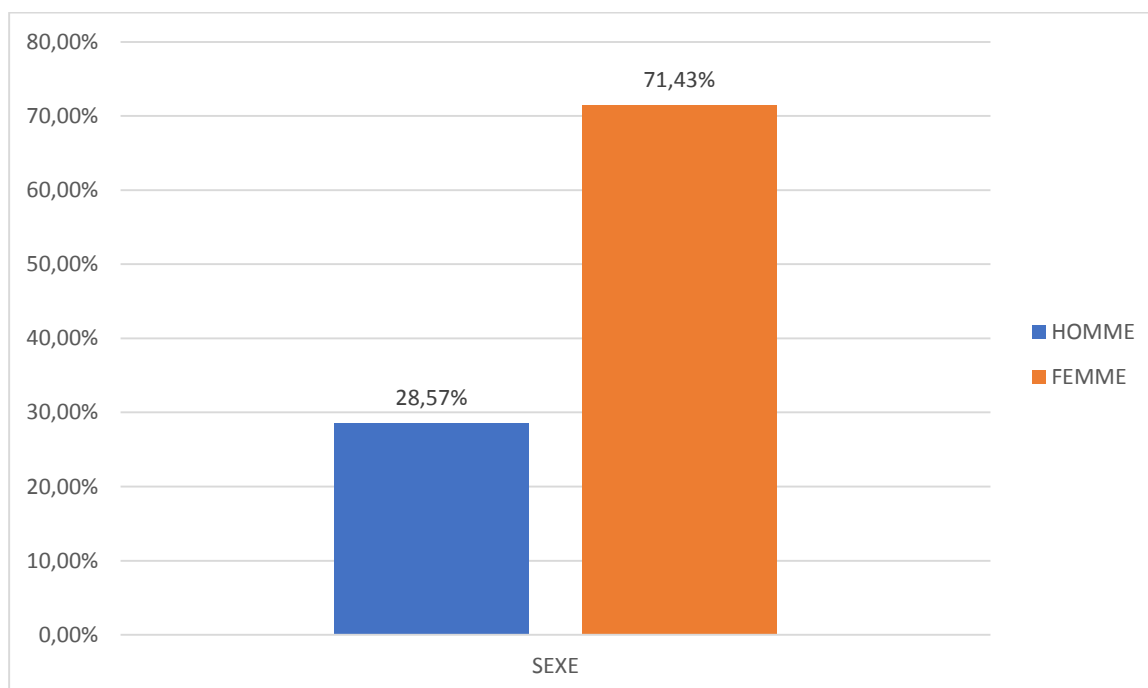
- Sous population 1 : La MC a été nouvellement diagnostiquée chez **26** patients jamais mis sous RSG.
- Sous population 2 : **16** patients étaient mal observants au régime sans gluten avec absence de repousse villositaire au contrôle histologique.

A. Données épidémiologiques et cliniques

Les femmes représentaient **71,43 %** des patients (n=30) par rapport à **28,57 %**

D'hommes (n = 12). Le sexe ratio F/H était de **2,5**.

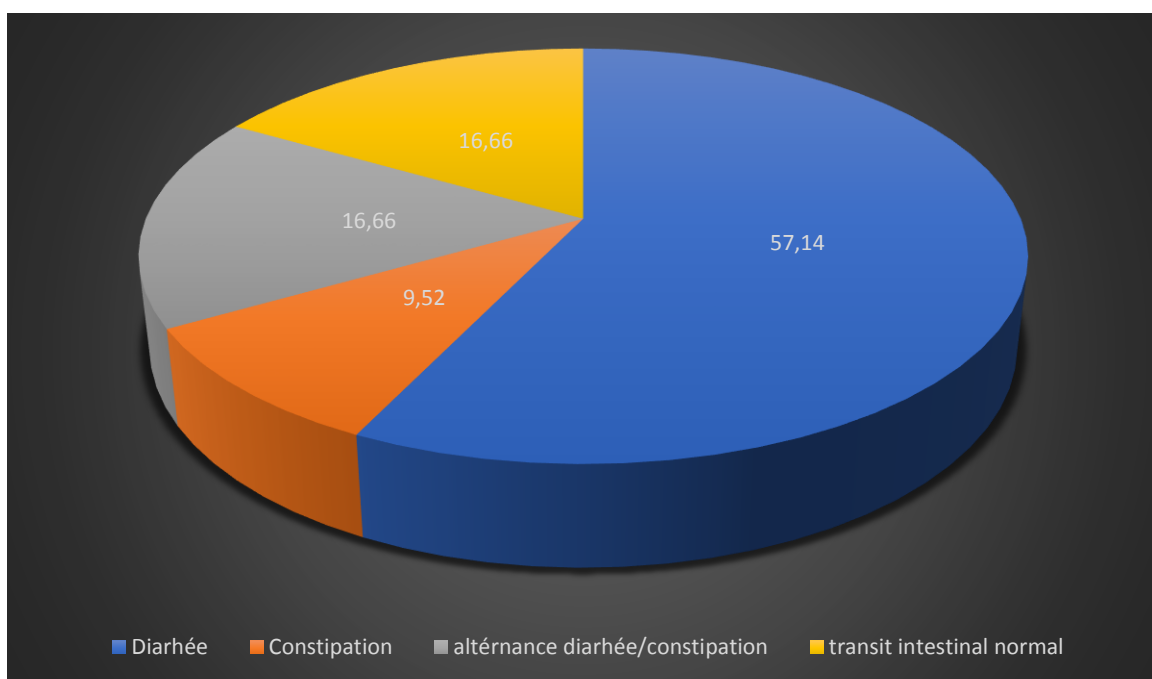
L'âge moyen des patients était de 29 ans (17 - 46).



Graphique 1 : répartition des patients selon le sexe.

Cliniquement, la symptomatologie était dominée par des troubles de transit chez 35 patients (83,33%), une diarrhée chez 24 patients (57,14%) et une alternance diarrhée constipation chez 7 patients (16,66%), 4 patients avec constipation seule (9,52%) et 7 patients avec transit normal (16,66%).

En dehors des troubles intestinaux, on a constaté des douleurs abdominales chez 25 cas (59,52%), une asthénie chez 14 cas (33,33%) et une dyspepsie dans 12 cas (28,57%), une perte de poids a été reportée par 20 patients (41,66%).



Graphique 2 : Les troubles intestinaux rapportés initialement par nos patients.

Une maladie auto-immune était associée dans 5 cas (11,9%) : deux cas de diabète type I, un cas de thyroïdite, un cas de dermatite herpétiforme et une cholangite biliaire primitive.

B. Résultats du bilan biologique initial

Bilan de mal absorption :

- Une anémie chez 22 cas (**52,38%**), dont 20 cas l'anémie était hypochrome microcytaire (90,90%). Une ferritinémie basse est retrouvée chez 28 patients (66,66%).
- Une hypo albuminémie est retrouvée chez 13 patients (**30,95%**).
- Une calcémie normale est retrouvée chez 40 patients (**95,23%**).
- Le dosage de la vitamine D était bas chez 36 patients (**85,71%**).

La recherche des Ac anti TG : s'est révélait positive chez 40 patients (95,23%).

C. Résultats de la première endoscopique

L'endoscopie œsogastroduodénale avait objectivé :

- Une gastrite dans 24 cas (**57,14%**) avec dans **91,66%** des cas la présence d'*Helicobacter pylori* (HP) sur les biopsies.
- Le Duodénum était normal dans 10 cas soit (**23,80%**).
- Elle montrait des lésions pouvant évoquer une AV dans les 32 cas restants (**76,19%**) (Voir tableau 1) :
- Diminution du plissement duodénal dans **54,76%** des cas (n=23).
- Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans **33,33%** des cas (n=14). (Voir figure 3)
- Aspect nodulaire de la muqueuse duodénale dans **19,04%** des cas (n=8).

Tableau 1 : Aspect endoscopique de la muqueuse duodénale par rapport aux deux sous populations de notre étude.

	Aspect normal de la muqueuse duodenale (N=10)	Aspect en mosaïque de la muqueuse (N=14)	Diminution du plissement duodéal (N=23)	Aspect nodulaire de la muqueuse duodénale (N=8)
Sous population 1: Malades nouvellement diagnostiqués (N=26)	n=8	n=9	n=12	n=5
Sous population 2: Anciens malades mal observant initialement au RSG (N=16)	n=2	n=5	n=11	n=3



Figure 2 : Diminution du plissement avec aspect en mosaïque et micronodulaire de la muqueuse duodénale.



Figure 3 : Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale.

D. Résultats histologiques des premières biopsies

L'examen histologique des biopsies duodénales a objectivé une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ainsi qu'une hypercellularité du chorion chez tous nos patients et une hyperplasie des cryptes dans 95,23% des cas (Voir figure5). Dans 25 cas l'histologie a conclu à une atrophie villositaire complète (59,52%), dans 11 cas à une atrophie villositaire modérée (26,19%), dans 2 cas à une atrophie villositaire minime (4,76%) alors qu'elle était absente dans 4 cas (9,52%). (Voir tableau 2)

Tableau 2 : Degré de l'atrophie villositaire dans les deux sous populations de notre étude.

	Absence d'AV (N=4)	AV minime (N=2)	AV modérée (N=11)	AV complète (N=25)
Sous population 1: Malades nouvellement diagnostiqués (N=26)	n=4	n= 0	n=6	n= 16
Sous population 2: Anciens malades mal observants initialement au RSG (N=16)	n=0	n=2	n=5	n=9

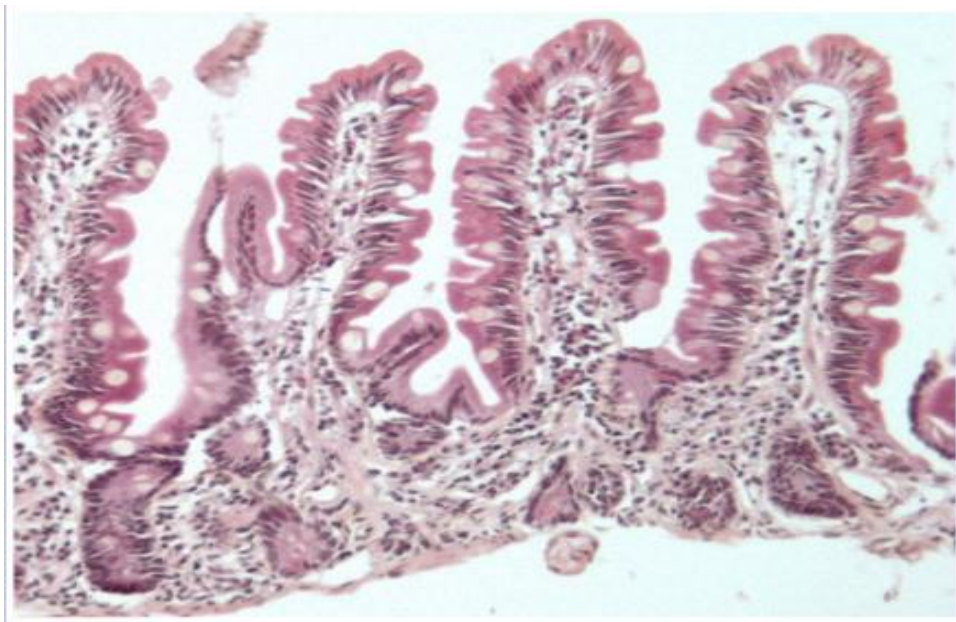


Figure 4 : *Aspect histologique d'un intestin grêle normal [5]*

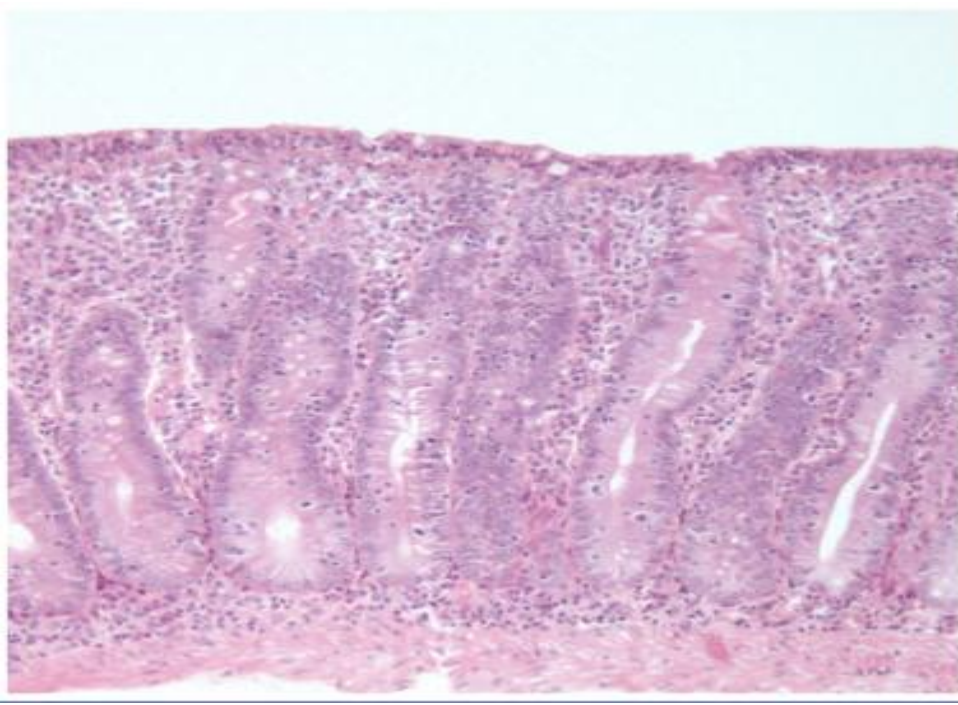


Figure 5 : *Aspect histologique d'atrophie villositaire, augmentation des LIE et hyperplasie cryptique[6]*

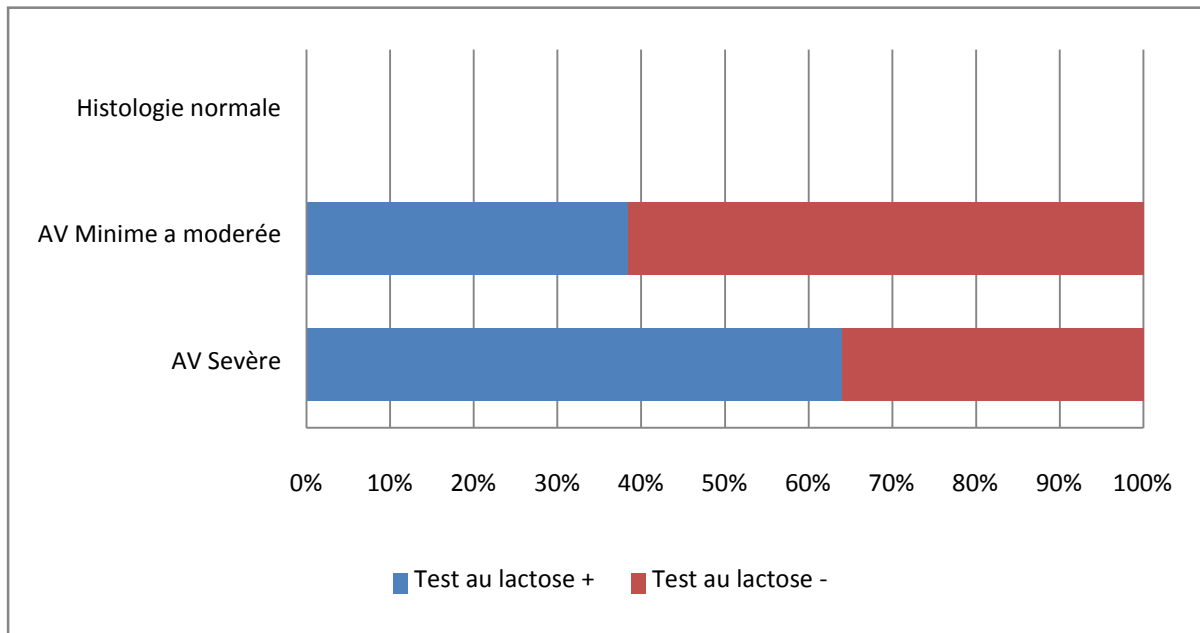
E. Résultats du premier test respiratoire au lactose

Le test respiratoire au lactose au diagnostic s'est révélé positif chez 26 patients soit **61,90%** des cas (n=26), la fermentation du lactose a été précoce chez 4 de nos patients faisant suspecter une pullulation microbienne du grêle, et donc une ML a été diagnostiquée chez 22 patients soit **52,38%**. (Voir tableau 3)

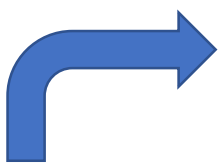
Tableau 3 : Répartition des résultats du test respiratoire au lactose dans les deux sous populations de notre études

	Malabsorption du lactose (N=22)	Absorption normale du lactose (N=16)	Suspicion de pullulation microbienne du grêle (N=4)
Sous population 1: Malades nouvellement diagnostiqués (N=26)	n=14	n=8	n= 4
Sous population 2: Anciens malades mal observant initialement au RSG (N=16)	n=8	n=8	n=0

Chez les patients ayant une AV complète (n=25) la ML était de **68%** (n=17). On a retrouvé une faible corrélation entre le degré avancé de l'atrophie villositaire et la positivité du test de ML avec un $p=0.08$ (Voir graphique 3)



Graphique 3 : Répartition des résultats du test respiratoire au lactose en fonction du degré d'AV.



En somme, la première phase de notre étude nous a permise de distinguer deux groupes de malades coeliaques :

Groupe 1

- patients mal absorbant au lactose

Groupe 2

- ayant une absorption normale du lactose

A mentionner que :

- Les patients, chez qui, nous avons suspecté une pullulation microbienne du grêle ont été exclus de notre étude à la fin de 1ere phase.
- Tous nos patients ont bénéficié d'une séance d'éducation thérapeutique et ont été mis sous RSG.
- Chez les patients appartenant au Groupe 1 (mal absorbant au lactose), un régime pauvre en lactose a été rajouté, en plus du RSG.

2. Phase 2 de l'étude**A. Evaluation clinique**

La symptomatologie clinique retrouvait une diarrhée dans 13cas (34,21%), des douleurs abdominales chez 15 cas (39,47%), une asthénie chez 11cas (28,94%), et une dyspepsie dans 7 cas (18,42%).

B. Evaluation biologique

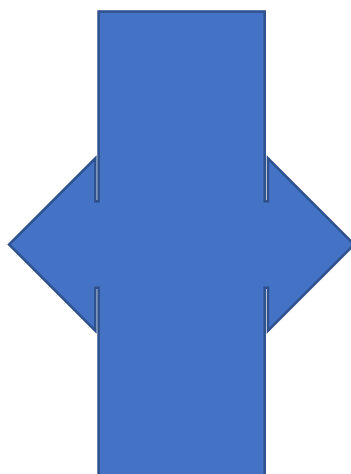
Bilan de mal absorption à 6 mois du régime sans gluten :

- Une anémie hypochrome microcytaire chez 9cas (23,68%).
- Une hypo albuminémie est retrouvé chez 6patients (15,78%).
- Une calcémie normale est retrouvée chez tous les patients.

C. Adhérence au régime

Au bout de six mois du début du RSG associé au régime sans lactose pour le groupe 1 et du RSG seul pour le groupe 2, une évaluation de l'adhérence des patients aux deux régimes est faite à l'aide d'un interrogatoire minutieux.

Adhérence au régime sans gluten.



Adhérence au régime pauvre en lactose.

a. Adhérence au régime sans gluten

Pour les malades mal absorbants au lactose (n=22), à 6 mois du RSG 14 patients étaient adhérents strictement aux régimes sans gluten, soit (63,63%), alors que 4 de nos malades ont eu un écart minime au RSG soit (18,18%), un taux qui rejoint les patients avec écart majeur du RSG. (Voir tableau 4)

Tableau 4 : Evaluation de l'adhérence au RSG après 6 mois de suivi dans le groupe 1.

N=22	RSG strict (N=14)	RSG avec écart minime (N=4)	RSG avec écart majeur (N=4)
Sous population 1 : Malades nouvellement diagnostiqués (N=14)	n=10	n=3	n=1
Sous population 2 : Anciens malades mal observant initialement au RSG(N=8)	n=4	n=1	n=3

Pour les malades ayant une absorption normale du lactose (n=16), à 6 mois du RSG 10 patients étaient adhérents strictement au RSG soit (62,5%), 4 patients ont eu un écart minime au RSG soit (25%) et 2 patients avec écart majeur soit (12,5%).

(Voir tableau 5)

Tableau 5 : Evaluation de l'adhérence au RSG après 6 mois de suivi dans le groupe 2.

N=16	RSG strict (N=10)	RSG avec écart minime (N=4)	RSG avec écart majeur (N=2)
Sous population 1 : Malades nouvellement diagnostiqués (n=8)	n=6	n= 2	n=0
Sous population 2 : Anciens malades mal observant initialement au RSG(N=8)	n=4	n=2	n=2

b. Adhérence au régime sans lactose

L'évolution à 6 mois du régime sans lactose pour les malades diagnostiqués mal absorbants au lactose (n=22), 14 patients ont strictement adhéré au régime sans lactose soit (63,63%), 4 patients ont eu un écart minime soit (18,18%) , un taux égal à celui observé chez les patients qui ont eu un écart majeur (n=4) 18,18%.

(Voir tableau 6)

Tableau 6 : Evaluation du régime pauvre en lactose après 6 mois.

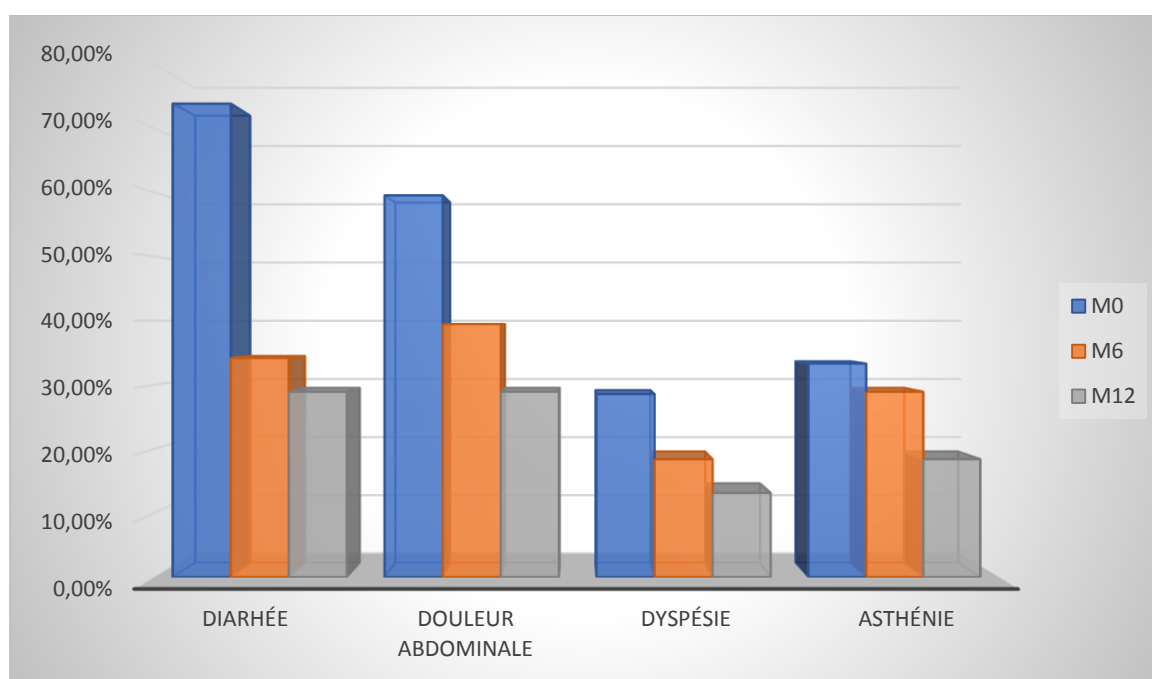
N=22	Régime pauvre en lactose strict (N=14)	Régime pauvre en lactose avec écarts minimales (N=4)	Régime pauvre en lactose avec écarts majeurs (N=4)
Sous population 1 : Malades nouvellement diagnostiqués (N=14)	n=10	n= 3	n=1
Sous population 2 : Anciens malades mal observant initialement au RSG(N=8)	n=4	n=1	n=3

NB : Pour nos patients, chez qui nous avons constaté un écart de régime, une deuxième séance d'éducation thérapeutique sur le RSG avec ou sans régime pauvre en lactose a été réalisée.

3. Troisième phase de l'étude

A. Evaluation clinique

La symptomatologie clinique retrouvait une diarrhée dans 11 cas (28,94%), des douleurs abdominales chez 11 cas (28,94%), une asthénie chez 7cas (18,42%), et une dyspepsie dans 5 cas (13,15%).



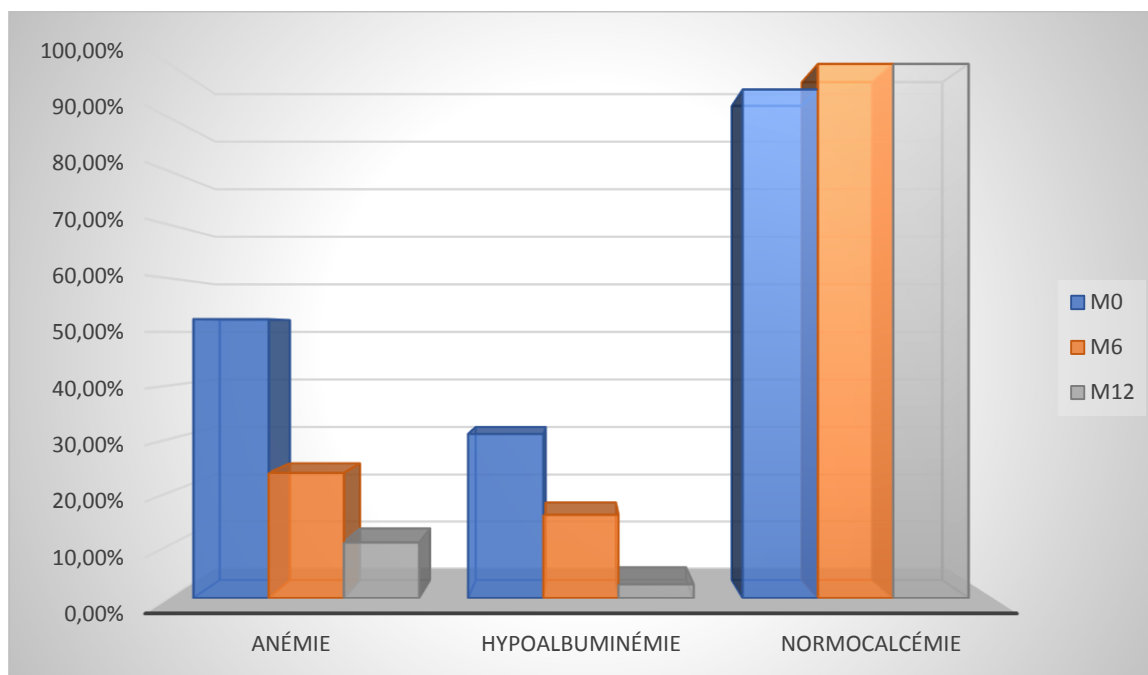
Graphique 4 : Evolution des symptômes cliniques du RSG à M0, M6 et M12.

B. Evaluation biologique

Bilan de mal absorption à 12 mois du régime sans gluten :

- Une anémie hypochrome microcytaire chez 4cas (10,53%).
- Une hypo albuminémie est retrouvé chez un patient (2,63%).
- Une calcémie normale est retrouvée chez tous les patients.

Les sérologies cœliaques de contrôle à 12mois de RSG notamment la recherche des Ac anti TG type IgA a été réalisé chez 33patients, elle s'est révélée négative chez 24 d'entre eux soit 72,72%.



Graphique 5 : Evolution du bilan de malabsorption à M0, M6 et M12.

C. Résultats histologiques des biopsies duodénales de contrôle

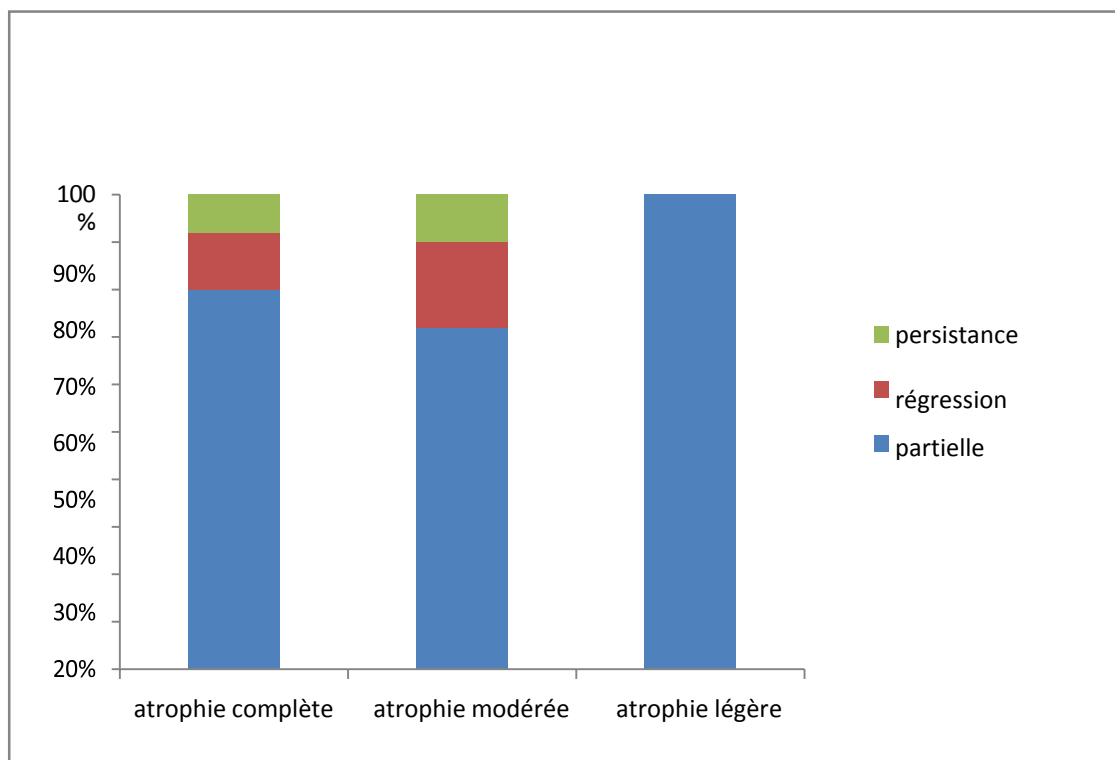
Au bout d'une année de suivi, une endoscopie de contrôle est réalisée chez tous nos patients a constaté une régression totale de l'atrophie villositaire chez **78,94%** des patients (n=30).

Une régression partielle de l'atrophie villositaire chez **13,15%** (n=5) et une persistance du même grade d'atrophie chez **7,89%** (n=3)

(Voir tableau 7)

Tableau 7 : Aspect histologique retrouvé au contrôle endoscopique à 1 an.

N=38	Absence d'atrophie	Atrophie minime	Atrophie modérée	Atrophie complète
Au diagnostic	n=0	n=2	n=11	n= 25
Au contrôle à 1 an	n=30	n=3	n=4	n=1



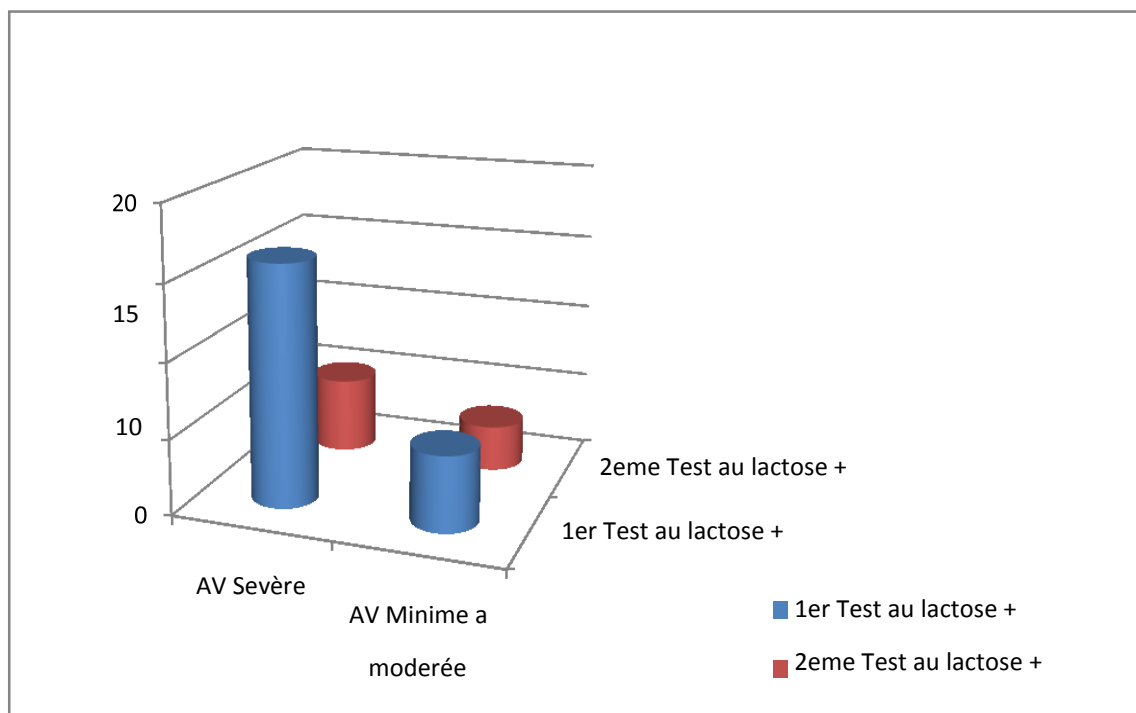
Graphique 6 : Evolution de l'atrophie villositaire après 1 an de RSG.

D. Résultat du test respiratoire de contrôle

Chez les patients diagnostiqués initialement mal absorbants au lactose (n=22) le contrôle à un an s'est révélé négatif chez 14 patients soit chez **63,63%** des patients initialement mal absorbants du lactose.

Dans le groupe de patients chez qui on a constaté une régression totale de l'atrophie villositaire (n=30), le pourcentage de patients chez qui le premier test respiratoire témoignait d'une malabsorption du lactose était de **66,66%** (n=20).

Dans le groupe de patients chez qui on a constaté une absence ou une partielle régression de l'atrophie villositaire (n=8), le pourcentage de patients chez qui le premier test respiratoire témoignait d'une malabsorption du lactose était de **25%** (n=2).



Graphique 7 : Evolution de la malabsorption du lactose après 1 an de RSG en fonction du degré de l'AV au diagnostic.

Dans le groupe des patients chez qui on a constaté une régression totale de l'atrophie villositaire (N=30), 20 patients ont été diagnostiqués initialement mal absorbants au lactose le taux de normalisation de cette absorption était de **70%**(n=14).

Dans le groupe des patients chez qui on a constaté une absence ou une partielle régression de l'atrophie villositaire (N=8) : deux patients ont été diagnostiqués initialement mal absorbants au lactose **25%** , le taux de normalisation de cette absorption était de **0%**(n=0) (Voir tableau 8)

La prévalence de la malabsorption du lactose chez nos malades cœliaques est de **57,89%**. Seule **21,05%** des patients garde une malabsorption du lactose après un an de RSG

Tableau 8 : Résultats du test respiratoire au lactose de contrôle après 1 an du RSG en fonction du Degré de l'AV.

	Régression totale de l'atrophie villositaire (n=20)	Absence ou partielle de régression de l'atrophie villositaire (n=2)
Normalisation de l'absorption du lactose (n=14)	14	0
Persistance de la malabsorption du lactose (n=8)	6	2

DISCUSSION

1. Maladie cœliaque

A. Définition et histoire naturelle

L'intolérance au gluten est connue le plus communément sous le nom de maladie cœliaque. La maladie cœliaque est une entéropathie intestinale de plus en plus fréquente dans le monde. C'est une maladie auto-immune induite par l'ingestion de gluten contenu dans les protéines du blé, du seigle, de l'orge et de l'avoine, chez les individus génétiquement prédisposés. [9]

La première description de la maladie cœliaque date de la seconde moitié du II^{ème} siècle après Jésus-Christ, par Aretaeus de Cappadocia, dont les écrits furent traduits du grec et édités par Francis Adams en 1856. En 1888, Samuel Gee reprend la description de la pathologie en observant plusieurs cas cliniques chez des enfants [10]. Il parle de traitement diététique avec un régime pauvre en aliments à base de farine. On lui attribue traditionnellement la découverte de la maladie, c'est ainsi que la maladie cœliaque est également connue sous le nom de « maladie de Gee ».

Au début du XX^{ème} siècle, Frédéric Still observe que les hydrates de carbone sont bien moins tolérés que les graisses, et montre, en 1918, l'effet particulièrement néfaste du pain chez les malades cœliaques. En 1950, le hollandais Dicke a démontré dans sa thèse que l'état des enfants cœliaques s'améliorait de façon spectaculaire grâce à l'exclusion de toutes les farines de froment, de seigle et d'avoine de leur alimentation [11]. Le caractère toxique du gluten chez les patients cœliaques sera ensuite confirmé par Anderson. [12]

En 1954, l'histologie du duodénum chez le sujet cœliaque est décrite par Paulley [13]. Les facteurs de prédisposition génétique HLA-D (Q2 et Q8) sont démontrés grâce aux travaux de Howell en 1986 [14], et décrits par Sollid en 1989 [15]. Les cinq stades d'atteinte de la muqueuse sont définis par Marsh en 1992 [16]. Le développement de l'endoscopie digestive et les études immunologiques permettront ensuite de préciser la physiopathologie de la maladie.

B. Physiopathologie

La maladie cœliaque est une pathologie multifactorielle. Sa survenue dépend obligatoirement de l'exposition orale au gluten, mais aussi de facteurs complémentaires comme la prédisposition génétique, environnementaux et facteurs immunologiques. (Voir figure 6)

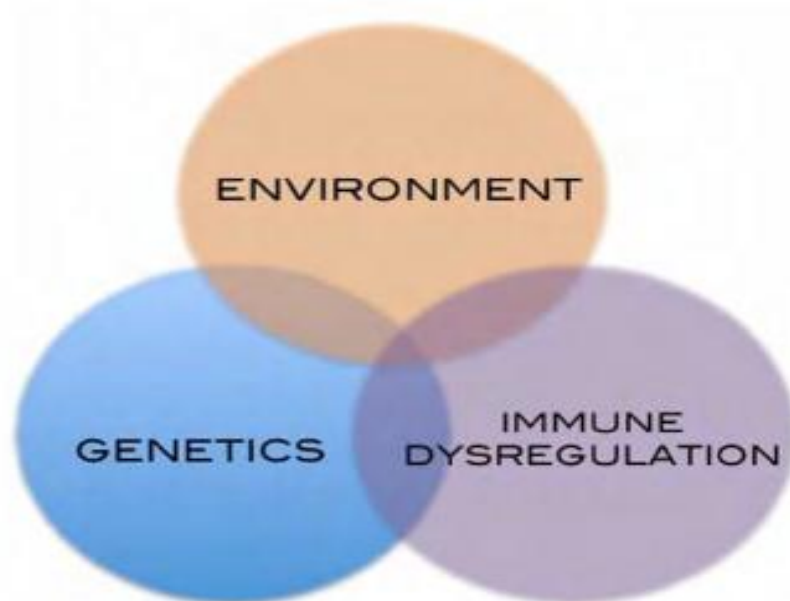


Figure 6 : Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque. [17]

B.1 Rôle du Gluten

Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. Les fractions protéiques du gluten de blé sont les prolamines et la gluténine. La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines dont fait partie la gliadine.

Celle-ci est constituée de protéines monomériques, fractionnées en 4 sous-groupes (α , β , γ et ω), alors que la gluténine comprend des séquences polymériques. La gliadine, résistante aux enzymes duodéno-pancréatiques, est susceptible d'induire des lésions intestinales chez les sujets prédisposés [17].

B.2 Facteurs immunologiques

La maladie cœliaque nécessite donc une susceptibilité génétique (HLA DQ2 ou 8) ainsi que des composantes environnementales (principalement l'ingestion de gluten) mais ces deux conditions sont insuffisantes pour déclencher l'inflammation intestinale propre à la maladie. La dysrégulation du système immunitaire intervient ici.

La gliadine du gluten (fragment peptidique non digéré) pénétrerait à l'intérieur du chorion, du fait d'une perméabilité intestinale accrue. La gliadine serait ensuite modifiée par une enzyme, la transglutaminase tissulaire qui catalyse la désamidation et la transamidation. Les peptides désamidés de la gliadine ont une forte affinité pour les molécules HLA- DQ2 et DQ8 et seraient présentés par l'intermédiaire des CPA aux lymphocytes T4 du chorion. Il en résulterait une réaction inflammatoire de type Th1 avec production d'interféron gamma et d'antiTNF alpha, et une réaction humorale avec production d'anticorps antitransglutaminase tissulaire, anti gliadine et anti endomysium [18].

En parallèle, la physiopathologie de la maladie cœliaque met en jeu une réponse innée avec production d'interleukine 15 par les cellules épithéliales intestinales. Cette production est à l'origine de l'hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux et de l'activation de leur activité cytotoxique [18].

(Voir figure 7)

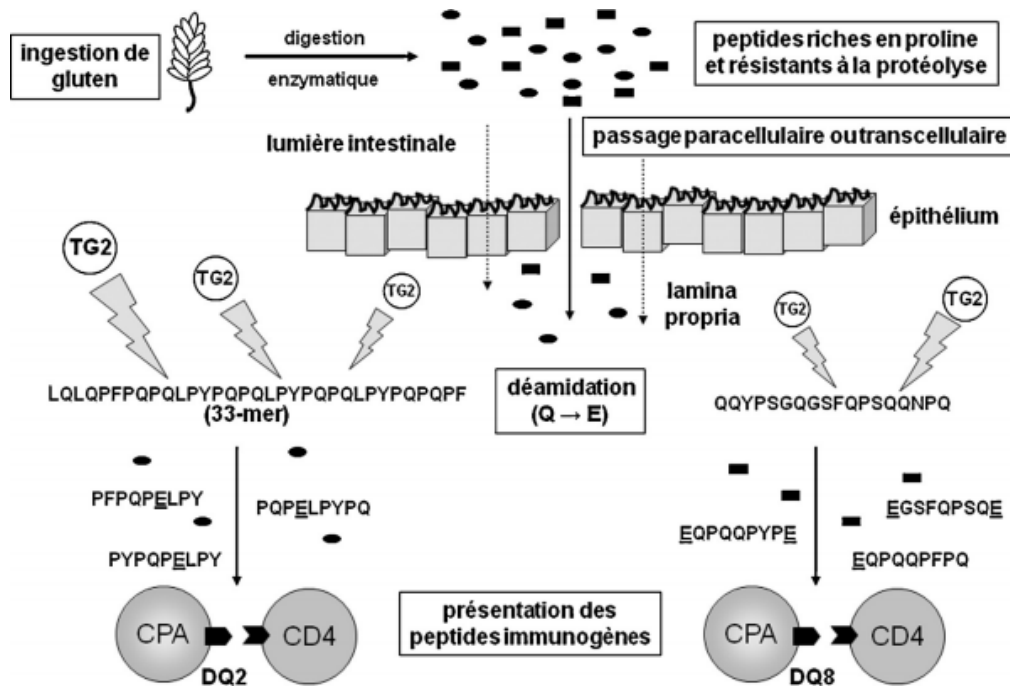


Figure 7 : Facteurs immunologiques de la maladie cœliaque. [19]

B.3 Facteur génétique

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Elle est associée chez les sujets atteints à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité, qui sont des variants des gènes d'histocompatibilité de classe II codant pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8 [20].

Il est nécessaire d'être porteur de cette susceptibilité génétique pour être malade cœliaque, mais pas suffisant. En effet les HLA DQ2 ou DQ8 sont présents chez 20 à 30% des personnes en Europe [21]. Par ailleurs des études génétiques récentes dites « d'association pangénomique » ont associé à la maladie cœliaque un certain nombre d'autres facteurs génétiques communs non HLA. La découverte de ces nouvelles voies impliquées dans la pathogenèse de la maladie est un grand potentiel pour les recherches futures [22].

B.4 Facteur environnemental

Le « déclencheur » de la maladie cœliaque est l'ingestion de gluten. Le gluten est la masse protéique restante après l'extraction de l'amidon du blé et d'autres céréales (orge, seigle). La fraction protéique toxique du gluten est l'alpha gliadine de la famille des prolamines [23].

Le gluten a été progressivement modifié pour répondre aux besoins d'une agriculture de plus en plus intensive et productiviste. Ainsi les blés actuels contiennent plus de gliadines immunogènes que les blés sauvages ancestraux [24].

Par ailleurs une étude de 2012 a objectivé que des molécules n'appartenant pas à la famille du gluten (alpha amylase trypsin inhibitors) stimulent le système inné à produire des médiateurs inflammatoires. Ces molécules jouent un rôle dans la défense du blé contre les animaux nuisibles. Il est possible que la culture sélective ait conduit à une augmentation de la teneur en molécules pro-inflammatoires [22].

D'autres facteurs environnementaux rentreraient en jeu dans le développement de la maladie cœliaque. Les infections intestinales, notamment à adénovirus et à rotavirus altèreraient la barrière intestinale avec une atrophie partielle de la muqueuse, entraîneraient une augmentation de la perméabilité tissulaire, une augmentation de l'expression d'HLA DQ et une augmentation de la concentration de transglutaminase tissulaire, favorisant ainsi le développement de la maladie [25]. Les facteurs immuno-modulateurs du lait maternel, la quantité et l'âge d'introduction du gluten joueraient également un rôle [25]. Les conseils actuels sont d'introduire le gluten en faibles quantités pendant une « fenêtre de tolérance » entre 4 et 6 mois tout en poursuivant l'allaitement maternel.

Un autre facteur environnemental en cours d'étude dans de multiples domaines est le microbiote (variété importante de micro-organismes commensaux de l'intestin humain, complexes et dynamiques). Son rôle dans les maladies à médiation immunitaire gastro-intestinales comme la maladie cœliaque ou d'autres maladies inflammatoires chroniques intestinales est en voie d'exploration [26].

C. Epidémiologie

La maladie cœliaque affecte environ 1% de la population dans les pays occidentaux [28]. A noter que la prévalence de la maladie cœliaque, dans ces pays, se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale, mais elle est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1, de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive, de 1 à 3% en cas d'ostéoporose.[35] Les études épidémiologiques récentes montrent une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque durant les dernières décennies pour des raisons méconnues [29]. La maladie cœliaque est non seulement fréquente dans les pays développés, mais on la trouve de plus en plus dans les régions du monde en voie de développement, telles que l'Afrique du nord [31], le Moyen-Orient [32], et l'Inde [33], et dans les pays développés tels que les Etats unis [30]. (Voir figure 8)

Par ailleurs, au Sahara Occidental, on note les plus hautes prévalences (50 à 60%) de la maladie cœliaque chez des enfants avec une moyenne d'âge de 7,4 ans [34]. Ces auteurs expliquent que ces chiffres énormes seraient probablement le résultat de facteurs génétiques liés à cette population.

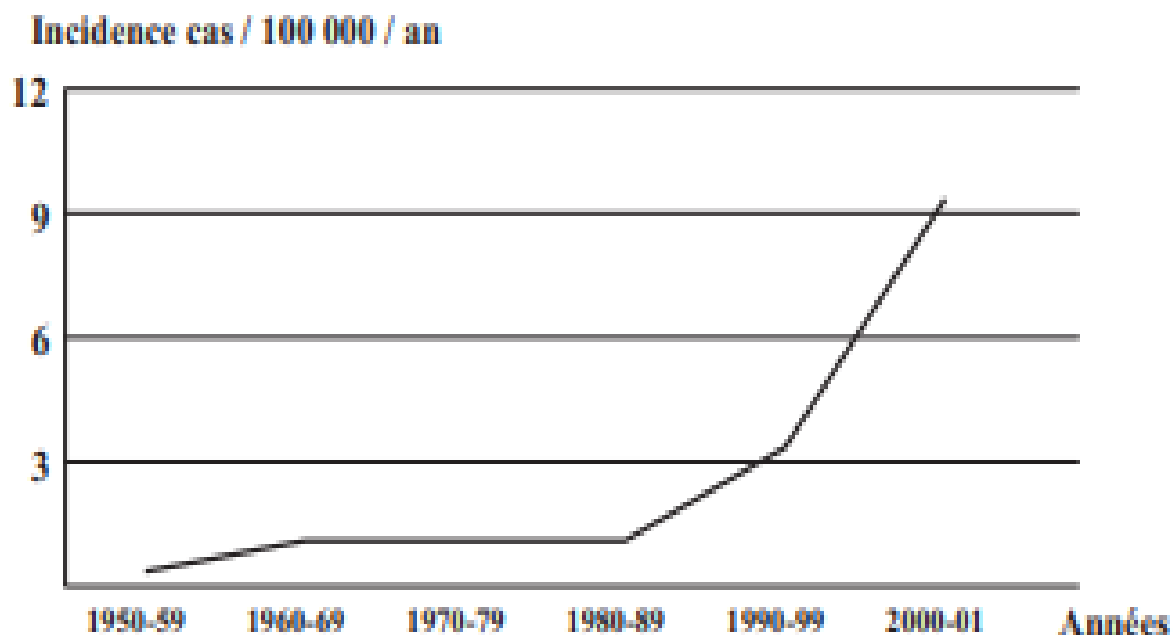


Figure 8 : Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque aux Etats unis depuis 30 ans. [30]

En Amérique du Sud, la maladie cœliaque a longtemps été considérée comme étant une pathologie rare, mais de récentes études ont montré une prévalence plus élevée : au Brésil une étude réalisée chez les donneurs de sang sains a retrouvé une prévalence de 1/681 [36], et une étude réalisée en Argentine sur un échantillon de 2000 personnes une prévalence de 1/167 [37]. Une étude marocaine réalisée à Rabat entre 2000 et 2007 par Benkirane, incluant 22 malades cœliaques adultes a estimé la prévalence de la maladie à 32/1000.[38]

Elle affecte essentiellement les sujets de type caucasien. La maladie cœliaque reste exceptionnelle chez les Noirs africains, les Chinois et les Japonais. En revanche, la prévalence de la MC en Afrique du Nord est proche de celle observée en Europe. [39]

La prévalence de la maladie cœliaque active est très variable dans les différentes populations et la majorité des formes atypiques ou silencieuses reste non diagnostiquées [25].

Moins de 30% des personnes atteintes en Europe seraient actuellement diagnostiquées.[20]

La maladie cœliaque a deux pics de fréquence, avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte entre 20 et 40 ans [21].

Par ailleurs la maladie cœliaque est deux à trois fois plus fréquente chez la femme [23].

La majorité des diagnostics se fait actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation.

L'incidence de la maladie cœliaque a été multipliée par 5 au cours des 25 dernières années, probablement lié à une meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques de dépistage. [25] Un changement dans la qualité et la quantité de blé ingéré, l'alimentation des nourrissons, les infections digestives pourraient également expliquer cette augmentation [20].

D. Manifestations cliniques

Les signes classiques de la maladie cœliaque sont liés à une malabsorption au niveau de l'intestin grêle : diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, douleurs abdominales, asthénie[18].

Cette forme classique est actuellement minoritaire et les formes atypiques, paucisymptomatiques ou silencieuses représentent désormais la majorité des cas diagnostiqués à l'âge adulte (86% des patients diagnostiqués). [40]

Selon les statistiques récentes de la littérature, la fréquence de la **diarrhée** est variable d'une étude à l'autre.

Dans la série **Akbar et al [41]**, la diarrhée a été retrouvée dans 50% des cas.

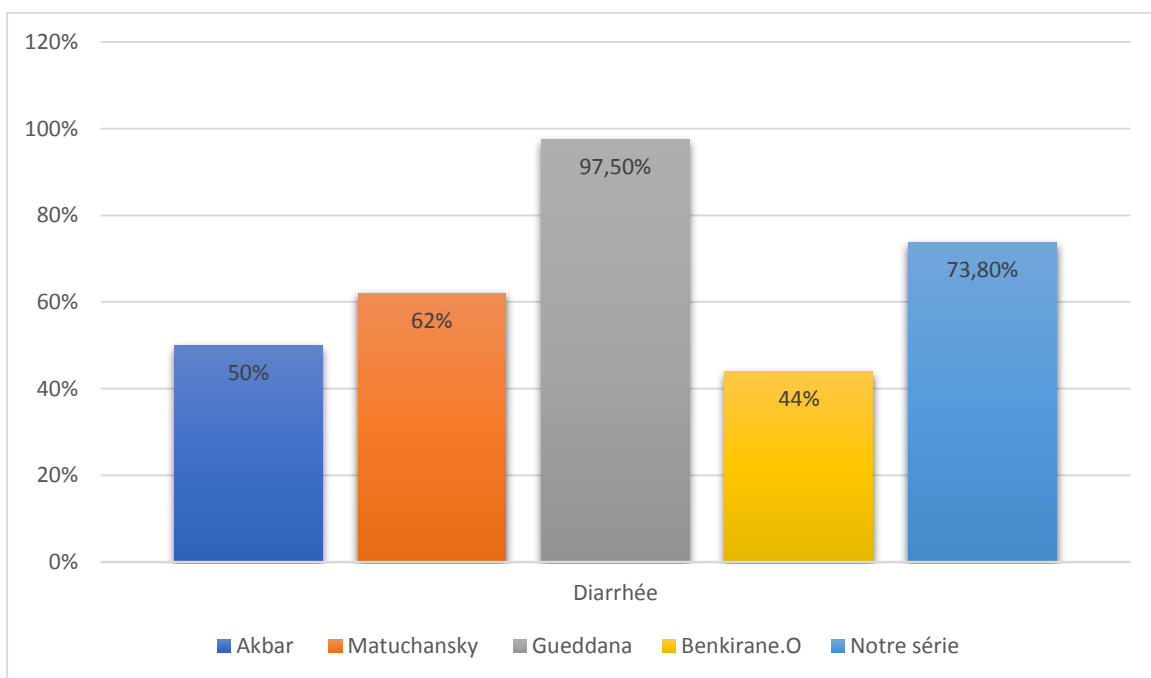
Par contre, dans la série Française de **Matuchansky et al [42]** la diarrhée était estimé à 62%.

A mentionner aussi qu'une étude menée par **Gueddana et al [43]** a objectivé un taux de diarrhée à 97,5.

Une étude nationale menée par **Benkirane.O [38]**, a mis en évidence une diarrhée à 44%.

Dans notre étude 31 cas (**73,80%**) ont rapporté une diarrhée chronique.

La diarrhée, donc, représente encore un signe majeur de la maladie coeliaque.

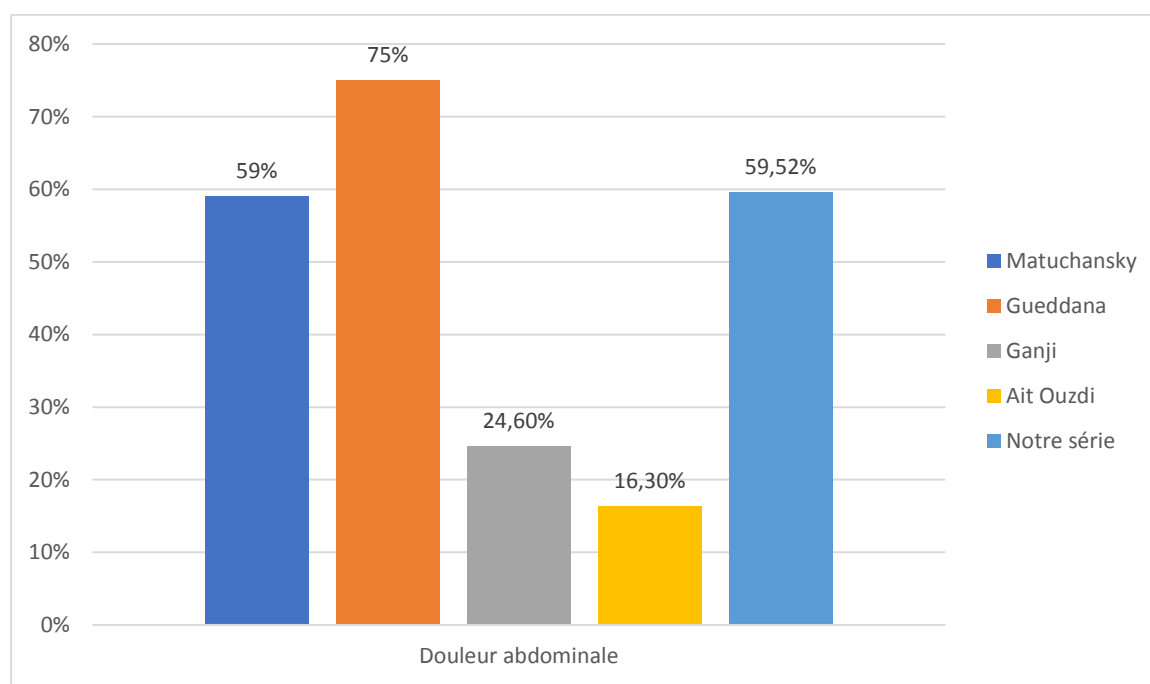


Graphique 8 : Comparaison de la fréquence de la diarrhée chronique dans notre série et celle retrouvée dans d'autres séries.

Quant aux **douleurs abdominales**, elles sont généralement diffuses et modérées [44]. Les douleurs abdominales sévères sont rares et doivent faire rechercher une complication, en particulier une jéjunite ulcérée et ou un lymphome intestinal [44]. Toutefois certaines maladies non compliquées donnent de fortes douleurs qui cèdent au RSG [45].

La fréquence des douleurs abdominales est variable. Dans la série de **Matuchansky et al** [42], ces douleurs ont été retrouvées dans 59% des cas. Dans l'étude de **Gueddana** [43], elles ont été présentes dans 75% des cas. Une autre étude menée par **Ganji et al** [46] a démontré que la douleur abdominale au cours de la maladie cœliaque représente 24,6%. Et selon **Ait Ouzdi** [47], cette

dernière représente 16,3%. Dans notre série, 25 patients **59,52%** présentaient des douleurs abdominales à l'évaluation initiale.



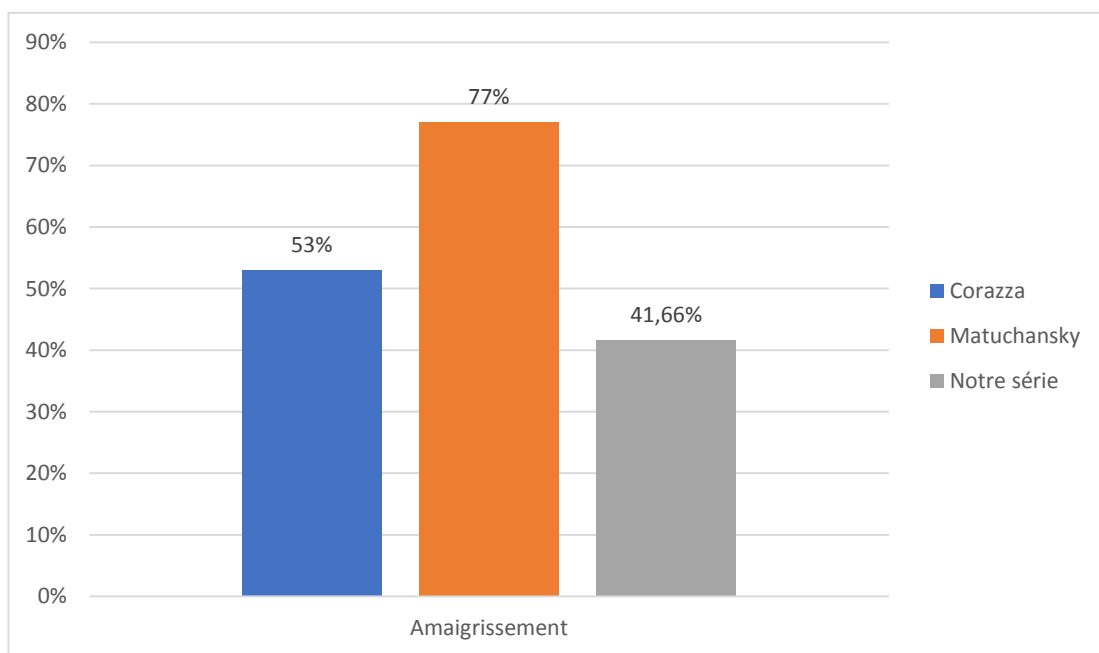
Graphique 9 : Comparaison de la fréquence de la douleur abdominale dans notre série et celle retrouvée dans d'autres séries.

L'amaigrissement est habituel [44], il est secondaire à un déficit nutritionnel [48], son importance dépend de l'ampleur respective de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatrice [44]. 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 [30]).

Récemment, une meilleure connaissance des formes pauci-symptomatiques de la maladie cœliaque et une plus large utilisation des tests sérologiques ont permis de détecter un grand nombre de patients avec un statut nutritionnel normal ou faiblement altéré, et de ce fait, la fréquence de l'amaigrissement a nettement baissé dans les séries récentes surtout dans les pays occidentaux [49].

Dans une étude faite par Corazza et al [49], l'amaigrissement était retrouvé dans 53% des cas. Et dans l'étude de Matuchansky et al [42], l'amaigrissement était retrouvé dans 77%

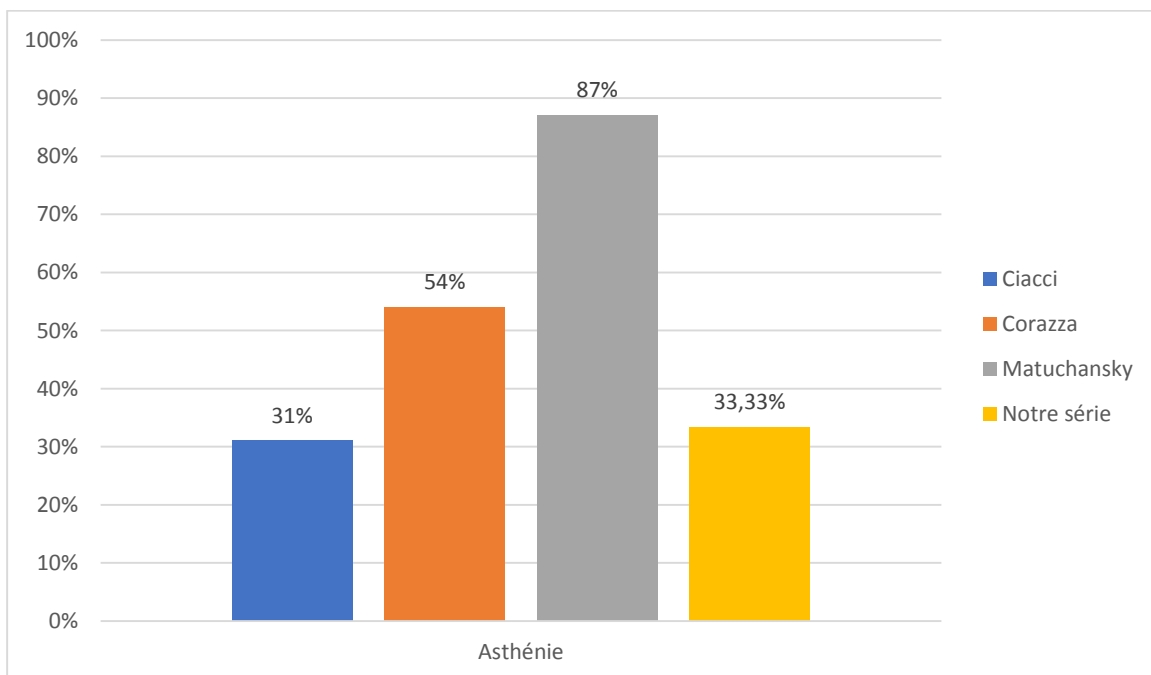
Des cas. Par rapport à notre série, une perte de poids a été reportée par 20 patients soit **41,66%**.



Graphique 10 : comparaison de la fréquence de l'amaigrissement dans notre série et celle retrouvée dans d'autres études.

L'asthénie, quant à elle, ne peut jamais être correctement quantifiée comme les autres signes cliniques précités, pour la raison que cette dernière peut être tolérable pour le patient, c'est-à-dire que l'asthénie est souvent négligée par le malade qui vit, généralement, avec depuis une longue durée. Elle est secondaire à la diminution des échanges énergétiques, à l'hypokaliémie et à l'anémie. [50]

En effet, l'asthénie a été retrouvée chez 31% des patients de la série de **Ciacci et al** [51], chez 54% des patients de la série de **Corazza et al** [49], chez 87% des patients de la série de **Matuchansky et al** [42]. Dans notre étude, ce symptôme a été décrit par 14 patients soit **33,33%**.



Graphique 11 : Comparaison de la fréquence de l'asthénie dans notre série et celle retrouvée dans d'autres études.

Le syndrome anémique ne manque pas aussi d'importance. Il se manifeste cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et palpitation, secondaire à une anémie par carence martiale ou mégaloblastique par malabsorption en folates et/ou en vitamine B12. [58]

Dans la série de **Modigliani et al [64]**, l'anémie était à 50%, un taux légèrement proche de celui de **Fernandez et al** qui est de 54% [65]. Une étude tunisienne menée par **Gueddana** a objectivé une anémie à 65% [43]. Dans notre série, l'anémie a été retrouvé chez 22 cas, soit **52,38%**.



En plus des signes cliniques déjà abordés, il existe d'autres manifestations cliniques dans la littérature qui ont prouvé leurs importances dans le cadre de la maladie cœliaque, avec des degrés de gravité :

– **Signes ostéo-articulaires :**

Dans une étude britannique réalisée par **Lubrano** et portant sur 200 adultes atteints de maladie cœliaque, 26% des patients présentait des signes ostéoarticulaires [52]. Ces manifestations ostéo-articulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie, et se présentent aussi sous forme d'atteinte périphérique et/ou d'atteinte axiale. L'atteinte des articulations périphériques, touche les chevilles, les genoux et les mains. Des arthrites non érosives (4 à 25% selon les séries) peuvent également toucher préférentiellement les grosses articulations (hanches, genoux, épaules) ; elles peuvent prendre la forme de mono-, d'oligo- ou de polyarthrites [53]. Elles sont plus fréquentes chez les patients non traités [50]. L'atteinte axiale est généralement représentée par des lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le régime sans gluten, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates. La prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie chez les cœliaques a été étudiée par **Green [54]**, environ 7% des patients atteints de maladie cœliaque ont une ostéopénie ou une ostéoporose. Une étude prospective réalisée par **Stenson [55]** a montré une prévalence de 3,4% de maladie cœliaque dans le groupe de patients ostéoporotiques contre 0,2% dans le groupe sans ostéoporose. La recherche de la maladie cœliaque serait donc justifiée en cas d'ostéoporose idiopathique.

– Signes cutanéomuqueuses :

À côté de la dermatite herpétiforme dont l'association à la maladie cœliaque a été clairement démontrée, d'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie cœliaque. On retrouve en effet une vascularite cutanée nécrotique, avec nodules hypodermiques, purpura ou plaques nécrotiques parfois ulcérées, a été occasionnellement rapportée [56]. Un hippocratisme digital est observé dans près de 20% des cas, une hyperpigmentation cutanée et parfois, de la muqueuse buccale, liée à la malabsorption de fer et de vitamine C, un lichen plan et pyoderma gangrenosum, une glossite, une aphtose buccale récidivante [57], et enfin, une alopécie parfois à type de pelade en rapport avec un déficit en vitamines B5 et B8, en zinc et en acide gras organique est retrouvée dans 1% des cas en l'absence de tout autre signe clinique d'entéropathie [49]. Ces lésions cutanées sont toutes plus au moins sensibles au régime sans gluten [58].

– Signes génitaux :

Corazza et al. [57] avaient retrouvé des troubles génitaux dans 23% des cas, **Ciacci et al.** [51] les avaient notés dans 33% des cas. Dans une étude menée par **Meloni et al.** [59] une maladie cœliaque a été retrouvée chez 3,3% des patientes explorée pour stérilité. La prédominance féminine conduit à envisager les conséquences de la maladie cœliaque sur la fertilité et sur la grossesse. Dans la série de **Martinelli** [55], il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traités, risque qui disparaît après un an de régime sans gluten [60]. Le régime sans gluten permet, pendant la grossesse des femmes atteintes de maladie cœliaque, d'éviter le retard de croissance intra-utérin et de limiter l'hypotrophie à la naissance [61]. On note également une fréquence augmentée des aménorrhées et même de stérilité [59]. Aucune étude n'a mis en évidence de risque de malformations néonatales. L'appareil génital masculin est également concerné avec une plus grande

stérilité chez les hommes suivis pour une maladie cœliaque [62]. Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale [62].

Tableau 10 : Récapitulatif de la fréquence des principaux signes extra-digestifs de la maladie cœliaque.

Séries	Matuchansk	Modigliani	Fernandez	Oudghiri (série marocaine)	Barada	Gueddana	Notre série
Références	[63]	[64]	[65]	[68]	[67]	[43]	
Amaigrissement	77%	75%	22%	69%	82%	85%	41,66%
Anémie	87%	50%	54%	60,7%	-----	65%	52,38%
Signes ostéo articulaire	26%	35%	13%	29,7%	-----	-----	-----
Signes cutanéomuqueux	---	22%	-----	16,6%	----	20%	-----
Signes génitaux	---	-----	-----	29,7%	-----	10%	-----
Retard staturo pondéral	---	-----	-----	5,5%	7,7%	-----	-----
Signes neuromusculaires	---	-----	5%	15,2%	-----	2,5%	-----

E. Les données des tests immuno-sérologiques

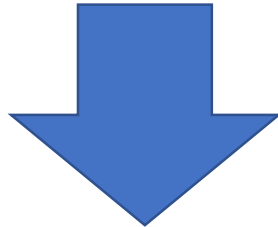
Les marqueurs sérologiques constituent actuellement la première étape du diagnostic quelle que soit la forme clinique. Ils sont particulièrement utiles en cas de suspicion de maladie coéliquaue devant des signes frustes ou atypiques. Les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie coéliquaue et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés [69]. La recherche d'IgA antiendomysium (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses. Les anticorps antitransglutaminase tissulaire (anti-tTG2), détectés facilement par la technique ELISA, ont une excellente sensibilité (85 à 98%) et spécificité (94 à 98%). Les recommandations actuelles [70] préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-tTG2 en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-EMA est préconisée en deuxième intention. Il est indispensable d'y associer un dosage pondéral des immunoglobulines car ces tests peuvent être pris en défaut en cas de déficit en IgA (IgA < 0,2 g/l), présent chez environ 2% des sujets intolérants au gluten. Dans ce cas, il est alors recommandé de rechercher les IgG anti-tTG2 et IgG anti-EMA, et de réaliser une biopsie intestinale. En cas de marqueurs sérologiques négatifs alors que le tableau clinique est évocateur, ou de discordance entre les différents anticorps, il sera discuté de rechercher les facteurs génétiques HLA-DQ2/DQ8 et de réaliser une biopsie intestinale si ces derniers sont présents.

Dans un étude algérienne faite par **Mazzouzi et al [71]**, les Ac anti transglutimase tissulaire se sont révélés positif à 66,66%, un chiffre qui rejoint l'étude faite au **CHU Rabat par Mme Loudghiri** en 2010 qui était à 66,7% . Quant à l'étude menée par **Kerfal et al [72]** le taux était à 92,3%. Dans notre série, le dosage des anticorps anti-transglutaminase tissulaire a été réalisé chez tous nos patients. Il était positif dans 40 cas soit **95,23%**.

F. Les données endoscopiques et histologiques de la MC

L'étude histologique au cours de la maladie cœliaque de l'adulte est d'un grand intérêt, elle permet d'une part de poser le diagnostic d'atrophie villositaire qui est un critère obligatoire au diagnostic de la maladie et d'autre part, elle permet de suivre l'évolution sous régime sans gluten. Pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque, il est recommandé de prélever, habituellement au cours d'une endoscopie, 4 à 6 prélèvements au niveau du duodénum. Celle-ci montre une atrophie villositaire totale ou sub-totale (grades 2 ou 3 de Marsh), associée à une hyperplasie des cryptes et une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (supérieure à 40 %) [51]. Le diagnostic histologique peut être difficile en cas de régime sans gluten débuté de façon intempestive, estompant les lésions caractéristiques.

Rappel de l'aspect de la muqueuse normale :



Une muqueuse intestinale normale se caractérise par des villosités longues et des cryptes profondes. Les villosités mesurent 300 à 500 μ et occupent les $\frac{3}{4}$ de la hauteur totale de la muqueuse. Les glandes sont tubuleuses et la population lymphocytaire peu dense. Le nombre des lymphocytes intraépithéliaux est de 20 à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales. Ces lymphocytes intra-épithéliaux sont majoritairement CD8+. Ils expriment à leur surface plusieurs molécules dont CD3+, CD2+ ou le TCR α β . A proximité d'un follicule lymphoïde, le relief villositaire est pauvre ou absent [73].

NB : L'atrophie des villosités est toujours associée à une hyperplasie des cryptes avec augmentation du nombre des mitoses. L'AV peut être plus ou moins étendu le long de l'intestin grêle et de degré variable au moment du diagnostic. L'AV semble toujours présent et plus marquée au niveau du duodénum qu'au niveau du jéjunum et est donc le plus souvent accessible à une endoscopie oeso-gastroduodénale classique. [74]

Dans la maladie cœliaque, l'atrophie villositaire est gradée selon la classification de Marche et Matuchansky, se base sur l'évaluation de 3 paramètres [75]

(Voir figure9) :

- La hauteur des villosités.
- Le rapport cryptes/ villosités.
- Le nombre de cellules calciformes.

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	totale	< 50	

V : villosité ; C : crypte.

Figure 9 : Classification des atrophies villositaires selon Marche Et Matuchansky. [75]

Selon une étude algérienne menée par **Merani et al [76]**, une fibroscopie a été réalisée chez 69 patients l'aspect endoscopique le plus observé est un plissement duodéal diminué de la hauteur dans 16 cas soit (23,18%), L'aspect « en mosaïque » duodénale est retrouvé chez 5 de nos patients (7,24%). Dans la série du CHU de Fès (**K.Saada et al., 2010**), tous les patients avaient bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale qui était normale dans 61% des cas, elle montrait une raréfaction des plis duodénaux chez 17% des cas, et une gastrite antrofundique dans 5% des cas.

Dans notre série, une fibroscopie initiale a été réalisée chez tous nos patients et était normale dans 10 cas soit (**23,80%**), elle montrait des lésions évocatrices d'atrophie villositaire dans les 32 cas restants (**76,19%**) :

- Diminution du plissement duodéal dans 54,76% des cas (n=23).
- Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale dans **33,33%** des cas (n=14).
- Aspect nodulaire de la muqueuse duodénale dans 19,04% des cas (n=8).

G. Maladies auto-immunes associées

Une prévalence considérablement accrue de maladies auto-immunes (MA) a été rapportées chez des individus avec une MC et leurs parents au premier degré par rapport à un groupe contrôle, estimée jusqu'à 15% des cas [77]. Chez les patients cœliaques, un diagnostic tôt avec une histoire familiale d'auto-immunité sont un facteur de risque pour le développement d'autres maladies auto-immunes, tandis que le régime sans gluten a un effet protecteur.[78]

Dans la littérature, le diabète insulino-dépend de type 1 est l'une des pathologies les plus associées à la maladie cœliaque, à une prévalence qui varie entre 2,2% et 18,51% [79].

Selon **Sategna et al [80]**, l'association au diabète ID type 1 était de 3,79%, un taux proche d'une étude faite par **Green et al [81]** qui est de 3,3%. Pour **Qari et al [82]** le chiffre est nettement plus élevé, à 18,51%. Dans la série de **Makharia et al [79]** l'association était de 2,2%. Dans notre série, un diabète insulino-dépendant a été retrouvé chez deux de nos patients soit 4%.

Les thyroïdites auto-immunes ne manquent pas aussi d'association avec la maladie cœliaque. Une étude Finlandaise [83] a été évaluée à 13,9%. Une série Saoudienne [82] a mis en évidence un taux de 12,5%. Dans notre série, un patient présentait une thyroïdite auto-immune.

Dans la littérature, d'autres pathologies sont associées à la maladie cœliaque : [84] [85] [86] [87]

- Lupus érythémateux systémique.
- Dermatomyosite.
- Maladie de Sjögren.
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Néphropathie à IgA.
- Sarcoïdose.
- Maladie d'Addison.
- Vascularite.
- Polymyosite.
- Myasthénie.
- Maladies inflammatoires intestinales (Crhon).
- Vitiligo.
- ...

H. Complications

a- Complications malignes

La prévalence des lésions malignes au cours de la MC non traitée est d'environ 10%. La mortalité d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale [88]. 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 [88]. 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 [89]. Les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL et de l'œsophage, les adénocarcinomes du grêle, du sein, et du testicule sont aussi fréquents au cours de la MC [58].

L'étude de Rabat [38] a trouvé un cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage. Dans l'étude de Akbar [41], le lymphome gastro-intestinal a été retrouvé dans 6,5% des cas. Green et al [81] 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.

b- 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 [58]. Mediouni et al [90] ont trouvé 35% des cas d'ostéopénie dans leur étude qui a identifié le profit densitométrique chez 40 malades cœliaques adultes.

c- 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 [91]. 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 [91].

Sans oublier de mentionner qu'il existe d'autres complications de la maladie cœliaque telles que les ulcérations duodéno-jéjuno-iléales, Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique. [92]

Les complications de la MC font toute sa gravité. Le RSG permet de prévenir la majorité de ces complications, et un patient suivant rigoureusement et définitivement le régime doit être considéré comme ayant une espérance de vie normale. [96]

I. Traitement et évolution

La prise en charge initiale de la MC comprend [93] :

- 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.

- Un traitement symptomatique à base de supplémentation vitaminique en fer, en folates, en calcium et en vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale du traitement. [94]

a- Régime sans gluten

L'exclusion complète et définitive du gluten est la base du traitement de la MC. Le principe du RSG repose sur la suppression de tous les aliments contenant les trois céréales toxiques (blé, seigle, orge). Ces céréales sont substituées par d'autres céréales en particulier le riz et le maïs [95]. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée [94]. 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 [97]. Si la présence de gluten est connue comme évidente dans des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux composés issus de l'industrie agroalimentaire (en particulier les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses sauces) peuvent aussi en contenir : des composants leur sont souvent ajoutés pour des raisons de texture ou de stabilité, sans que la présence de gluten n'y soit nécessairement signalée. 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. 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 [97]. Le médecin se doit de convaincre et de motiver les coeliaque adultes sur la rigueur et le caractère définitif du RSG, y compris lorsque et après qu'ils sont devenus cliniquement asymptomatiques [98]. 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) [97]. 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 coeliaques, de communiquer avec les opérateurs médicaux et paramédicaux pour une bonne prise en charge médicale des malades coeliaques, 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 [99].

L'adhérence au RSG est variable pour chaque personne, qui dépend surtout de la conviction des patients vis-à-vis de la maladie, et bien sur de la relation médecin-malade. Pour les uns, le RSG constitue une alternative parfaite pour mener une vie équilibrée, et pour d'autres le régime a un retentissement négatif sur la vie sociale.

En France, seulement un adulte sur deux est observant de façon prolongée [100]. Ce mauvais résultat est en partie expliqué par le caractère très contraignant du régime.

Les résultats de notre étude ont montré que 24 patients sur 38 ont une bonne assiduité vis-à-vis de leur régime. Par contre 8 patients ont une

assiduité moyenne et 6 patients qui ont une assiduité mauvaise.

Les patients qui souffrent de la maladie devraient être dirigés vers un diététicien qui possède une expérience sur la maladie cœliaque pour la surveillance régulière de l'état nutritionnel des patients et l'adaptation éventuelle du régime sans gluten[101].

Dans notre étude tous nos patients ont bénéficié d'une première séance d'éducation thérapeutique portant sur les modalités du régime sans gluten. Les patients chez qui on a constaté des écarts de régime à 6mois du RSG ont bénéficié d'une deuxième séance d'éducation thérapeutique.

Tableau 11 : Quelques aliments autorisés et interdits dans la maladie cœliaque.

[102]

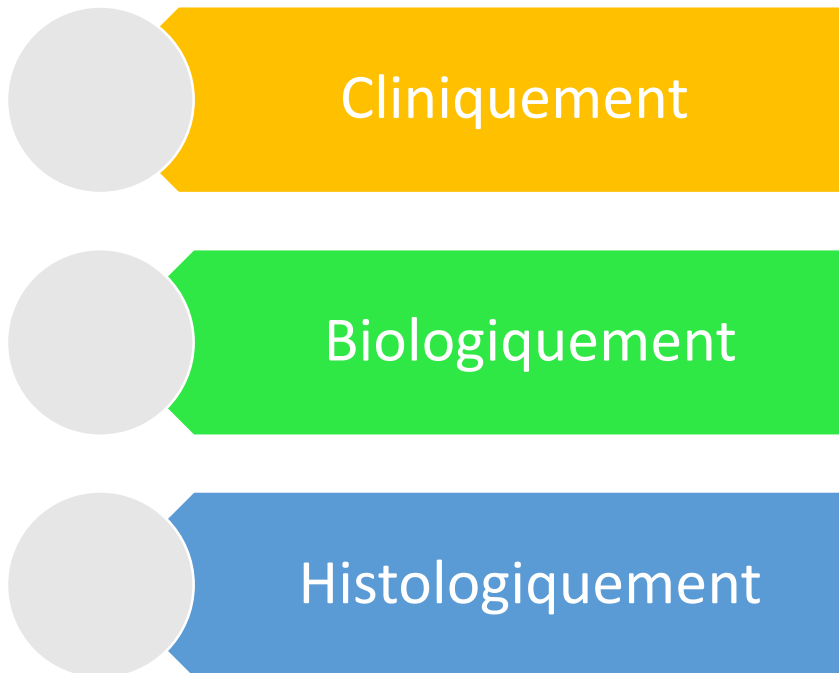
Aliments	Autorisés	Interdits
Légumes et fruits	-Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserves au naturel	-Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés* -Potage et soupe en sachet ou en boîte*
Fruits frais Fruits oléagineux	-Tous autorisés frais, en conserves, confits -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

c. surveillance et Evolution

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 à 6 mois et à 1 an après l'introduction du régime [93]. 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 [103]. 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. 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 [93].



Quant à l'évolution de la MC, elle doit être surveillée :



Cliniquement, Chez l'adulte avec MC, la réponse est souvent très vite dessinée en quelques jours à quelques semaines [97]. 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 [94].

Biologiquement, La réponse incluant la négativation des AEM ou ATG s'apprécie à 6 mois ou à 1 an [97]. 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 [58]. 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 [103].

Histologiquement, 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 [97].

Dans notre étude une amélioration de la diarrhée a été notée dans **64,51%** des cas, ainsi qu'une régression des douleurs abdominales et de l'asthénie dans respectivement **56%** et **50%** des cas. Dans une étude marocaine réalisée par **Kerfal Amal en 2012**, la supplémentation en fer était estimée à **77,4%**. Dans notre série, **52,38%** des patients présentaient une anémie pour laquelle ils ont été mis sous supplémentation avec une bonne réponse dans **81,81%** des cas. De même pour notre étude la recherche des anticorps anti transglutaminases type IgA a été contrôlée à 12 mois du RSG chez 33 patients, elle s'est révélée négative chez 24 d'entre eux soit **72,72%**.

Au bout d'une année de suivi, une endoscopie de contrôle a été réalisée chez tous nos patients et a constaté une régression totale de l'atrophie villositaire chez **78,94%** des patients (n=30), une régression partielle de l'AV chez **13,15%** (n=5) et une persistance du même grade d'atrophie chez **7,89%** (n=3).3

NB : si le diagnostic de la maladie cœliaque confirmé, il est recommandé de proposer aux apparentés des patients cœliaques un dépistage systématique. Cette attitude est justifiée, d'une part le risque augmenté de complications de la maladie cœliaque à long terme, et d'autre part, par la fréquence plus élevée de la maladie cœliaque dans les familles de patients atteints. Ce risque accru justifie la réalisation d'un test de dépistage sérologique surtout chez les apparentés au premier degré. Ce test pourrait également être envisagé, en fonction du contexte (antécédents de symptômes dans le passé, présence de signes cliniques...), chez les apparentés au second degré. [104]

J. 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 [94]. 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% [105]. 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. [106]

2. La malabsorption du lactose

A. Physiopathologie

Le lactose est le sucre principal (ou hydrate de carbone) naturellement présent dans le lait et les produits laitiers. Le lactose est composé de glucose et de galactose, deux sucres simples utilisés directement par notre corps comme source d'énergie. La lactase, une enzyme, fractionne le lactose en glucose et en galactose. [107] (Voir figure10)

Le lait humain contient 7,2% de lactose (le lait de vache en contient seulement 4,7%), qui fournit jusqu'à 50% des besoins énergétiques d'un nourrisson (le lait de vache fournit jusqu'à 30% des besoins énergétiques d'un nourrisson). Le glucose est présent dans un grand nombre d'aliments, en revanche le lactose est la seule source de galactose. Le galactose possède diverses fonctions biologiques, et joue un rôle dans les processus neuronaux et immunologiques. Le galactose est un composant de plusieurs macromolécules (cérébrosides, gangliosides et mucoprotéines), qui sont des

constituants essentiels de la membrane des cellules nerveuses. Le galactose est également un composant des molécules présentes sur les cellules sanguines et qui déterminent les groupes sanguins ABO.

L'enzyme lactase – phlorizin hydrolase est retrouvée au niveau du pôle apical des entérocytes de la bordure en brosse de l'intestin grêle, surtout au niveau du jéjunum. Dès la huitième semaine de grossesse, l'activité lactase est présente au niveau de la surface de la muqueuse intestinale humaine : son activité est maximale à la naissance, puis elle diminue progressivement pour atteindre des valeurs très basses après le sevrage maternel (sujets « lactase non persistants »). Ce profil évolutif est un phénomène normal se produisant chez la plupart des mammifères après le sevrage, et dans 70–75 % de la population humaine mondiale, en particulier chez les Africains, les Indiens d'Amérique et les Asiatiques [107]. Cette baisse de l'activité enzymatique, génétiquement déterminée et non influencée par la poursuite ou non de la consommation de lait, se transmet héréditairement sur un mode récessif non lié au sexe. Les 25 à 30 % restants de la population qui conservent une forte activité lactique à l'âge adulte sont dits « lactase-persistants » et sont constitués de sujets originaires d'Europe du Nord et de Nord-américains caucasiens [108]. Les populations d'Europe du Sud et des régions méditerranéennes (Italie du sud, Grèce) sont lactase non persistante. En France, la prévalence des hypolactasies est estimée entre 10 et 30 % [109]. Le gène responsable de la synthèse de la lactase (gène LCT), localisé sur le bras long du chromosome 2, est régulé par un gène promoteur localisé à une distance de 13 910 paires de bases de celui-ci [110]. Plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples sont associés aux phénotypes lactase persistance/non persistance : ainsi, le génotype cytosine/cytosine (C/C-13910) du promoteur est associé au phénotype lactase non persistance (intolérants) alors que la mutation cytosine-thymine d'un allèle (C/T-13910) ou des deux allèles (T/T-13910) élimine la réduction d'activité du

gène promoteur de telle sorte que l'activité lactique reste au niveau infantile jusqu'à l'âge adulte (lactase persistance) [111]. La non-persistance de l'activité lactique ne reflèterait donc pas une diminution de synthèse de l'activité de cette enzyme liée à l'âge, mais une ingénieuse fonction du gène contrôlant la réduction de la synthèse de la lactase avec l'âge de l'individu.

Classiquement le déficit en lactase peut être :



- D'origine primaire acquise, se développant avec l'âge [108] (lactase non persistance) déjà décrit auparavant.
- Congénitale : affection rarissime décrite essentiellement en Finlande [112], de transmission autosomique récessive.
- Acquise ou secondaire à une affection endommageant la bordure en brosse de la muqueuse du grêle (maladie coéliquaue, infections comme la giardiase ou les gastroentérites sévères à rotavirus, maladie de crohn) : pouvant durer parfois plusieurs semaines, le déficit étant transitoire et réversible avec la guérison de la muqueuse. [113]

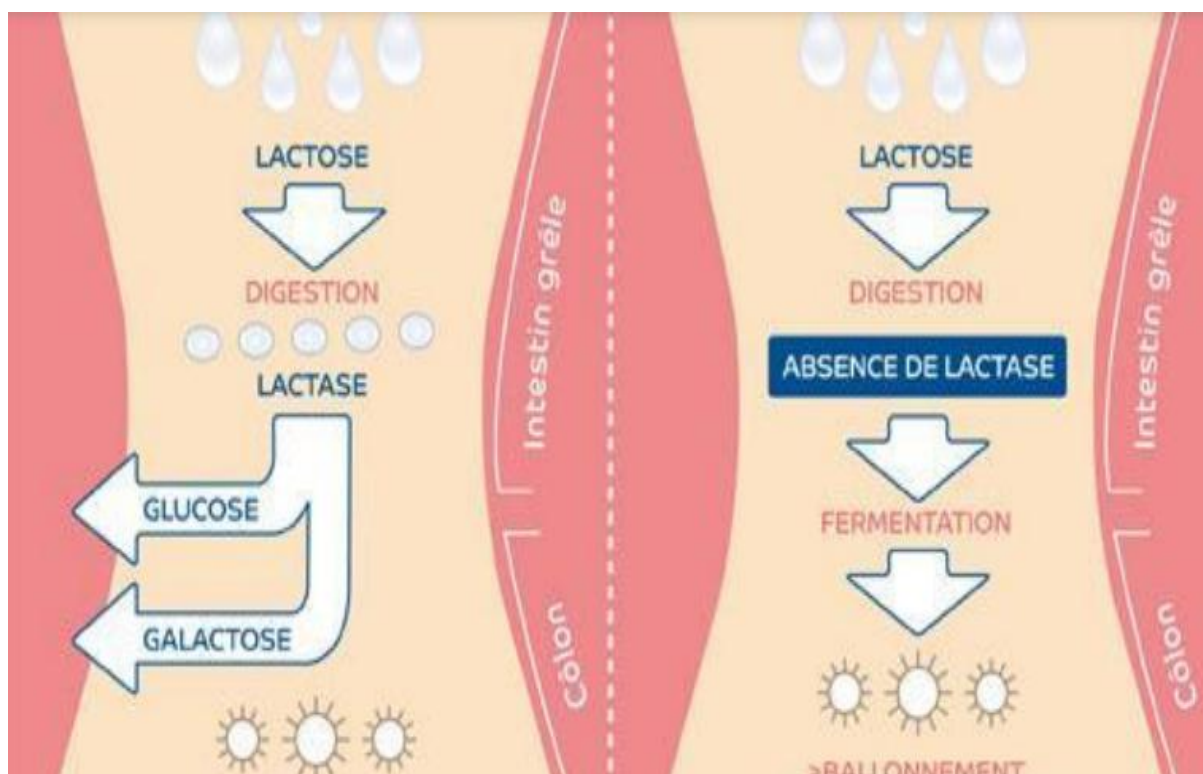


Figure 10 : *Digestion normale du lactose / Physiopathologie de la malabsorption du lactose.* [114]^

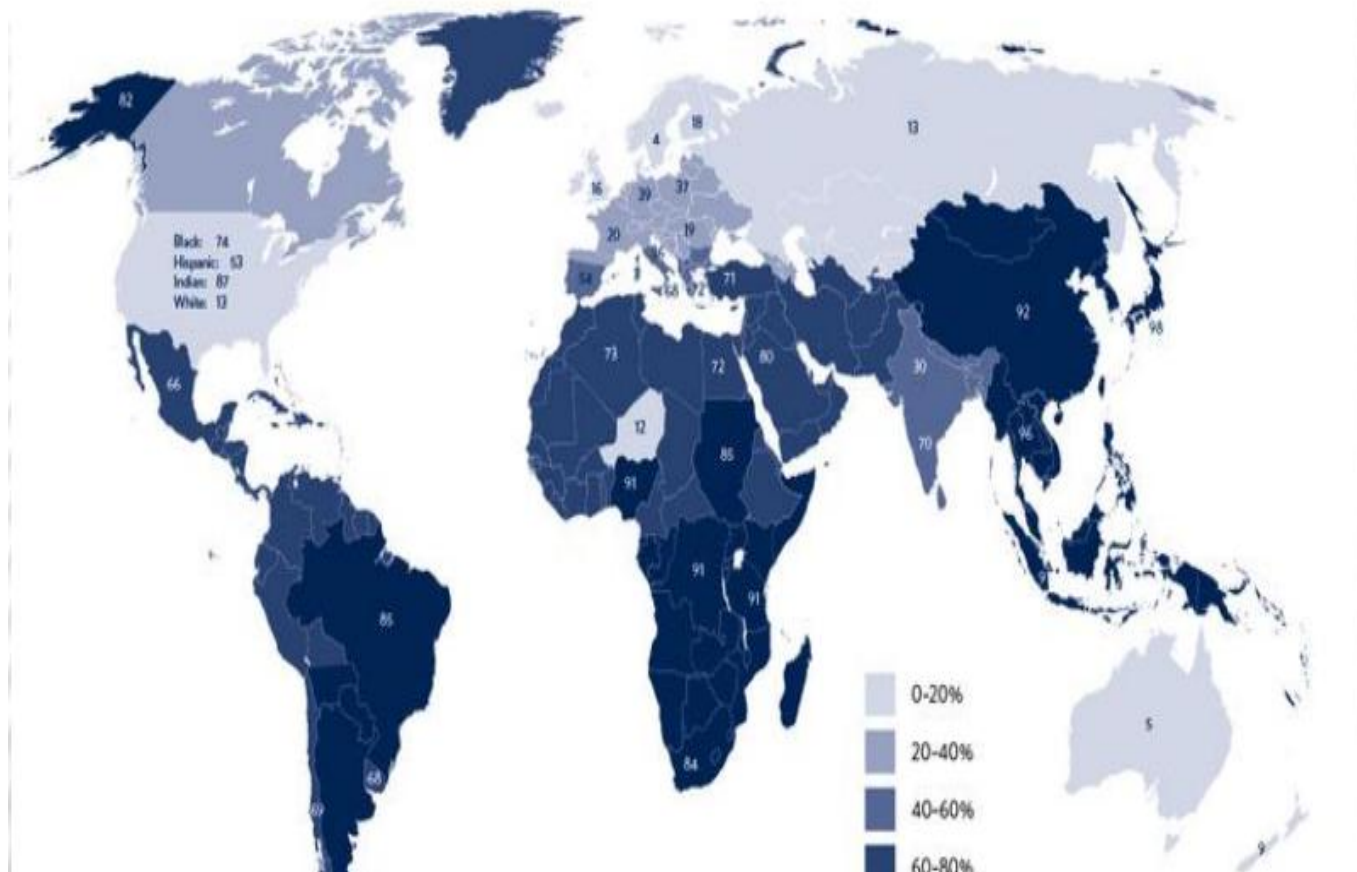


Figure 11 : *Prévalence de l'intolérance au lactose selon les zones géographiques et les ethnies. [114]*

B. Démarche diagnostic

B.1 Les conséquences de la malabsorption ; l'intolérance :

La conséquence clinique de la malabsorption au lactose est l'intolérance au lactose. Les symptômes, générés par l'arrivée dans le côlon du lactose non hydrolysé, sont nombreux : douleur abdominale, météorisme, flatulence, diarrhée, nausée, mais aussi céphalée et constipation. Dans le but de reproduire les symptômes dans des conditions contrôlées (le test respiratoire étant en fait un test de provocation, le recueil de symptômes pendant et/ou à la fin du test a été proposé [115]. L'utilité de ces scores symptomatiques est discutée car la relation entre la perception subjective de l'intolérance au lactose et la réalité de la malabsorption n'est pas encore complètement élucidée et semble inclure d'autres facteurs, au-delà de la malabsorption [116]. En effet, pendant le test respiratoire, des doses élevées de lactose peuvent laisser asymptomatiques ou paucisymptomatiques certains malades qui sont mal absorbeurs d'après le test respiratoire à l'hydrogène et, au contraire, certains patients symptomatiques pendant le test respiratoire peuvent avoir un test respiratoire négatif. Différents facteurs semblent impliqués dans cette discordance retrouvée, en particulier chez les patients atteints du Syndrome de l'Intestin Irritable [117] : comme une hypersensibilité viscérale, une accélération du transit intestinal et certains facteurs psychologiques (anxiété) [118] (Voir figure 12). Les facteurs conditionnant la perception de l'intolérance semblent être liés au lactose lui-même : par exemple, le lactose semble être mieux toléré s'il est ingéré en même temps que d'autres aliments, comme au cours d'un repas. Une revue récente des études présentes dans la littérature scientifique a conclu que la dose maximale de lactose tolérée par les mal absorbeurs était inférieure à 20 g quand le lactose était ingéré avec d'autres aliments et inférieure à 12 g (240 ml de lait) quand le lactose était consommé seul et à jeun [119]. Considérant l'ensemble de ces potentiels cofacteurs influençant

la tolérance au lactose émerge la complexité de la relation existante entre malabsorption et intolérance au lactose qui nécessite encore à ce jour, malgré la multitude des études présentes dans la littérature scientifique, une meilleure compréhension de la physiopathologie.

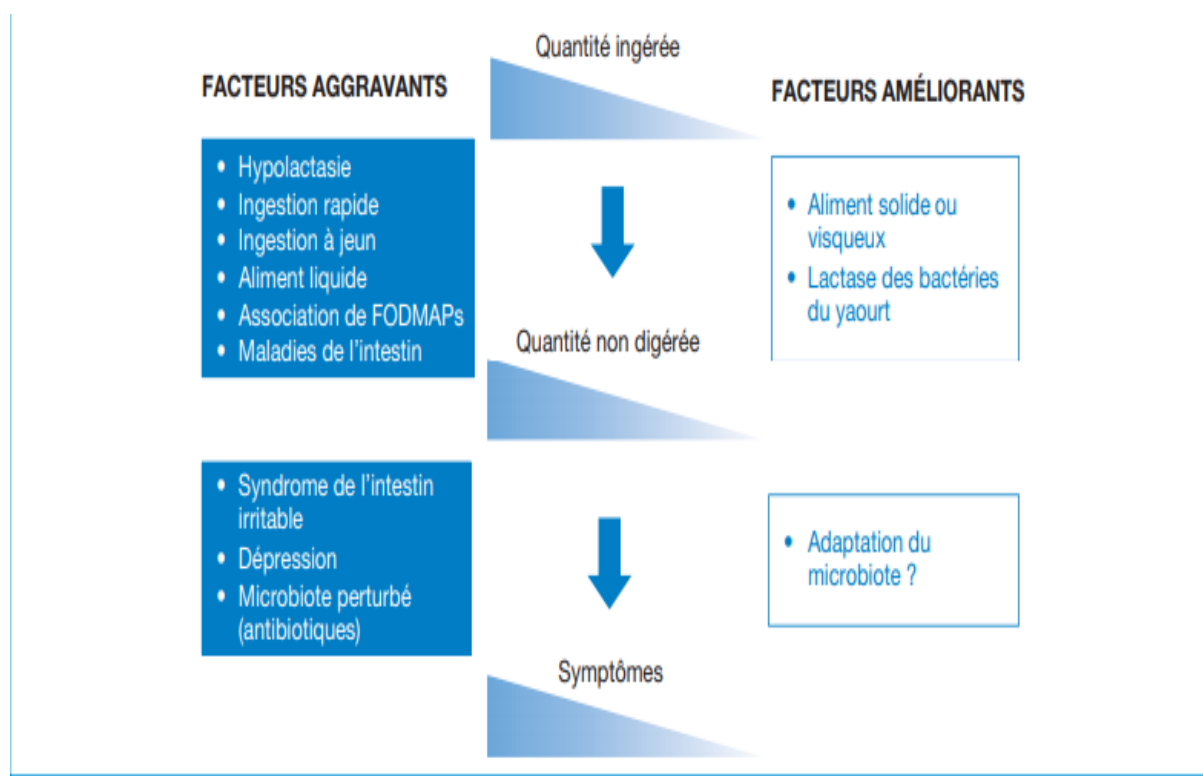


Figure 12 : Facteurs influençant l'intensité des symptômes d'intolérance au lactose.

[116]

B.2 Les tests diagnostiques :

Ils peuvent être séparés en tests directs mesurant l'activité lactique et en tests caractérisant la malabsorption [120]

1. Tests mesurant directement l'activité lactasique

1.1. Dosage direct de l'activité de la lactase dans la muqueuse intestinale
 Longtemps considéré comme étant l'examen de référence, il est peu utilisé dans la pratique clinique car invasif vu la nécessité de réaliser des biopsies (au moins quatre) au niveau du jéjunum proximal et de recourir à un laboratoire spécialisé.

1.2. Analyse du polymorphisme (real-time PCR assay) du promoteur du gène LTC codifiant pour la lactase Les polymorphismes C/T-13910 et T/T-13910 sont associés au phénotype « lactase persistance » tandis que le C/C-13910 est associé au phénotype « lactase non persistance ». Ce test n'est pas encore utilisé dans la pratique clinique.

2. Tests caractérisant la malabsorption

2.1. Détermination du pH fécal et la recherche de sucres réducteurs sur des selles fraîches Ces tests ont été proposés, mais ils manquent de sensibilité et de spécificité.

2.2. Étude dynamique de la glycémie dans le sang après charge orale en lactose Elle est peu utilisée en pratique car elle manque de sensibilité et de spécificité.

2.3. Test respiratoire à l'hydrogène (H₂) C'est le **test de référence pour le diagnostic** de la malabsorption du lactose en pratique clinique (breath test) [121]. Le rationnel de ce test non invasif s'appuie sur le fait que la seule source d'H₂ produite par l'homme provient de la fermentation par la flore bactérienne colique. Chez les sujets hypolactasiques, le lactose non hydrolysé se retrouve intact dans le côlon où il est fermenté par les bactéries anaérobies du tube digestif. Après passage dans la circulation sanguine, une proportion de l'ordre de 15 % de la quantité produite d'H₂ est alors expirée, recueillie et quantifiée par un analyseur. Le test est effectué le matin à jeun. L'air expiré est recueilli avant, puis toutes les 30 minutes après ingestion de 25-50 g de lactose (selon les auteurs) dilué dans 250-500 ml d'eau, pendant une durée de 3 heures. Même si la durée optimale des tests respiratoires à l'H₂ n'est pas clairement établie, certains auteurs estiment que des mesures prolongées pendant 5-8 heures améliorent la sensibilité du test.

Un récent consensus [122] a examiné la méthodologie des tests respiratoires. Des recommandations ont été proposées concernant le test au lactose : durée de 4 heures, échantillons recueillis toutes les 30 minutes avec une dose plus « physiologique » égale à 25 g de lactose. Effectivement, les études utilisant une dose de 50 g de lactose (correspondant approximativement à 1 litre de lait) ont été critiquées, car ce dosage représente une quantité de lactose beaucoup plus élevée que celle consommée par un sujet adulte au cours d'un repas. Le test respiratoire est considéré comme positif si la quantité d'hydrogène produite est supérieure ou égale à 20 parties par million (ppm) par rapport aux valeurs de base (Voir figure 13). Des faux-négatifs peuvent se rencontrer en cas de prise récente d'antibiotiques ou de préparation pour coloscopie ou chez les rares sujets non producteurs d'hydrogène ; dans ces cas, la mesure concomitante du méthane (CH₄) expiré a été suggérée [122].

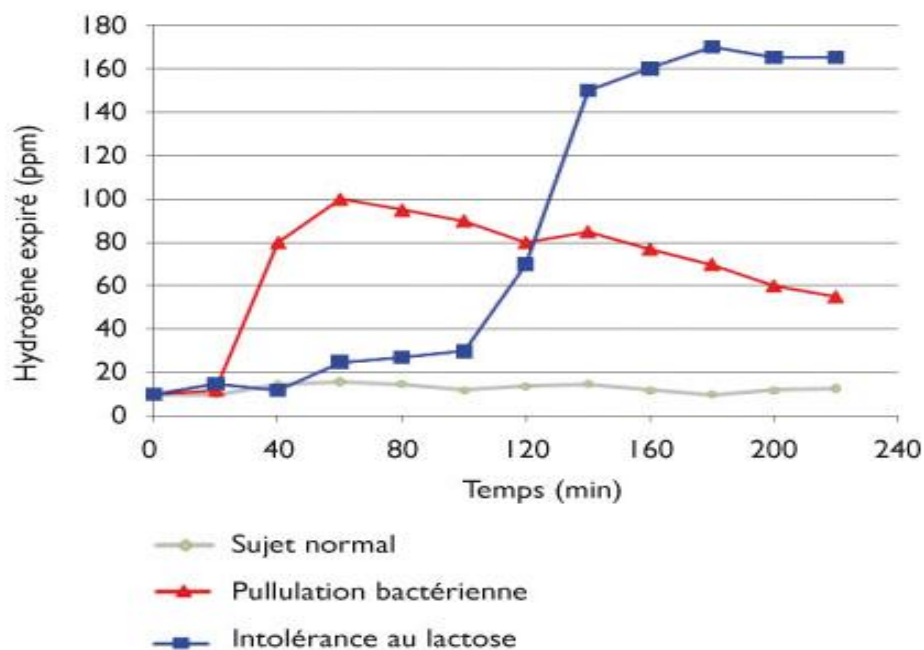


Figure 13 : *Aspect de la courbe d'hydrogène en cas de d'absorption normale de lactose, de pullulation Bactérienne et en cas d'intolérance au lactose [122].*

C. Modalités thérapeutiques

En cas d'intolérance au lactose, le traitement repose sur la diminution des apports en lactose dans l'alimentation afin de minimiser l'incidence et l'intensité des symptômes. Cette stratégie doit être pondérée en raison des conséquences nutritionnelles potentielles liées à la réduction des apports en calcium, phosphore et en vitamines (B2, D). Cette approche thérapeutique doit être réservée seulement aux sujets mal absorbeurs symptomatiques [123]. Pour les formes causées par une hypolactasie secondaire, un régime d'éviction complète du lactose est indiqué jusqu'à la guérison complète de la pathologie sous-jacente responsable des lésions de la muqueuse du grêle. Pour les formes liées à une hypolactasie primaire, un régime d'éviction doit être introduit pendant 2 à 4 semaines afin d'évaluer la réponse symptomatique : en cas d'amélioration des symptômes, une réintroduction graduelle du lactose devra être essayée et encouragée afin d'évaluer la tolérance individuelle et d'éviter d'inutiles restrictions. Les études présentes dans la littérature scientifique indiquent chez les intolérants de limiter l'apport quotidien en lactose à deux tasses de lait (ou l'équivalent en lactose) réparties sur deux repas différents [119]. Un suivi diététique est recommandé afin d'assurer un apport nutritionnel adéquat, en particulier calcique : une éventuelle supplémentation en calcium ou en aliments enrichis en calcium peut être indiquée [124]. Les conseils diététiques sont importants pour apprendre aux patients à classer les produits laitiers sur la base de leur contenu en lactose et pour leur enseigner à lire et à comprendre les étiquettes afin de ne pas méconnaître le lactose présent dans certains aliments en tant qu'additif (par exemple : lactosérum). Il est conseillé d'introduire des aliments contenant du lactose progressivement jusqu'à tolérance car il y a une forte variabilité interindividuelle (5-20 g de lactose). En pratique, il peut être donné aux patients intolérants des tableaux d'équivalence avec le contenu en lactose par portion d'aliments afin d'assurer la couverture des besoins en calcium, en particulier grâce à la consommation des

fromages à pâte dure et des eaux minérales riches en calcium. Comme le lactose est une molécule hydrosoluble, le pourcentage des lipides contenu dans les aliments semble jouer un rôle non négligeable sur la tolérance : les produits demi-écrémés ou écrémés contiennent généralement un pourcentage légèrement plus élevé en lactose. Les produits entiers semblent préférables car les lipides auraient une action de ralentissement sur la vidange gastrique et sur la motricité intestinale avec comme conséquence l'augmentation du temps de contact des aliments à l'action lactasique de la muqueuse de l'intestin grêle. De minimes quantités de lactose sont présentes dans les excipients des médicaments : le contenu de lactose par gélule ou comprimé est d'environ 0,075 g [125] : la consommation de 20 capsules sur un jour correspond à l'ingestion totale de 1,5 g de lactose, soit l'équivalent en lactose de 30 ml de lait. Les bactéries présentes dans le yaourt (*Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) fermentent le lactose et en diminuant la quantité pourraient améliorer la tolérance. Néanmoins, les études publiées dans la littérature n'ont pas donné de résultats univoques à cause de l'hétérogénéité du type, de la source et de la concentration de bactéries et probiotiques utilisés [119]. Dans le commerce existent des laits et des yaourts délactosés qui contiennent du calcium. Il existe également des « laits » végétaux (amande, riz, coco, soja) sans lactose, mais aussi sans calcium et avec une teneur protéique différente (Voir figure 14). L'utilisation des aliments délactosés (hydrolyse préalable) ou l'ingestion concomitante de lactase peuvent être essayées chez l'intolérant avec un seuil de sensibilité très bas : par exemple lactase d'origine fongique (*Aspergillus oryzae*) : 2 gélules de Lactase Bouillet® ou 1 gélule de Lactolerance 4500® à prendre juste avant la consommation d'aliments contenant du lactose. Le nombre de gélules est à adapter au niveau d'intolérance et à la quantité de lactose sans dépasser la quantité de 10 dans la journée.

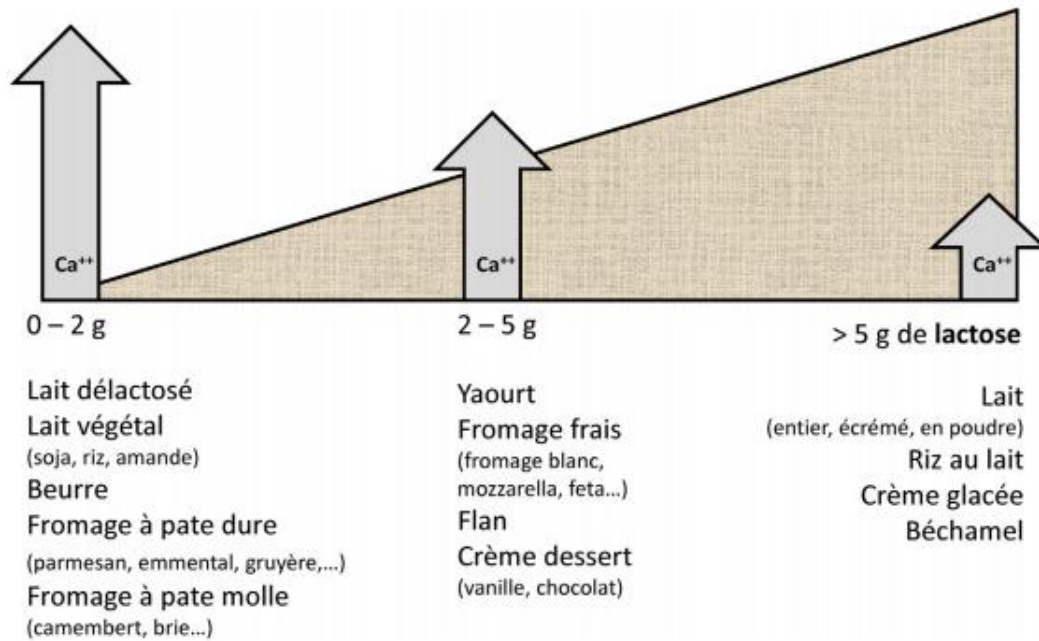


Figure 14 : *Classification des aliments en fonction de leurs teneurs en calcium et en lactose pour 100 g d'aliments. [126]*

3. Intolérance au lactose et maladie cœliaque

L'intolérance au lactose pourrait aussi être associée à de nombreuses maladies, tel que la maladie cœliaque, la maladie de crohn, la pancréatite chronique, l'hépatopathie chronique, le syndrome du côlon irritable et la prolifération bactérienne intestinale.

L'intolérance au lactose touche 20% des patients porteur de maladie caeliaque[127]. Ce n'est que la partie apparente de l'iceberg, vu que la malabsorption n'est symptomatique que dans un tiers des cas, on parle alors d'intolérance au lactose [128].

Ojetti V et al. [129] a démontré que 24% des patients atteints d'intolérance au lactose sont affectés par une maladie cœliaque silencieuse et que les résultats des biopsies duodénales de ces patients montraient une atrophie villositaire (53,8% de type Marsh IIIa, 38,4% de Marsh IIIb et 7,6% avec Marsh de type IIIc.

Dans notre étude une malabsorption du lactose (ML) est diagnostiquée chez 22 patients soit **52,38%**. Chez les patients ayant initialement une ML (n=22) le contrôle à un an du RSG s'est révélé négatif chez 14 patients soit chez **63,63%**.

Chez les patients qui ont eu une repousse villositaire totale (une bonne réponse histologique au régime sans gluten) (n=30), le pourcentage de patients chez qui le premier test respiratoire témoignait d'une malabsorption du lactose était de **66,66%** (n=20). 70% de ces patients ont normalisé leur absorption du lactose après un an de régime sans gluten pauvre en lactose (n=14).

Dans le groupe de patients chez qui on a constaté une absence ou une partielle régression de l'atrophie villositaire (n=8), le pourcentage de patients chez qui le premier test respiratoire témoignait d'une malabsorption du lactose était de 25% (n=2), dans ce groupe les patients ont gardé leur malabsorption du lactose après un an de régime sans gluten pauvre en lactose.

L'étude analytique de ces résultats n'a pas été possible vu l'existence de groupes d'effectifs trop faibles

.

CONCLUSION

La malabsorption du lactose touche 52,38% des patients cœliaques dans notre étude. Elle est primitive dans 36,36% des cas et secondaire dans 63,64%des cas.

La normalisation de la malabsorption du lactose chez les patients cœliaques diagnostiqués initialement mal absorbant au lactose semble être un très bon indicateur d'une repousse villositaire, vu que cette normalisation est observée chez 70% des patients ayant une régression totale de l'atrophie villositaire sous RSG.

En guise de prise en charge, la prescription d'un régime pauvre en lactose permet au patient mal absorbant de mener une vie normale et équilibrée, et avoir probablement une espérance de vie améliorée par rapport à un patient non adhérent au régime pauvre en lactose.

Vue la taille de notre échantillon, on envisage de continuer ce travail pour pouvoir présenter des résultats plus significatifs.

RESUME

Resume :

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique, auto-immune, caractérisée par une réaction immunitaire anormale qui entraîne une atrophie villositaire (AV). La malabsorption du lactose (ML) est une hydrolyse incomplète du lactose par la lactase qui est exprimée sur la bordure en brosse des villosités intestinales. Chez les patients cœliaques, sous régime sans gluten bien suivi, une régression de l'AV voir sa disparition est observée et donc s'en suit une normalisation de l'absorption du lactose en cas de ML secondaire. Le but de notre étude est d'estimer dans un premier temps la prévalence de la ML chez patients cœliaques, de faire la part entre une ML primaire et secondaire chez cette même population et secondairement de rechercher une corrélation entre la repousse villositaire sous régime sans gluten (RSG) et la normalisation de la malabsorption.

Nous avons mené une étude prospective incluant tout malade diagnostiqué porteur d'une MC grâce à la confrontation des éléments cliniques biologiques et histologiques, nouvellement diagnostiqué et jamais mis sous RSG ou mal observant au RSG avec absence de repousse villositaire au contrôle histologique. Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan, fait de sérologies cœliaques, endoscopie haute avec biopsies duodénales et d'un test respiratoire au lactose, au moment de l'inclusion dans l'étude et après 12 mois du RSG. Pour asseoir le diagnostic d'une malabsorption du lactose un test respiratoire au lactose est réalisé chez tous nos patients audiagnostic et à 12 mois du RSG pour les patients chez qui on a posé le diagnostic d'une ML initialement.

Quarante deux patients porteurs de MC ont été inclus dans l'étude. Les femmes représentaient 71,42 % des patients (n=30) contre 28,57% d'hommes(n=12), Le sexe ratio F/H était de 2,5. L'âge moyen de nos patients est de 29 ans (17 – 46). L

maladie cœliaque était nouvellement diagnostiquée chez 26 patients jamais mis sous RSG, 16 patients étaient mal observant au RSG avec absence de repousse villositaire au contrôle histologique à un an. La symptomatologie clinique retrouvait une diarrhée dans 31 cas (73,80%) dont 16% alternant avec une constipation, des douleurs abdominales chez 25cas (59,52%), une asthénie chez 14 cas (33,33%), et une dyspepsie dans 12 cas (28,57%). Une perte de poids a été reportée par 20 patients soit 41,66%. Le bilan de mal absorption a retrouvé une anémie chez 22 cas (52,38%) et une hypo albuminémie chez 13patients (30,95%). La recherche des Ac anti TG s'est révélait positive chez 40 patients (95,23%). La fibroscopie duodénale était normale dans 10cas soit (23,80%), elle montrait des lésions pouvant évoquer une maladie cœliaque dans les 32 cas restants (76,19%). L'examen histologique des biopsies duodénales a objectivé une augmentation des lymphocytes intra- épithéliaux ainsi qu'une hypercellularité du chorion chez tous nos patients et une hyperplasie des cryptes dans (95,23%)des cas. Dans 25cas l'histologie a conclu à une AV complète (59,52%), dans11 cas à une AV modérée (26,19%), dans 2 cas à une AV minime (4,76%) et absence AV dans 4cas (9,52%). Le test respiratoire au lactose au diagnostic s'est révélé positif chez 26 patients soit(61,90%) des cas (n=26), la fermentation du lactose était précoce chez 4 de nos patients faisant suspecter une pullulation microbienne du grêle, et donc une ML est diagnostiquée chez 22 patients soit (52,38%). Chez les patients ayant une AV complète(n=25) la malabsorption du lactose était de 68%(n= 17). Tous nos patients ont bénéficié d'une séance d'éducation

thérapeutique portant sur le RSG, les patients ayant une ML ont été mis sous régime pauvre en lactose en plus du RSG. Au bout d'une année de suivi, une endoscopie de contrôle a été réalisée chez tous nos patients et a constaté une régression totale de l'AV chez (78,94%) des patients (n= 30). Une régression partielle de l'AV chez 13,15%(n=5) et une persistance du même grade d'AV chez 7,89%(n=3). Chez les patients ayant initialement une ML (n=22) le contrôle à un an s'est révélé négatif chez 14 patients soit chez (63,63%). La prévalence de la ML secondaire chez l'ensemble de nos patients cœliaques est de l'ordre de (36,84%). Dans le groupe des patients chez qui on a constaté une régression totale de l'AV (N=30), vingt patients ont été diagnostiqués initialement malabsorbants au lactose. Le taux de normalisation de cette absorption était de 70%(n=14).

La prévalence de la ML au diagnostic de la maladie cœliaque est de 52,38%. Elle est primitive dans 36,36% des cas et secondaire dans 63,64% des cas. La normalisation de la malabsorption du lactose chez les patients coeliaques diagnostiqués initialement mal absorbant au lactose semble être un très bon indicateur d'une repousse villositaire vu que cette normalisation est observée chez 70% des patients ayant une régression totale de l'atrophie villositaire sous RSG.

Abstract :

Celiac disease (CD) is an inflammatory, chronic autoimmune enteropathy characterized by an abnormal immune response that causes villous atrophy (VA). Lactose malabsorption (LM) is an incomplete hydrolysis of lactose by lactase which is expressed on the brush border of the intestinal villi. In celiac patients, under a well-monitored gluten-free diet, VA regression is observed and therefore a normalization of lactose absorption is observed in case of secondary ML. The aim of our study is to first estimate the prevalence of ML in celiac patients, to distinguish between a primary and secondary ML in this same population and secondly to look for a correlation between villous regrowth under gluten-free diet (GFD) and the normalization of malabsorption.

We did a prospective study including any patient diagnosed with a CD through the confrontation of biological, clinical and histological elements, newly diagnosed and never put under RSG or poorly observing the GSR with no villous regrowth to histological control. All our patients were assessed with celiac serology, high endoscopy with duodenal biopsies and a lactose breath test, at the time of inclusion in the study and after 12 months of RSG. To establish the diagnosis of lactose malabsorption a lactose breath test (reference technique) is performed in all our patients at diagnosis and at 12 months of GFD for patients who have been diagnosed with an ML initially.

Women accounted for 71.42% of patients (n = 30) versus 28.57% of men (n = 12). Sex ratio F / H was 2.5. The average age of our patients is 29 (17 – 46). Celiac disease was newly diagnosed in 26 patients who had never undergone GFD, 16 patients were poorly observant with GFD with no regrowth

of the villi at histological control at one year. Clinical symptomatology found diarrhea in 31 cases (73.80%) of

which 16% alternated with constipation, abdominal pain in 25 cases (59.52%), asthenia in 14 cases (33.33%), and dyspepsia in 12 cases (28.57%) Weight loss was reported by 20 patients(41.66%). The biological assessment found anemia in 22 cases (52.38%) and hypo-albuminemia in 13 patients (30.95%) .The search for anti- TG antibodies was positive in 40 patients (95.23%). Duodenal fibroscopy was normal in 10 cases (23.80%) and showed lesions suggestive of celiac disease in 32 cases (76.19%). The histological examination of duodenal biopsies showed an increase in intraepithelial lymphocytes as well as hypercellularity of the chorion in all our patients and Crypt hyperplasia in 95.23% of cases. In 25 cases the histology concluded at a complete AV (59.52%), in 11 cases at a moderate VA (26.19%), in 2 cases at a minimal VA (4.76%) and absence VA in 4 cases (9.52%). The lactose breath test at diagnosis was found to be positive in 26 patients, ie 61.90% of the cases (n = 26), the lactose fermentation was early in 4 of our patients, causing a suspicion of a hail microbial proliferation, and therefore a ML is diagnosed in 22 patients or 52.38%. In patients with complete AV (n = 25) lactose malabsorption was 68% (n = 17). All our patients benefited from a therapeutic education session on the GFD, patients with ML were put on low lactose diet in addition to the GFD. At the end of one year of follow-up, a control endoscopy was performed in all our patients and found a total VA regression of 78.94% of the patients (n = 30). A partial regression of VA at 13.15% (n = 5) and persistence of the same VA grade in 7.89% (n

= 3). In patients initially with ML (n = 22) one-year control was negative in 14

patients or 63.63%. The prevalence of secondary ML in all of our celiac patients is of the order of 36.84%. In the group of patients who experienced a complete regression of VA (N = 30), twenty patients were initially diagnosed with lactose malabsorbents. The normalization rate of this absorption was 70% (n = 14).

The prevalence of LM at the diagnosis of celiac disease is 52.38%. It is primitive in 36.36% of cases and secondary in 63.64% of cases. The normalization of lactose malabsorption in celiac patients initially diagnosed with LM appears to be a very good indicator of villous regrowth as this normalization is observed in 70% of patients with total regression of villous atrophy under GFD.

ملخص :

داء البطني هو مرض التهابي مزمن ، وهو اعتلال معوي ذاتي المناعة يتميز باستجابة مناعية غير طبيعية تؤدي إلى ضمور زغبي (VA). سوء امتصاص اللاكتوز (ML) هو تحلل مائي غير كامل للاكتوز بواسطة اللاكتاز والذي يتم التعبير عنه على حدود الفرشاة في الزغابات المعوية. في مرضى الاضطرابات الهضمية ، في ظل نظام غذائي خالي من الغلوتين يتم مراقبته جيداً ، لوحظ تراجع في VA أو اختفائه وبالتالي يتبع تطبيع امتصاص اللاكتوز في حالة ML الثانوي. الهدف من دراستنا هو أولاً تقدير انتشار ML في مرضى الاضطرابات الهضمية ، للتمييز بين ML الأولي والثانوي في نفس السكان وثانياً البحث عن علاقة بين إعادة نمو الزغابات في ظل نظام غذائي خالي من الغلوتين. (RSG) وتطبيع سوء الامتصاص.

لقد أجرينا دراسة مستقبلية بما في ذلك أي مريض تم تشخيصه بالقرص المضغوط بفضل مقارنة العناصر البيولوجية والنسجية السريرية ، والتي تم تشخيصها حديثاً ولم يتم وضعها على RSG مطلقاً أو المراقبة السيئة في RSG مع عدم وجود إعادة نمو زغبي على التحكم النسيجي. خضع جميع مرضانا لفحص مصلي من الاضطرابات الهضمية والتنظير العلوي مع خزعات الاثني عشر واختبار التنفس اللاكتوز ، في وقت التضمين في الدراسة وبعد 12 شهراً من RSG. لتحديد تشخيص سوء امتصاص اللاكتوز ، يتم إجراء اختبار التنفس اللاكتوز في جميع مرضانا التشخيصيين السعي وبعد 12 شهراً من RSG للمرضى الذين تم تشخيصهم مبدئياً بمرض ML. تم تضمين اثنين وأربعين مريضاً مع القرص المضغوط في الدراسة. مثلت النساء 71.42٪ من المرضى (العدد = 30) مقابل 28.57٪ من الرجال (العدد = 12) وكانت نسبة الجنس F / M 2.5. متوسط عمر مرضانا 29 سنة (17-46).
ال

تم تشخيص مرض الاضطرابات الهضمية حديثاً في 26 مريضاً لم يتم وضعهم على RSG مطلقاً ، وكان 16 مريضاً يراقبون RSG بشكل سيئ مع عدم وجود إعادة نمو زغبي عند التحكم النسيجي في عام واحد. ووجدت الأعراض السريرية الإسهال في 31 حالة (73.80٪) ، 16٪ منها بالتناوب مع الإمساك وآلام البطن في 25 حالة (59.52٪) والوهن في 14 حالة (33.33٪) وعسر الهضم. في 12 حالة (28.57٪) سجل 20 مريضاً فقدان الوزن بنسبة 41.66٪. وجد تقييم سوء الامتصاص فقر الدم في 22 حالة (52.38٪) ونقص ألبومين الدم في 13 مريضاً (30.95٪) ، وكان البحث عن مضاد TG AB إيجابياً في 40 مريضاً (95.23٪). كان التنظير اللفي الاثني عشر طبيعياً في 10 حالات أي (23.80٪) ، فقد أظهر آفات يمكن أن تشير إلى الإصابة بمرض الاضطرابات الهضمية في الحالات الـ 32 المتبقية (76.19٪). أظهر الفحص النسيجي لخزعات الاثني عشر زيادة في الخلايا الليمفاوية داخل الظهارة وكذلك فرط خلوية في المشيمة في جميع مرضانا وتضخم في الخلايا في (95.23٪) من

الحالات. في 25 حالة اختتمت الأنسجة مع VA كامل (59.52%) ، في 11 حالة مع VA معتدل (26.19%) ، في حالتين مع الحد الأدنى من VA (4.76%) ، وغياب VA في 4 حالات (9.52%). كان اختبار تنفس اللاكتوز عند التشخيص إيجابيًا في 26 مريضًا ، أي (61.90%) من الحالات (ن = 26) ، وكان تخمير اللاكتوز مبكرًا في 4 من مرضانا ، مما يشير إلى نمو جرثومي مفرط في الأمعاء الدقيقة ، و لذلك تم تشخيص ML في 22 مريضًا (52.38%) في المرضى الذين يعانون من VA الكامل (ن = 25) كان سوء امتصاص اللاكتوز 68% (ن = 17). استفاد جميع مرضانا من جلسة تثقيفية علاجية على RSG ، وتم وضع المرضى الذين يعانون من LM على نظام غذائي منخفض اللاكتوز بالإضافة إلى RSG. بعد عام واحد من المتابعة ، تم إجراء تنظيف داخلي للمتابعة لجميع مرضانا ووجد انحدارًا كليًا لـ AV في (78.94%) من المرضى (العدد = 30).

VA الجزئي في 13.15% (ن = 5) واستمرار نفس الدرجة من VA في 7.89% (ن = 3). في المرضى الذين يعانون من ML في البداية (ن = 22) ، كانت السيطرة لمدة سنة واحدة سلبية في 14 مريضًا ، أي في (63.63%). نسبة انتشار ML الثانوي في جميع مرضى الاضطرابات الهضمية لدينا في حدود (36.84%). في مجموعة المرضى الذين يعانون من الانحدار الكامل لـ VA (N = 30) ، تم تشخيص عشرين مريضًا مبدئيًا على أنهم يعانون من سوء امتصاص اللاكتوز وكان معدل امتصاص هذا الامتصاص 70% (العدد = 14).

معدل انتشار LD عند تشخيص الداء البطني هو 52.38%. إنه أولي في 36.36% من الحالات وثنائي في 63.64% من الحالات. يبدو أن تطبيع سوء امتصاص اللاكتوز في مرضى الاضطرابات الهضمية الذين تم تشخيصهم في البداية بضعف امتصاص اللاكتوز مؤشر جيد جدًا على إعادة نمو الزغابات حيث لوحظ هذا التطبيع في 70% من المرضى الذين يعانون من الانحدار الكلي لضمور الزغابات تحت RSG.

FICHE DE RECUEIL DES DONNEES

Maladie cœliaque et malabsorption du lactose : quelle prévalence et quels impacts thérapeutiques ?

Index du patient :

Nom et prénom :

Age :

ATCD :

Date du Diagnostic de la maladie cœliaque :

Circonstances du Diagnostic :

- Diarrhée : oui non nombres de
selles/jr : ...
- Stéatorrhée : oui non
- Amaigrissement : oui non
- Douleur abdominale : oui non
- Flatulence : oui non
- Constipation : oui non

- Poids au moment du Diagnostic :

Bilan biologique de malabsorption :

Hb : VGM : CCMH : Ferritinémie :
Ca : Mg : Alb : Phosphorémie :
.....
Vit D : Cholestérol total : LDL : HDL :

Marqueurs sériques :

- AEM type IgA :
- ATG type IgA :

Données endoscopiques :

.....
.....
.....
.....

- Aspect normal de la muqueuse duodénale :
- Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale :
- Diminution du plissement duodénale :
- Aspect nodulaire de la muqueuse duodénale :

Données histologiques :

.....
.....
.....
.....

-
- Présence d'HP : oui non
 - Atrophie villositaire : absence AV AV légère AV modérée
AV sévère
 - Hypertrophie cryptique : oui non
 - Infiltrats inflammatoires : oui non
 - Hyperlymphocytose IE : oui non

Date du test de malabsorption du lactose en M0 :

Résultat du test :

Type de régime :

- Régime sans gluten seul :
- Régime sans gluten associé à un régime pauvre en lactose :

Evaluation après 6 mois du RSG :**Clinique :**

- Diarrhée : oui non nombres de selles/jr : ...
- Stéatorrhée : oui non
 - Amaigrissement : oui non

- Douleur abdominale : oui non
- Flatulence : oui non
- Constipation : oui non
- Poids :

Bilan biologique de malabsorption :

Hb : VGM : CCMH : Ferritinémie :

Ca : Mg : Alb : Phosphorémie :
.....

Vit D : Cholestérol total : LDL : HDL :

Adhérence au régime sans gluten :

- Adhérence stricte au régime :
- Ecart minime :
- Ecart majeure :

Adhérence au régime pauvre en lactose :

- Adhérence stricte au régime :
- Ecart minime :
- Ecart majeure :

Evaluation à 12 mois du RSG**Clinique :**

Diarrhée : oui non nombres de selles/jr : ...

- Stéatorrhée : oui non

- Amaigrissement : oui non
- Douleur abdominale : oui non
- Flatulence : oui non
- Constipation : oui non
- Poids :

Bilan biologique de malabsorption :

Hb : VGM : CCMH : Ferritinémie :

Ca : Mg : Alb : Phosphorémie :
.....

Vit D : Cholestérol total : LDL : HDL :

Marqueurs sériques :

- AEM type IgA :
- ATG type IgA :

Données endoscopiques :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- Aspect normal de la muqueuse duodénale :
- Aspect en mosaïque de la muqueuse duodénale :

- Diminution du plissement duodénale :
- Aspect nodulaire de la muqueuse duodénale :

Données histologiques :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

- Présence d'HP : oui non
- Atrophie villositaire : absence AV AV légère modérée
AV sévère
- Hypertrophie cryptique : oui non
- Infiltrats inflammatoires : non
- Hyperlymphocytose IE : oui non titre :

Test de malabsorption du lactose M12 :

Résultat du test :

BIBLIOGRAPHIE

- [1]–M. S. Losowsky, « A History of Coeliac Disease », *Dig. Dis.*, vol. 26, n° 2, p. 112– 120, 2008.
- [2]. Natacha Patey–Mariaud et al, *Gastroentérologie clinique & biologique* 2000; 24: 436–446 © Masson, Paris, 2000
- [3]. Paolo Usai–Satta et al, Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? 2012 Jun 6; 3(3): 29–33.**
- [4]. Enattah NS et al. Identification of a variant associated with adult–type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002;30:233–237.
- [5]. S. Reignier, *Maladie coéliqua* 2007, 16 : 45–80.
- [6]. V.Verkarre et Al, *Histopathology of coeliac disease* ; Volume 61, Issue 2, April 2013, Pages e13–e19.
- [7]. **Martha Dirks et al, Test respiratoire (Breath test) Consignes préparatoires 2017 (2) 3–7**
- [8]. E.–L. Leung Ki et al, *Pullulation bactérienne de l'intestin grêle* ; 2010 ; 6 : 186–91.
- [9]. **Weber et al, coeliac affection_ The prevalence of celiac disease in averagerisk and at–risk western European populations: a systematicreview. *Gastroentrerology*; 128:S57–S67 2012; 22–102**
- [10]. **Gee S et al, Coeliac disease Coeliac diseasespecific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol* : 1888. 24:17–20.**
- [11]. **Dicke WK et al, Coeliac disease. The presence in wheat of a factor having a deliterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paedeiatr.*, 1953. 42: 34– 42.**
- [12]. **Anderson C.M., Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease: *Arch. Dis. Child.*, 1960. 35: 419–523.**

- [13]. **Paulley L.M.**, Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea: *Br. Med. J.*, 1954. 1318–1321.
- [14]. **Howell M.D. et al.** An HLA-D region restriction length polymorphism associated with celiac disease: *J. Exp. Med.*, 1986. 164: 333–339.
- [15]. **Sollid L et al.** Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ-alpha/beta heterodimer: *J. Exp. Med.*, 1989. 169: 345–350.
- [16]. **Marsh N.M.**, **Gluten**, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity: *Gastroenterology*, 1992. 102: 330–354.
- [17]. **J. S. Trier**, « **Celiac sprue** » *J. Med.*, vol. 325, n° 24, p. 1709–1719, déc. 1991.
- [18]. **Malamut G et al.** [**Celiac disease**]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne*. 2010 Jun;31(6):428–33.
- [19]. **Roujon P et al.** [Immunogenetics of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013 Apr;61(2):e5–11.
- [20]. **Lionetti E et al.** Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Jun;29(3):365–79.
- [21]. **Cellier C et al.** **Celiac disease**. 2010 Jun;31(6):428–33.
- [22]. **Tilg H et al.** Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1561–3; discussion 1563–4.
- [23]. **Malamut G.** La maladie coéliqua. *Médecine Nutr*. 2012;48(4):24–7.
- [24]. **Heun M.** Site of Einkorn Wheat Domestication Identified by DNA Fingerprinting. *Science*. 1997 Nov 14;278(5341):1312–4.
- [25]. **Lamireau T et al.** [Epidemiology of celiac disease]. *Pathol Biol (Paris)*. 2013 Apr;61(2):e1– 4.

- [26]. **Marasco G et al.** Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2016 Jan 2; 52 : 22–9.
- [27]. **P. H.Green et al** , « Celiac disease », *N. Engl. J. Med.*, 25;357(17):1731–43, oct 2007.
- [28]. **Antonio Di Sabatino et al**, Coeliac disease _ *Lancet* 2009; 373: 1480–93
- [29]. **Cook B et al.** A thirty-year (1970–1999) study of celiac disease in the Canterbury region of New-Zealand. *N Z Med J* 2004;117:U772
- [30]. **Murray JA et al.** Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19–27
- [31]. **BDIOUI F et al.** (2006). Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol Clin Biol*, 30 : 33–36.
- [32]. **BARTON S.H et al.** (2008). Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin N Am*, 37 : 411–428.
- [33]. **YACHHA S.K et al.** et **SAFENA A.** (2000). Effects of gluten-free diet on growth on small bowel histology in children with celiac disease in India. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31 (Suppl) : S23.
- [34]. **CATASSI C et al.** (1999). Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet*, 354 : 647–648.
- [35]. **.Dube C et al.** (2005) The prevalence of celiac disease in averagerisk and at-risk western European populations: a systematicreview. *Gastroentrerology*; 128:S57–S67 (2005).
- [36]. **L. Gandolfi et al.**, « Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil », *Am J Gastroenterol*; 95(3):689–92, mar 2000
- [37]. **C. Gomez et al.**, « Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, n° 9, p. 2700–2704, sept. 2001.
- [38]. **O. Benkirane** « La maladie cœliaque de l'adulte : Etude rétrospective à

- propos de 22 cas » Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Thèse de médecine N° 67; année 2007.
- [39].]-G. Malamut et al « Maladie cœliaque de l'adulte », La revue de médecine interne Vol 31, n°6:428–433, juin 2010.
- [40]. Volta U et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15– year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:194.
- [41]. – Akbar DH. **Celiac Disease: Pattern and Trend** comparaison between Arab and Western Population. *Kuwait Med J* 2000; 32(4): 378–381
- [42]. Matuchansky C. Maladie cœliaque de l'adulte : aspects récents. *Concours médical.* 1994 ; 116 (29) : 2405–13
- [43]. Gueddana S. Maladie cœliaque de l'adulte: étude rétrospective sur 10 ans.
- [44]. – Carbonnel F. Maladie cœliaque de l'adulte. *Encycl Med Chir. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 2002; 4–0500.
- [45]. Tkoub EM. Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008; 48: 27–31.
- [46]. A. Ganji et al « The Clinical Presentation of Celiac Disease: Experiences from Northeastern Iran », *Middle East J. Dig. Dis.*, p. 5, 2014.
- [47]. Z. Ait Ouzdi, « Profil immuno-sérologique de la maladie cœliaque : Expérience du CHU de Marrakech » Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Thèse de médecine N° 36; année 2014
- [48]. Rousset H. Les formes inaugurales inhabituelles de la maladie cœliaque de l'adulte. *Rev Med Interne* 2002; 23(1): 27–31.
- [49]. Corazza GR et al. Subclinical coeliac disease: An anthropometric assessment. *J Int Med.* 1994 .236 : 183 – 7
- [50]. Cosnes J et al. Maladie cœliaque de l'adulte *EMC. Estomacintestin* 1990 ; 9053 A20–10

- [51]. **Ciacci C et al.** Gender and clinical presentation in adulta coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1995 ; 30 : 1077–81
- [52]. **Lubrano E et al.** The arthritis of celiac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *British J of Rheumatology* 1996 ; 35 : 1314–8
- [53]. **Verkasalo MA et al.** Undiagnosed silent celiac disease: a risk for underachievement ? *Scand J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 1407–12
- [54]. **Green PHR.** **The many faces of celiac disease:** clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : S48–74
- [55]. **Stenson WF et al.** Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 393–9
- [56]. **Bouhnik Y et al.** Manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 : 28–33
- [57]. **Corazza GR et al.** G.Coeliac disease in adults . *Baillieres Clin Gastroenteral.*1995 : 9(2) : 329–50.
- [58]. **Lepers S et al.** La maladie cœliaque de l'adulte: aspects nouveaux. *La revue de medecine interne* 2004 ; 25 : 22–34
- [59]. **Meloni GF et al.** The prevalence of celiac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2759–61
- [60]. **Martinelli P et al.** Celiac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut* 2000 ; 46 : 332–5
- [61]. **Norgard B et al.** Birth out-comes of women with celiac disease: a nation wide historical cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999: 94; 2435–40
- [62]. **Ludvigsson JF et al.** Celiac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001 ; 49 : 169–75
- [63]. **Françoise Bienvenu.** Stratégie d'exploration immunologique de la maladie coeliaque.*Revue francophone des laboratoires* 2008 : 404 ;31–36.

- [64]. **G.Malamut et al** .Manifestations de la maladie coeliaque de l'adulte.Pathologie Biologie 2013 ;61 :e47–e51.
- [65]. **Unsworth DJ** et al. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. Gut 1994 ; 35 : 61–4.
- [66]. **Lawler M** et al. Adenovirus 12 E1A gene detection by polymerase chain reaction in both the normal and coeliac duodenum. Gut. 1994 ; 35 (9) : 1226–32
- [67]. **El abkari M** et al. La maladie coeliaque de l'adulte. A propos de 39 cas Médecine du Maghreb, 2006 ; 133 : 49–61
- [68]. **S Loudghiri et al**. Profil épidémiologique,clinique et thérapeutique de la maladie coeliaque de l'adulte au Maroc.2010.
- [69]. **Myrsky E** et al. Coeliac diseasespecific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. Clin Exp Immunol; 152:111–119 (2008).
- [70]. **Bao F** et al. Histopathology of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am; 22:679–94 (2012).
- [71]. **. K.Maazouzi** « Etude prospective sur l'intolérance au gluten et au lait : à propos de 30 cas » . *Université Djilali Bounaama Khemis Miliana Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre Département de : Biologie*
- [72]. **A. Kerfal** « Profil épidémiologique et prise en charge de la maladie cœliaque, a propos de 30 cas (2018) ». *Université Djilali Bounaama Khemis Miliana Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre Département de : Biologie*
- [73]. **. Kutlu T** et al. Numbers of T cell receptor $\alpha\beta$ but not of TCR $\gamma\delta$ intra–epithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in celiac patients on a long term normal diet. Gut 1993 ; 34 : 208–14
- [74]. **V.Ver Kane et al**. Le diagnostic histologique de la maladie coeliaque. Pathologie Biologie 2013 :61 ; e13–e19.

- [75]. Potey F et al. Histopathologie du tube digestif 2ème edition Masson. 1988 : 114-22
- [76]. Merani et al, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (Profil clinique et prise en charge de la maladie cœliaque de l'adulte) _ 2016
- [77]. P. Collin et al., « Coeliac disease--associated disorders and survival. », *Gut*, vol. 35, n° 9, p. 1215-1218, sept. 1994.
- [78]. S. L. Neuhausen *et al.*, « Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives », *J. Autoimmun.*, vol. 31, n° 2, p. 160-165, sept. 2008.
- [79]. – Makharia GK R et al. Celiac disease: variations of presentations in adults. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 162-166.
- [80]. Sategna Guidetti C et al. Duration of gluten exposure in adult celiac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001; 49: 502-505.
- [81]. – Green PHR et al. Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA: Results of a National Survey. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 126-131.
- [82]. Qari FA. Clinical presentation of adult celiac disease in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23 (12): 1514-1517.
- [83]. Hakanen M et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2631-2635.
- [84]. Delbrel X 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.
- [85]. Zitouni M et al. Association entre lupus érythémateux systémique et maladie cœliaque: cinq cas. *Rev Rhum* 2004; 71: 630-632.
- [86]. Cazajousa G 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

- [87]. **Bencheqroun R et al.** Une association rare: maladie de Crohn et maladie cœliaque. *Acta Endoscopica* 2003; 33: 385–388.
- [88]. **Corrao G et al.** Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356–361.
- [89]. **Holmes GKT et al.** Malignancy in coeliac disease–effect of a gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
- [90]. **Mediouni B 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.
- [91]. **Cellier C et al.** Maladie cœliaque, sprue réfractaire et lymphome. *Hépto–Gastro* 2002; 9: 175–181.
- [92]. **Bardella MT et al.** Mesenteric lymph node cavitation: a rare hallmark of celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 1257–1259.
- [93]. **Matysiak–Budnik T et al.** Maladie cœliaque: prise en charge initiale et suivi. *Hépto–Gastro* 2006; 13(5): 369–377.
- [94]. **Malamut G et al.** Maladie coeliaque de l'adulte. *Encycl Med Chir. Gastro–entérologie* 2008; 9–053–A–20.
- [95]. **Tkoub EM.** Maladie cœliaque de l'adulte. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2008; 48: 27–31
- [96]. **Corrao G et al.** Mortality in patients with celiac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*; 358:356–61 (2001).
- [97]. **Vahedi K et al.** Maladie cœliaque de l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 485–494.
- [98]. **Matuchansky C et al.** Maladie coeliaque de l'adulte: actualité du régime sans gluten. *Cah Nut Diét* 2004; 39(5): 311–317
- [99]. **Viola S et al.** Protective effect of the gluten–free diet *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 753–758
- [100]. **Cosnes J et al.** Incidence of autoimmune diseases in celiac disease:

- protective effect of the gluten-free diet Clin Gastroenterol Hepatol 2008 ; 6 : 753-758
- [101]. **Kupper C.** Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology, 2005 128 : 121-127
- [102]. **Cegarra M.** Le régime sans gluten: difficulté du suivi. Arch Pediatr 2006; 13(6): 576-578
- [103]. **Cellier C.** Maladie cœliaque de l'adulte: Questions au Professeur Christophe Cellier. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25: 502-504.
- [104]. **Julio C et al.** Maladie coelique World Gastroenterology Organisation Global Guidelines juillet 2016 ; 20 (6) : 120 - 211
- [105]. **Al-Toma A et al.** Survival in refractory coeliac disease and enteropathy associated t cell lymphoma: retrospective evaluation of single centre experience. Gut 2007; 56: 1373-1378.
- [106]. **Howdle PD et al.** Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. Q J Med 2003; 96: 345-353.
- [107]. **Flatz G.** Genetics of lactose digestion in humans. Adv Hum Genet 1987;16:1-77
- [108]. **Sahi T.** Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. Scand J Gastroenterol 1994;29(Suppl. 202):7-20
- [109]. **Cloarec D et al.** Lactase deficiency and lactose intolerance-related symptoms in adult healthy subjects from western France. Gastroenterol Clin Biol 1991;15:588-93.
- [110]. **Swallow DM.** Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet 2003;37:197-219
- [111]. **Wang Y et al.** The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a cisacting element. Hum Mol Genet 1995;4:657-62.

- [112]. Jarvela I et al. Molecular genetics of human lactase deficiencies. *Ann Med* 2009;41:568–75
- [113]. Vesa TH et al. **Lactose intolerance.** *J Am Coll Nutr* 2000;19:165S–75S
- [114]. Nehza et al. Intolérance au lait faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2016
- [115]. Casellas F et al. Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening. *Dig Dis Sci* 2009;54:1059–65
- [116]. Casellas F et al. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:581–6
- [117]. Di Stefano M et al. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:887–95
- [118]. Tomba C et al. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:660–9.
- [119] Levitt M et al. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:471–80.
- [120] Raffaella Dainese–Plichon et al , The Clinical Presentation of Celiac Disease: Experiences », *Middle East J. Dig.* Pôle digestif, service de gastroentérologie et nutrition clinique [Volume 28, Issue 1](#), February 2014, Pages 46–51
- [121] Sciarretta G, et al. Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1984;29: 1098–104.
- [122] Gasbarrini A et al. Methodology and indications of H₂–breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl. 1):1–49
- [123] Lomer MC et al. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93–103.

- [124] **Tamm A.** Management of lactose intolerance. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:55-63.
- [125]. **Eadala P et al.** Quantifying the “hidden” lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:677-87.
- [126]. **E. Olveira Fuster G et al.** Madrid: Diaz de Santo; 2007 et de Esther Guex.
- [127]. **Nicolas mathieu.** Intolerance au lactose et maladie coeliaque, , Les colloques médicaux le l'AFDIAG 2015 vol 2
- [128]. **Di Rienzo T et al.** Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:18-25.
- [129]. **Ojetti V et al.** High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion.* 2005;71:106-10.



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/017

سنة 2021

عدم تحمل اللاكتوز في الاضطرابات الهضمية (بصدد 42 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/07

من طرف

السيد امحمد لخلوفي إدريسي

المزداد في 1994/08/19 بخريبكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الإضطرابات الهضمية - اللاكتوز - حمية خالية من الغلوتين

اللجنة

الرئيس السيد المصطفى حيدة
	أستاذ في علم أمراض الأطفال
المشرف السيدة منية اليوسفي
	أستاذة في علم أمراض المعدة والأمعاء
الأعضاء السيد ضفر الله بناجج
	أستاذ في علم أمراض المعدة والأمعاء
 السيدة ليلى شباني
	أستاذة في علم التشريح المرضي
عضو مشارك السيدة حكيمه عبيد
	أستاذة مساعدة في علم أمراض المعدة والأمعاء