

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Amar Thelidji-Laghouat-**  
**Faculté de Médecine**  
**Département de Médecine**



**Mémoire d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine**

**La maladie cœliaque : prévalence et profil clinique, thérapeutique et évolutif dans le service de médecine interne de l'hôpital mixte de la wilaya de LAGHOUAT**

**Présenté par :**

HATHAT Aya Nadine Merrame

OTMANE Faiza

**Jury de soutenance :**

- **Président** : Pr S.OUZIRI
- **Encadreur** : Dr.F.BENMEDIOUNI
- **Examineur** : Dr.A.BENNAIDJA

**Année universitaire : 2022 / 2023**

## Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier **DIEU** de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail

Je dédie ce travail :

**A ma très chère mère**

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles, vous êtes la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

**A mon père**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère sœur **Manel**, son mari **Mohamed** et ses petites roses **Sorour** et **Miral** en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, pour le temps qu'ils m'ont accordé et les précieux conseils

A mon frère **Piko** et l'ange **Anes**, pour son appui et son encouragement

A mon frère **Oussama**, malgré la distance mais tu es toujours présent à mes côtés, tu es dans le cœur.

A ma très chère sœur **Aridj**, son mari **Mustapha**, ma fleur **Rosline** et **Djasser**, pour leur encouragements permanents, et leur soutien moral

A ma binôme, ma collègue, ma meilleure amie, **Faiza** pour son amitié, amour, compagnie et soutien durant notre cursus.

J'adresse mes profonds remerciements pour tous mes **amis** et toute **ma famille** que j'aime énormément

Que dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, merci d'être toujours là pour moi.

**Aya**

## **Dédicace**

Louange à Allah tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie ce modeste travail accompagnée d'un profond amour

A mes parents et ma grand-mère

A ma sœur la plus aimable Fatiha

A mes frères Mohamed Azzedine et Yassine Hakim

A ma petite famille

A tous les membres de la famille OTMANE, DJAFER et ABDAIM

A ma binôme et ma meilleure amie Aya Nadine Merrame HATHAT

**Faiza**

# Remerciements

A notre promoteur Docteur

**Farouk BENMEDIOUNI**

On a eu le privilège de travailler sous votre encadrement ou on a apprécié vos qualités et vos valeurs, votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, vos judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion, votre présence, orientation et aide durant notre cursus de formation de médecine, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous avons eu le plaisir de travailler sous votre direction.

On tient également à exprimer nos remerciements à **tous les membres du jury**, désignés parmi les maitres assistants du département de Médecine, université de Laghouat, d'avoir accepté d'examiner notre travail.

On veut également remercier du fond du cœur **nos enseignants** du département de Médecine à l'université de Laghouat pour leurs efforts et aides tout au long de notre cursus.

Un grand merci pour toute l'équipe médicale et paramédicale du **service de médecine interne** à l'hôpital mixte de Laghouat pour leur aide, soutien et encouragements.

Merci à nos collègues pour leur encouragements et leur soutien moral, merci pour tous ceux qui, de loin ou de près, ont participé à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude.

## Résumé :

La maladie cœliaque « MCA » (intolérance au gluten) est une entéropathie inflammatoire auto-immune provoquée par un antigène alimentaire : le gluten, présent dans les farines de blé et ses dérivés. L'émergence de formes frustes ou extra-digestives rend le diagnostic difficile et méconnu pendant plusieurs années exposant le patient aux complications carencielles ou néoplasiques.

**Objectif :** Déterminer la prévalence, le profil clinique, biologique, thérapeutiques et évolutif de la maladie cœliaque dans le service de médecine interne de l'hôpital mixte de LAGHOUAT pour une période de 6 ans de janvier 2017 à Décembre 2022.

### Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective : 28 patients (F : 85,7% H : 14,3%, âge moyen : 32,33 ans, extrême : 17-57 ans), recrutés sur une période de 6 ans (2017-2022). Chaque patient bénéficiait d'un examen clinique complet, d'une endoscopie digestive haute + biopsies, d'une étude histologique et d'un bilan immunologique. Un bilan de retentissement était systématiquement pratiqué.

### Résultats :

La prévalence de la maladie cœliaque était estimée à 1% des cas hospitaliers, le tableau classique était révélateur dans 36% des cas, l'anémie microcytaire était retrouvée dans 39,3% des cas. Le bilan immunologique était pratiqué chez la totalité des patients, était positif dans 100% des cas. Sur le plan histologique, une atrophie villositaire totale à subtotale était retrouvée dans 96%, elle était totale ultime dans 4% des cas. La MC était méconnue dans plus de la moitié des cas, découverte pour des manifestations extradigestives diverses et lors du bilan étiologiques des affections suivantes : AVC (n :1), TVC (n :2), polyneuropathie sensitif axonale (n :1), encéphalopathie de Gayet Wernicke (n :1), tremblement de repos (n :1), atteinte neurologique sans étiologie retrouvée (n :1), TVP(n :1), syndrome auto-immun multiple(n :1), hépatopathies (n :10), thyroïdite auto-immune (n :3), diabète type I (n :2), petite taille idiopathique (n :1), psoriasis (n :2), tuberculose péritonéo-ganglionnaire (n :1) ; Le régime sans gluten était de bonne observance dans 50 % des cas, moyenne dans 39 % des cas et mauvaise dans 11 % des cas. L'évolution était bonne dans 86% des cas avec amélioration de l'état général, correction du syndrome carenciel et régression de la majorité des pathologies associées. 2 patients développaient une dégénérescence : LMNH du grêle (n=2), le décès était noté dans un seul cas par dénutrition sévère.

### Conclusion :

Le profil de la maladie cœliaque de l'adulte est souvent dominé par des manifestations atypiques, extra-intestinales. Son diagnostic est souvent posé, lors de l'exploration de pathologies associées. Le risque de néoplasie dans cette population paraît élevé, probablement en rapport avec le non-respect du régime sans gluten.

**Mots clés :** maladie cœliaque, atrophie duodénale, malabsorption.

## **Abstract :**

### **Summary :**

Celiac disease (gluten intolerance) is an autoimmune inflammatory enteropathy caused by a food antigen: gluten, present in wheat flours and its derivatives. The emergence of crude or extradigestive form makes diagnosis difficult and unknown for several years exposing the patient to deficiency or neoplastic complications.

**Aim :** establish prevalence, clinical, biological, therapeutic profil and follow up of celiac disease in the internal medicine department of the mixed hospital of LAGHOUAT, for a period of 6 years, from January 2017 to December 2022.

This is a retrospective study, enrolling 28 patients (F: 85.7% H: 14.3%, mean age: 32, 33 years, extreme: 17-57 years), over a period of 06 years (2017-2022). Each patient received a complete clinical examination, upper GI endoscopy + biopsies, histological study and immunological assessment. An impact assessment was systematically carried out.

The prevalence of celiac disease was estimated at 1% of hospital cases, the classic picture was revealing in 36% of cases, microcytic anemia was found in 39.3% of cases. The immunological assessment was performed in all patients, was positive in 100% of cases. Histologically, total to subtotal villous atrophy was found in 96%, it was ultimate total in 4% of cases. CD was unknown in more than half of the cases, discovered for various extradigestive manifestations and during the etiological assessment of the following conditions: Ischemic stroke (n :1), CVT (n :2), axonal sensory polyneuropathy (n :1), Gayet Wernicke's encephalopathy (n :1), resting tremor (n :1), neurological involvement without etiology found (n :1), DVT (n :1), multiple autoimmune syndrome (n : 1), hepatoopathies (n : 10), autoimmune thyroiditis (n:3), diabetes type I(n : 2), idiopathic short stature (n : 1), psoriasis (n : 2), peritoneal lymph node tuberculosis (n : 1); The gluten-free diet was good in 50% of cases, average in 39% of cases and poor in 11% of cases. The evolution was good in 86% of cases with improvement of the general condition, correction of the deficiency syndrome and regression of the majority of associated pathologies. 2 patients developed degeneration: LMNH of the small intestine (n=2), death was noted in only one case by severe malnutrition

In conclusion, Celiac disease profile in adults is often dominated by extraintestinal manifestations. Its diagnosis is often made during the etiological assessment of associated pathologies. The risk of malignancy in this population seems high, probably related to non-compliance with gluten-free diet.

**Keywords :** celiac disease, duodenal atrophy, malabsorption

## ملخص

مرض السيلياك أو مرض الاضطرابات الهضمية (عدم تحمل الغلوتين) هو اعتلال الأمعاء الالتهابي المناعي الذاتي الناجم عن مستضد غذائي: الغلوتين، الموجود في دقيق القمح ومشتقاته. إن ظهوره على الشكل خام أو غير الخام أي بمضاعفات خارج الجهاز الهضمي يجعل التشخيص صعباً وغير معروف لعدة سنوات مما يعرض المريض لسوء التغذية أو مضاعفات الأورام.

الهدف: تحديد مدى الانتشار، والملاح السريية والبيولوجية والعلاجية ومتابعة مرض الاضطرابات الهضمية في قسم الطب الباطني بالمستشفى المختلط لمدينة الاغواط لمدة ستة سنوات من يناير 2017 الى ديسمبر 2022

هذه دراسة استيعادية ، شملت 28 مريضا (نسبة النساء :85,7 ٪ نسبة الرجال : 14,3 ٪ متوسط العمر : 33 عاما ،التطرف العمري : 17-57 عاما) على مدى 06 سنوات (2017-2022). تلقى كل مريض فحصا سريريا كاملا، وتنظير الجهاز الهضمي العلوي + الخزعات، ودراسة نسيجية واثقبيم مناعي. وأجري تقييم منهجي للأثر.

**النتائج :** معدل انتشار مرض السيلياك كان بنسبة 1 ٪ من عدد الحالات المودوعة في المستشفى ، الشكل النموذجي كان كاشف في 36 ٪ من الحالات ، تم تشخيص 39,3 ٪ من الحالات بفقر الدم ، الفحص المناعي الذي تم اجراؤه على جميع المرضى كان اجابيا عند جل الحالات اما عن نتائج الفحص النسيجي فكانت بنسبة 96 ٪ ضمور الزغبات شبه كلي الى كلي و بنسبة 4 ٪ ضمور كلي نهائي ، مرض السيلياك كان غير معروف عند اكثر من نصف الحالات المشخصة في هذه الدراسة ، و تم التشخيص النهائي للمرض حينما ظهرت بعض المضاعفات و اعراض خارجة عن الجهاز الهضمي و خلال التقييم المسبب للمضاعفات التالية : السكتة الدماغية الاقفارية في حالة واحدة ، التخثر الوريدي الدماغي في حالتين ، الاعتلال الحسي المحوري في حالة واحدة ، اعتلال الدماغ جابت فيرنيك في حالة واحدة ، حالة واحدة من رعاش الراحة و حالة عصبية بدون سبب معروف ، حالة واحدة من الخثار الوريدي العميق ، تم تشخيص حالة واحدة من متلازمة المناعة الذاتية المتعددة ، عشر حالات من الاعتلال الكبدى ، ثلاث حالات من التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي، حالتين من مرض السكري المناعي و حالة قصر القامة مجهول السبب ، حالتين من مرض الصدفية و حالة مرض السل الصفاق لمفاوي

تم تطبيق نظام غذائي صارم خالٍ من الغلوتين عند جميع المرضى، كان هذا الأخير ملتزم عند نصف المرضى وكان متوسط الالتزام عند 39 ٪ من المرضى وسيء عند 11 ٪ من المرضى، تطور المرض على المدى القصير كان جيد عند نسبة 86 ٪ من المرضى وذلك بتحسن الحالة العامة واختفاء معظم المضاعفات، حالتين تم تشخيصهم بسرطان الغدد اللمفاوية الخبيث، وتم تسجيل حالة وفاة واحدة بسبب نقص التغذية.

وفي الأخير غالبًا ما تهيمن المظاهر الخارج معوية على مظهر مرض الاضطرابات الهضمية لدى البالغين. غالبًا ما يتم تشخيصه أثناء التقييم المسبب للأمراض المرتبطة به. يبدو أن خطر الإصابة بالأورام الخبيثة لدى هؤلاء السكان مرتفع، وربما يكون مرتبطاً بعدم الامتثال للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين.

الكلمات المفتاحية: مرض الاضطرابات الهضمية، ضمور الاثني عشر، سوء الامتصاص.

# Table de matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>CHAPITRE I</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>PRESENTATION SUR LA MALADIE CŒLIAQUE</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>1 GENERALITES</b> .....   | <b>3</b>  |
| 1.1 HISTOIRE DE LA MALADIE : .....   | 3         |
| 1.2 DEFINITIONS.....   | 4         |
| 1.2.1 <i>Intolérance ou allergie</i> : .....   | 4         |
| 1.2.2 <i>Maladie cœliaque</i> :.....   | 4         |
| 1.2.3 <i>Gluten</i> :.....   | 5         |
| 1.3 EPIDEMIOLOGIE .....  | 6         |
| 1.3.1 <i>Fréquence selon le sexe</i> :.....  | 9         |
| 1.3.2 <i>Fréquence selon l'âge</i> :.....  | 9         |
| <b>2 PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....  | <b>9</b>  |
| 2.1 GENETIQUE .....  | 9         |
| 2.2 ENVIRONNEMENT .....  | 10        |
| 2.2.1 <i>Le microbiote</i> .....   | 10        |
| 2.2.2 <i>Les autres facteurs de risques environnementaux</i> .....                               | 11        |
| 2.2.3 <i>Dérégulation immunitaire</i> .....  | 12        |
| <b>3 SIGNES DE LA MALADIE CŒLIAQUE :</b> .....   | <b>15</b> |
| 3.1 LES AUTRES FORMES CLINIQUES : .....  | 15        |
| 3.1.1 <i>Forme non classique ou atypique</i> :.....  | 15        |
| 3.1.1.1 <i>L'anémie ferriprive</i> : .....   | 15        |
| 3.1.1.2 <i>Les atteintes ostéoarticulaires</i> :.....  | 16        |
| 3.1.1.3 <i>Aspects particuliers de la maladie cœliaque</i> : .....                               | 16        |
| 3.1.1.4 <i>Les affections et syndromes associés à la maladie cœliaque</i> : .....                | 16        |
| 3.1.1.4.1 <i>Atteintes hépatiques</i> :.....   | 16        |
| 3.1.1.4.1.1 <i>Hypertransaminasémie</i> : .....  | 16        |
| 3.1.1.4.1.2 <i>Atteintes hépatiques cryptogénétiques plus sévères</i> :.....                     | 17        |
| 3.1.1.4.1.3 <i>Hépathopathies auto-immunes</i> :.....  | 17        |
| 3.1.1.4.2 <i>Endocrinopathies</i> :.....   | 18        |
| 3.1.1.4.2.1 <i>Diabète type 1</i> :.....   | 18        |
| 3.1.1.4.2.2 <i>Thyroidite auto-immune</i> : .....  | 18        |
| 3.1.1.4.2.3 <i>Maladie d'Addison ou insuffisance surrénalienne primitive auto-immune</i> : ..... | 18        |
| 3.1.1.4.2.4 <i>Petite taille idiopathique</i> : .....  | 18        |
| 3.1.1.4.3 <i>Atteintes dermatologiques</i> : .....   | 19        |
| 3.1.1.4.4 <i>Atteintes neurologiques</i> : .....   | 19        |
| 3.1.1.4.4.1 <i>Ataxie au gluten</i> :.....   | 19        |
| 3.1.1.4.4.2 <i>Neuropathie périphérique</i> :.....   | 19        |
| 3.1.1.4.4.3 <i>Epilepsie idiopathique</i> :.....   | 19        |
| 3.1.1.4.5 <i>Atteintes gynécologiques et trouble de la reproduction</i> :.....                   | 20        |
| 3.1.1.4.6 <i>Syndromes malformatifs</i> :.....   | 20        |
| 3.1.1.4.7 <i>Déficits immunitaires</i> : .....   | 20        |
| 3.1.2 <i>Forme silencieuse ; fruste ou oligosymptomatique</i> :.....                             | 20        |
| 3.1.3 <i>Forme latente ou potentielle</i> :.....   | 20        |

|   |  |           |
|---|--|-----------|
| 3.1.4   | Forme réfractaire : .....  | 20        |
| 3.2   | DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE CÉLIAQUE : .....                        | 21        |
| 3.2.1   | Circonstances de découverte : .....                                      | 21        |
| 3.2.1.1   | Circonstance de découverte classique : .....                             | 21        |
| 3.2.1.2   | Circonstance de découverte atypique : .....                              | 21        |
| 3.2.1.3   | Circonstance de découverte fortuite : .....                              | 21        |
| 3.2.2   | Examen physique : .....  | 22        |
| 3.2.3   | Examens complémentaires : .....  | 23        |
| 3.2.3.1   | Bilan biologique : .....   | 23        |
| 3.2.3.2   | Sérologie de la maladie cœliaque : .....                                 | 23        |
| 3.2.3.3   | Examen anatomopathologique : .....                                       | 24        |
| 3.3   | DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL : .....  | 27        |
| 3.4   | COMPLICATIONS DE LA MALADIE CÉLIAQUE : .....                             | 28        |
| 3.4.1   | La sprue réfractaire : .....   | 28        |
| 3.4.2   | Jéjunite ulcéreuse : .....   | 29        |
| 3.4.3   | Les lymphomes : .....  | 29        |
| 3.4.4   | Adénocarcinome du grêle : .....  | 30        |
| 3.4.5   | Autres carcinomes : .....  | 30        |
| <b>CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE CÉLIAQUE .....</b> |  | <b>31</b> |
| <b>1</b>  | <b>DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA PRISE EN CHARGE : .....</b>                  | <b>32</b> |
| <b>2</b>  | <b>BILAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE COMPLET : .....</b>                      | <b>32</b> |
| <b>3</b>  | <b>INSTAURATION DU TRAITEMENT : .....</b>                                | <b>33</b> |
| 3.1   | REGIME SANS GLUTEN : .....   | 33        |
| 3.1.1   | Objectifs : .....  | 33        |
| 3.1.2   | Mise en œuvre et conduite du régime : .....                              | 33        |
| 3.1.3   | Produit sans gluten : .....  | 34        |
| 3.1.4   | Régime sans gluten et médicaments : .....                                | 38        |
| 3.2   | TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES : .....                                      | 40        |
| <b>4</b>  | <b>PRISE EN CHARGE GLOBALE : .....</b>                                   | <b>40</b> |
| 4.1   | IMPACT PSYCHOLOGIQUE DE LA MALADIE CÉLIAQUE ET DE SON TRAITEMENT : ..... | 40        |
| 4.2   | INSTAURATION D'UN SUIVI MÉDICAL RÉGULIER : .....                         | 41        |
| 4.3   | DEPISTAGE DE LA MALADIE CÉLIAQUE CHEZ LES APPARENTES : .....             | 42        |
| <b>5</b>  | <b>PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS : .....</b>                         | <b>42</b> |
| <b>CHAPITRE III : NOUVEAUX ESPOIRS THÉRAPEUTIQUES.....</b>        |  | <b>43</b> |
| <b>1</b>  | <b>LES ALTERNATIVES AU RÉGIME STRICT SANS GLUTEN .....</b>               | <b>44</b> |
| 1.1   | ÉTUDES PRECLINIQUES.....   | 44        |
| 1.1.1   | Action sur la gliadine.....  | 44        |
| 1.1.2   | Action des probiotiques sur la protéolyse du gluten .....                | 44        |
| 1.1.3   | Action par inhibition de la transglutaminase 2 .....                     | 45        |
| 1.1.4   | Action par inhibition du groupe HLA .....                                | 45        |
| 1.1.5   | Action sur la réponse inflammatoire.....                                 | 45        |
| 1.1.6   | Action par inhibition des lymphocytes B .....                            | 46        |
| 1.1.7   | Action par inhibition de l'IL-15 .....                                   | 46        |
| 1.2   | ÉTUDES CLINIQUES.....  | 46        |
| 1.2.1   | Modification génétique du blé .....                                      | 46        |
| 1.2.2   | Action par glucocorticoïdes.....   | 47        |
| 1.2.3   | Action sur la lyse du gluten .....                                       | 47        |
| 1.2.4   | Séquestration du gluten .....  | 47        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 1.2.5     | Modification de la muqueuse intestinale .....                                    | 47        |
| 1.2.6     | Inhibition de l'infiltration des lymphocytes .....                               | 48        |
| 1.2.7     | Atteinte parasitaire .....   | 48        |
| 1.2.8     | Vaccination .....  | 48        |
| <b>2</b>  | <b>LA PREVENTION FUTURE .....</b>  | <b>49</b> |
|           | <b>CHAPITRE IV : ETUDE DES CAS.....</b>  | <b>51</b> |
|           | <b>ET DISCUSSION .....</b>   | <b>51</b> |
| <b>1</b>  | <b>INTRODUCTION : .....</b>  | <b>52</b> |
| <b>2</b>  | <b>OBJECTIFS :.....</b>  | <b>52</b> |
| 2.1       | OBJECTIF PRINCIPAL : .....   | 52        |
| 2.2       | OBJECTIFS SECONDAIRES : .....  | 52        |
| <b>3</b>  | <b>MATERIEL ET METHODE :.....</b>  | <b>52</b> |
| 3.1       | TYPE D'ETUDE :.....  | 52        |
| 3.2       | POPULATION ETUDIEE : .....   | 52        |
| 3.3       | CRITERES D'INCLUSION : .....   | 52        |
| 3.4       | CRITERES DE NON INCLUSION : .....  | 52        |
| 3.5       | DIFFICULTES : .....  | 53        |
| 3.6       | DEROULEMENT DE L'ETUDE : .....   | 53        |
| 3.6.1     | 1. Données de l'état civil : .....   | 53        |
| 3.6.2     | 2. Délai de diagnostic : .....   | 53        |
| 3.6.3     | 3. Antécédants : .....   | 53        |
| 3.6.3.1   | Personnel :.....   | 53        |
| 3.6.3.2   | Familiaux :.....   | 53        |
| <b>4</b>  | <b>CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE : .....</b>  | <b>53</b> |
| 4.1       | 4.1. SIGNES GENERAUX : .....   | 53        |
| 4.2       | 4.2. SIGNES DIGESTIFS : .....  | 53        |
| 4.3       | SIGNES NUTRITIONNELS : .....   | 54        |
| 4.4       | SIGNES EXTRA DIGESTIFS : .....   | 54        |
| <b>5</b>  | <b>DIAGNOSTIC POSITIF : .....</b>  | <b>54</b> |
| 5.1       | BIOLOGIE :.....  | 54        |
| 5.1.1     | Sérologie :.....   | 54        |
| 5.2       | ENDOSCOPIE : .....   | 54        |
| 5.3       | RESULTAT ANATOMO-PATHOLOGIQUE : .....  | 55        |
| <b>6</b>  | <b>TRAITEMENT :.....</b>   | <b>55</b> |
| <b>7</b>  | <b>EVOLUTION : .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>8</b>  | <b>COMPLICATIONS :.....</b>  | <b>56</b> |
| <b>9</b>  | <b>RESULTAT ET ANALYSE STATISTIQUE : .....</b>                                   | <b>56</b> |
| 9.1       | PREVALENCE DE LA MALADIE CELIAQUE DANS LA POPULATION ETUDIEE : .....             | 56        |
| 9.2       | CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE : .....                 | 57        |
| 9.2.1     | Age de la population étudiée : .....   | 57        |
| 9.3       | REPARTITION DE LA MALADIE SELON LE SEXE : .....                                  | 58        |
| <b>10</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE : .....</b>    | <b>59</b> |
| <b>11</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE : .....</b>          | <b>61</b> |
| <b>12</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ENDOSCOPIE OESO-GASTRO-DUODENALE : .....</b> | <b>62</b> |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>13</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :</b> .....                 | <b>63</b> |
| <b>14</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LES FORMES CLINIQUES :</b> .....                       | <b>64</b> |
| <b>15</b> | <b>ASPECTS PARTICULIERS DE LA MALADIE CŒLIAQUE :</b> .....                               | <b>65</b> |
| 15.1      | REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ETIOLOGIES DE L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE :               | 66        |
| <b>16</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PATHOLOGIES ASSOCIEES :</b> .....                  | <b>69</b> |
| <b>17</b> | <b>REPARTITION DES COMPLICATIONS DEGENERATIVES DE LA MALADIE CŒLIAQUE :</b> .....        | <b>71</b> |
| <b>18</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT :</b> .....                              | <b>72</b> |
| <b>19</b> | <b>REPARTITION DES PATIENTS SELON L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT :</b> .....                 | <b>73</b> |
| <b>20</b> | <b>REPARTITION DE L'EVOLUTION A COURT TERME DES PATIENTS DANS LA SERIE ETUDIEE</b> ..... | <b>74</b> |
| <b>21</b> | <b>DISCUSSION :</b> .....  | <b>74</b> |
|           | <b>CONCLUSION</b> .....  | <b>79</b> |
|           | <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....   | <b>81</b> |
|           | <b>LES ANNEXES</b> .....   | <b>84</b> |

## Liste des figures

**Figure 1 :** Modèle iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque

**Figure 2 :** Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque

**Figure 3 :** Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques, et génétiques dans la maladie cœliaque

**Figure 4 :** Réponse immunitaire et mécanismes aboutissant à la destruction tissulaire dans la maladie cœliaque (schéma physiopathologique établi d'après les données de la littérature)

**Figure 5 :** Description des symptômes de la maladie cœliaque

**Figure 6 :** Biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intraépithéliaux

**Figure 7 :** Villosités intestinales chez un sujet sain versus atrophie villositaire dans le cas de maladie cœliaque

**Schéma 8 :** courbe sur l'âge de diagnostic de la population étudiée

**Schéma 9 :** Répartition de la maladie cœliaque selon le sexe

**Schéma 10 :** Répartition des formes cliniques

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Céréales et leur pourcentage en prolamine

**Tableau 2 :** Manifestations atypiques de la maladie cœliaque

**Tableau 3 :** Les signes physiques de la maladie cœliaque

**Tableau 4 :** Interprétation de l'OMS du calcul de l'IMC

**Tableau 5 :** Sensibilité et spécificité des anticorps de la maladie cœliaque

**Tableau 6 :** Classification de Marsh

**Tableau 7 :** Substituts aux céréales contenant du gluten

**Tableau 8 :** Aliment autorisés et interdits chez les malades cœliaques

## Liste des abréviations

- AC : Anti Corps.
- AEM : Anticorps anti Endomysium.
- AGA : Anticorps anti Gliadine.
- ATG : Anticorps anti Transglutaminase.
- AVCI : Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
- AVP : Atrophie Villositaire Partielle.
- AVST : Atrophie Villositaire Sub Totale.
- AVT : Atrophie Villositaire Totale.
- CBP : Cirrhose Biliaire Primitive
- CMH : Complexe Majeur d’Histocomptabilité.
- EPH : Etablissement Public Hospitalière
- HLA : Antigène Leucocytaire Humaine.
- IgA : Immunoglobuline A.
- IgG : Immunoglobine G.
- IV : Intra-Veineux.
- LMNH : Lymphome Non-Hodgkinien
- MCA : Maladie Cœliaque.
- RSG : Régime Sans Gluten
- TtG : Transglutaminase Tissulaire
- TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde

# **INTRODUCTION**

La nourriture est au centre de notre vie et de notre survie. L'alimentation fait partie de notre histoire, de l'économie, de la politique, de la culture et de notre santé. Les aliments sont naturellement reliés à notre existence et sont ainsi vecteurs de notre plaisir, de nos peines, de notre sociabilité, de nos mythes et croyances autant que de nos réalités quotidiennes.

La nourriture est, à valeur égale, une question de raison et de passion pour l'être humain. Nous mangeons et buvons en premier lieu par besoin physiologique, mais nous y trouvons aussi un plaisir que nous essayons toujours d'augmenter, de perpétuer et de varier.

Or ; qu'est ce qu'il peut se produire lorsque la nourriture devient un facteur de risque de la survenue d'une maladie .... !!![1]

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Le tableau de manifestations gastro-intestinales a été décrit par Samuel Gee dès 1888, mais l'existence d'une atrophie villositaire lors de la biopsie intestinale et le rôle du gluten n'ont été mis en évidence qu'au milieu du XXe siècle. Dans les décennies suivantes, la reconnaissance du mécanisme auto-immun et la mise en évidence d'auto-anticorps spécifiques, notamment anti-transglutaminase ont bouleversé la vision épidémiologique de la maladie cœliaque[2].

Sa prévalence est de 1% environ dans les pays d'Europe et d'Amérique du nord. La prévalence dans les pays du Maghreb semble tout aussi élevée. En effet, une étude récente ayant fait l'objet d'une thèse (Dr Bensmina) réalisée dans une population d'écoliers de la wilaya d'Alger, a retrouvé un taux de 0,59% de cœliaques.

La maladie cœliaque est une maladie protéiforme. Les manifestations cliniques sont très variées. La forme clinique la plus connue est la forme typique, elle est caractérisée par une diarrhée chronique avec un syndrome carenciel. La forme atypique est plus fréquente, les signes digestifs sont frustes associés à des symptômes extra-digestifs[3].

La maladie cœliaque peut, à long terme, engendrer de graves complications. Le diagnostic et la mise en place d'un régime d'exclusion au gluten sont primordiaux. Cependant, l'adhésion au régime sans gluten reste très contraignante. Compte tenu de ces problèmes, les patients non satisfaits, atteints de la maladie cœliaque, ressentent un besoin de thérapies alternatives. De nouvelles options de traitement pour la maladie cœliaque sont donc en cours de développement[4].

# **CHAPITRE I**

## **Présentation sur la maladie cœliaque**

# 1 Généralités

## 1.1 Histoire de la maladie :

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

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

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

La lésion cœliaque au niveau du duodénum proximal a été décrite en 1954. Les premières descriptions sont celles de l'inflammation de la muqueuse, l'hyperplasie cryptique et l'atrophie villositaire[5].

En 1957, le médecin gastroentérologue germano-britannique Margot Shiner a permis, grâce au développement de la capsule de Crosby (dispositif utilisé pour obtenir des biopsies de la muqueuse de l'intestin grêle), d'examiner des biopsies duodénales et de prouver une atrophie villositaire et une hypertrophie des cryptes.

La description histologique de la maladie de cœliaque est enrichie en 1971 par un médecin Ecossais spécialiste des maladies inflammatoires de l'intestin, Ann Ferguson, qui démontre une augmentation importante des lymphocytes intra-épithéliaux.

Au début des années 1960, la prédisposition génétique est suggérée en établissant une concordance de plus de 75% entre jumeaux monozygotes, 20% entre jumeaux dizygotes et 10% entre apparentés du premier degré.

Dans les années 1970, la détection d'anticorps sériques et de l'auto-antigène (la transglutaminase tissulaire II) permet de fournir de nouveaux outils diagnostiques. Ces tests ont permis d'identifier les complications de la maladie cœliaque, que sont les maladies auto-immunes observées chez environ 20% des patients et les cancers digestifs, tout particulièrement de lymphomes.

Le tournant dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de coeliaque sera les années 90 avec le développement des tests sérologiques. La détermination du principal facteur de risque avec les gènes codant pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la molécule HLA-DQ2 ou plus rarement HLA-DQ8 va faire le lien entre ces molécules et l'activation des lymphocytes T CD4+ intestinaux par les peptides dérivés du gluten.

En 1991 Richard Logan publie son idée de l'iceberg cœliaque. Selon lui, « pour chaque maladie diagnostiquée sur suspicion clinique, il y aurait beaucoup d'autres personnes porteuses qui l'ignorent, les troubles étant souvent latents, voire silencieux » [6].

## 1.2 Définitions

### 1.2.1 Intolérance ou allergie :

**L'allergie est une réaction du système immunitaire**

L'allergie à un aliment est due à une réaction démesurée du système immunitaire face à un allergène. Ce dernier provoque une réaction en chaîne dans le système de défense de l'organisme, qui va alors produire des anticorps, des protéines du système immunitaire. Ces anticorps vont ensuite aboutir à la libération d'autres substances inflammatoires, telles que l'histamine. Ce sont ces molécules qui vont donner lieu aux symptômes d'une allergie : picotements, gonflements, rougeurs cutanées, nausées, vomissements,... Ces symptômes peuvent varier d'un individu à l'autre et dépendent de la zone où l'histamine est libérée. Ainsi une allergie respiratoire n'occasionne pas les mêmes symptômes qu'une allergie cutanée ou alimentaire.

Si l'allergie est généralement sans gravité, il arrive qu'un choc anaphylactique se produise. Cette réaction allergique exacerbée constitue une urgence vitale[7].

**L'intolérance, lorsqu'une enzyme manque à l'appel.**

L'intolérance alimentaire, en revanche, ne fait pas intervenir le système immunitaire. Il s'agit d'une réaction du métabolisme, due à une enzyme inexistante, inactive ou insuffisante. A cause de cette anomalie, le corps est incapable de digérer certains aliments. L'exemple le plus probant est celui de l'intolérance au lactose. Celle-ci est due à une carence en lactase, l'enzyme responsable de la digestion du lactose, un sucre contenu dans le lait. Les individus intolérants au lactose ne sont donc pas en mesure de digérer le lait convenablement. S'ils boivent du lait, des symptômes tels que des maux de ventre, des flatulences, des désordres intestinaux ou encore une diarrhée risquent de survenir.

On désigne à tort la maladie cœliaque par « intolérance au gluten » puisqu'il s'agit plutôt d'une forme d'allergie au gluten étant donné que le système immunitaire est en cause.

Une allergie alimentaire se définit comme un effet négatif sur la santé d'une personne, provoquée par des réactions de défenses du système immunitaire suite à l'ingestion d'une protéine spécifique se retrouvant dans un aliment, considérée nuisible pour l'organisme ; une infime quantité de l'aliment peut provoquer des symptômes d'allergie, contrairement aux intolérances alimentaires qui nécessitent une portion normale de l'aliment pour susciter des symptômes.

Puisque les allergies alimentaires sont toujours dues à une protéine, il est impossible d'être allergique à un sucre ou à un gras, comme le lactose, ce qui dénote plutôt une intolérance alimentaire[7].

### 1.2.2 Maladie cœliaque :

Ce que nous appelons ici intolérance au gluten est plutôt scientifiquement appelé entéropathie au gluten, maladie cœliaque ou hypersensibilité permanente au gluten. C'est une maladie auto-immune permanente déclenchée par un facteur environnemental (le gluten) chez un individu prédisposé génétiquement. Cet état chronique est caractérisé par une réaction au gluten, une protéine contenue dans certaines céréales.

Chez la personne prédisposée génétiquement, lorsque la muqueuse de l'intestin grêle vient en contact avec le gluten, une réaction immunitaire anormale se produit et détruit progressivement la paroi intestinale, comme si le gluten ingéré était considéré comme un agent nuisible. Cette réaction nuit au rôle de barrière et d'absorption des parois internes de l'intestin grêle. Les nutriments non absorbés poursuivent alors leur trajet dans le tube digestif et sont éliminés par les selles.

Avec le temps, les dommages créés par l'inflammation chronique à la muqueuse intestinale font apparaître différents symptômes de la maladie. Outre les malaises digestifs, les personnes hypersensibles au gluten peuvent ressentir de la fatigue et des douleurs aux articulations et vivre des périodes de dépression. À long terme, si le diagnostic n'est pas fait, des problèmes de santé plus graves peuvent apparaître. Aussi, malgré une saine alimentation, ces personnes souffrent de malnutrition à cause de la malabsorption. Selon certaines études, il semble que le délai moyen pour le diagnostic soit aussi long que 10 ans à 12 ans.

L'allergie au gluten ne se guérit pas. Le seul traitement connu à ce jour pour corriger les symptômes est l'élimination totale du gluten de l'alimentation. C'est un régime auquel on doit se restreindre toute la vie[7].

### **1.2.3 Gluten :**

Le gluten est un mélange de protéines combiné avec de l'amidon dans l'endosperme de la plupart des céréales. Il constitue environ 80 % des protéines contenues dans le blé. Le gluten est responsable de l'élasticité de la pâte malaxée ainsi que de la masticabilité des produits à base de céréales cuits au four.

Il est important de savoir que le gluten se réfère aux protéines uniquement issues des céréales par conséquent, toutes les céréales contiennent du gluten.

Le gluten se divise en deux groupes : les prolamines et les gluténines. Les protéines de la famille des prolamines sont à la source de la maladie cœliaque et de l'intolérance très pernicieuse[7].

Le blé (alpha gliadine), le seigle (sécaline) et l'orge (hordénine) sont les plus toxiques, suivis du maïs (zénine). La fraction la plus toxique du gluten est représentée par les prolamines, solubles dans l'alcool (gliadines pour le blé). Beaucoup plus petites, elles apportent les propriétés de viscosité et d'extensibilité à la pâte à pain. L'autre fraction, moins toxique, les glutélines, solubles uniquement dans les solutés basiques (gluténines pour le blé). Ce sont des protéines agrégées, de haut poids moléculaire, qui apportent le caractère élastique à la pâte à pain.

Les gliadines, prolamines du blé, ont été les plus étudiées. Il a été montré que ce qui était le plus toxique pour les patients atteints de la maladie cœliaque était le taux de prolamines non seulement par leur teneur en acides aminés porteurs de fonctions amides (glutamate et aspartate), mais également par leur teneur en proline.

Les prolamines toxiques dans les autres céréales concernées sont les sécalines pour le seigle et les hordéines pour l'orge. Le blé, le seigle et l'orge ont, dans leurs prolamines, les mêmes séquences d'acides aminés, donc il faudra exclure de façon systématique ces céréales de l'alimentation. On ne retrouve pas ces séquences dans les céréales comme le maïs ou le riz qui sont bien tolérées.

Ces acides aminés en forte proportion empêchent une protéolyse complète du gluten par les enzymes gastriques et pancréatiques, laissant de très longs peptides à l'origine de l'inflammation et de la réponse auto-immune chez les intolérants au gluten[7].

Pendant des millions d'années, les hommes ont consommé une nourriture naturelle, analogue à celle des animaux sauvages. Les enzymes et les mucines digestives étaient adaptées aux diverses substances ingérées.

L'alimentation moderne est riche en macromolécules nouvelles, pour lesquelles enzymes et mucines ne sont souvent pas adaptées.

Même pris en petite quantité ou exceptionnellement, un aliment contenant du gluten provoque des lésions de l'intestin.

Actuellement, les industries agroalimentaires modifient de façon exagérée les céréales, qui sont devenues beaucoup plus inassimilables et, par conséquent, encore plus toxiques qu'elles ne l'étaient déjà auparavant[7].

Plus haut est le pourcentage, plus haut est le risque d'une réaction

|                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| <b>BLE (froment)</b> | 69 % d'alpha gliadine  |
| <b>EPEAUTRE</b>      | 69 % d'alpha gliadine  |
| <b>KAMUT</b>         | 69 % d'alpha gliadine  |
| <b>SEIGLE</b>        | 30 à 50 % de sécaline  |
| <b>ORGE</b>          | 46 à 52 % de hordénine |
| <b>MAIS</b>          | 55 % de zénine         |
| <b>SORGHO</b>        | 52 % de cafirine       |
| <b>MILLET</b>        | 40 % de panicine       |
| <b>AVOINE</b>        | 20 à 30 % d'avenine    |
| <b>TEFF</b>          | 12 %                   |
| <b>FONIO</b>         | inférieur à 10 %       |
| <b>RIZ</b>           | 5 % d'orzénine         |

**Tableau 1 : Céréales et leur pourcentage en prolamine [7]**

### **1.3 Epidémiologie**

De récentes études épidémiologiques ont mis en évidence une incidence accrue de la maladie cœliaque ces 20 dernières années, tout comme d'autres maladies auto-immunitaires, tel le diabète de type I.

Actuellement, on estime la prévalence de la maladie en Europe de 1/300 à 1/100. Elle varie d'un pays à l'autre et est ainsi plus importante dans les pays du bassin méditerranéen et dans les pays scandinaves.

Il n'y a pas d'explication claire à cette prévalence accrue constatée actuellement.

Des modifications du génome humain ne peuvent survenir si rapidement. Des facteurs environnementaux sont donc certainement responsables, sans qu'ils ne soient clairement identifiés.

Certains incriminent des facteurs sanitaires comme une étude finlandaise récente qui relève une incidence accrue de cœliaque dans leurs contrées par rapport à une région russe voisine moins favorisée et où l'hygiène est moins respectée.

D'autres incriminent l'intervention de facteurs alimentaires sans qu'ils ne soient clairement identifiés ; augmentation du risque si introduction du gluten avant 6 mois.

L'incidence, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, de la maladie cœliaque a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an .

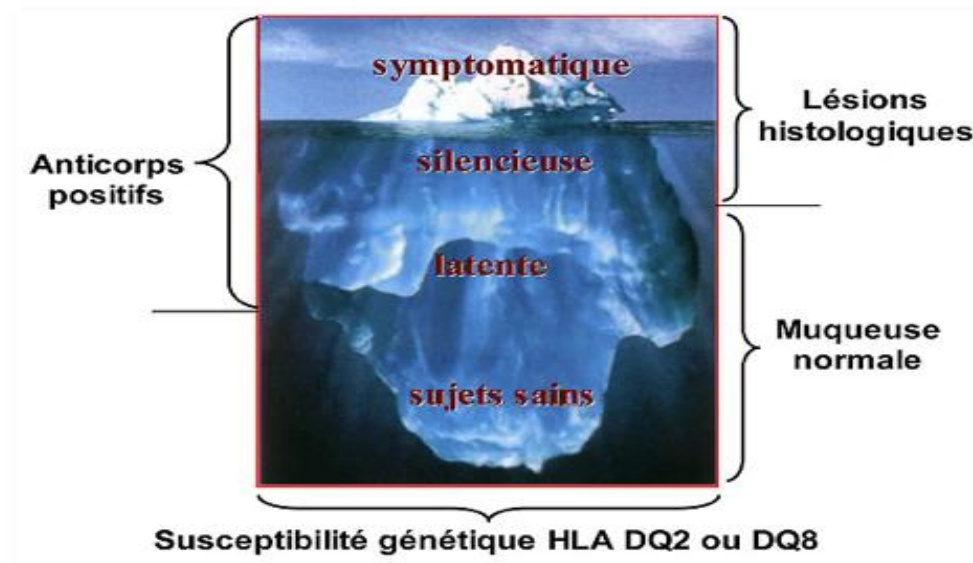
Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas.

Des différences dans la prévalence de gènes de prédisposition et dans les modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie[8].

La maladie cœliaque est considérablement sous diagnostiquée que ce soit dans les pays développés ou en voie de développement. Il est complexe d'établir de façon précise le nombre de personnes souffrant de la maladie cœliaque car 70 à 80% des cas échappent encore au diagnostic. Le concept du modèle de l'iceberg a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique.

De nos jours, les formes cliniques symptomatiques, représentent la partie visible de l'iceberg qui est la part diagnostiquée. Les formes de la maladie cœliaque à manifestations silencieuses ou atypiques sont rarement diagnostiquées dues à la déclaration clinique retardée. Une certaine population porteuse de facteurs génétiques de prédisposition pour la maladie cœliaque ne déclenchera jamais la maladie. Ces sujets sont représentés dans la partie immergée de l'iceberg. En conclusion, la plupart de la population atteint de maladie cœliaque ou prédisposée à cette pathologie, l'ignore encore[9].

## Modèle de l'Iceberg



**Figure 1 :** Modèle iceberg représentant le sous-diagnostic de la maladie cœliaque [9]

En résumé, la répartition mondiale des denrées alimentaires contenant du gluten, les génotypes prédisposant et les facteurs impliqués dans la pathogenèse de la maladie cœliaque sont très probablement à l'origine de l'émergence généralisée et quasi universelle de la maladie.

- Une étude multicentrique en Europe a permis de confirmer une prévalence de 1% avec cependant une variabilité entre les différents pays.
- Une méta-analyse d'études venant d'Asie suggère que la maladie cœliaque n'est pas rare en Asie et que la séroprévalence et la prévalence de la maladie cœliaque en Asie est de 1.6% et 0.5% respectivement.
- Une étude épidémiologique récente chez les Amérindiens du nord de l'Argentine (Communauté Toba) suivis dans un établissement sanitaire multidisciplinaire a mis en évidence la maladie cœliaque chez 2.2% ou une auto-immunité persistante de 2% chez les Individus avec un haplotype prédisposant HLA-DQ8.
- La prévalence la plus haute dans le monde entier a été identifiée dans une population spécifique du Sahara de l'Ouest avec 5.6% — presque 10x plus élevée que dans la plupart des pays européens. Cette population a également démontré une des fréquences les plus élevée de HLA-DQ2 et HLA-DQ8 ainsi qu'une consommation très élevée de gluten.
- D'autres études ont démontré que le nombre de nouveaux cas de maladie coeliaque dans une période spécifique pour une population déterminée (l'incidence) va en croissant (en Amérique du Nord et en Europe[10]).

### 1.3.1 Fréquence selon le sexe :

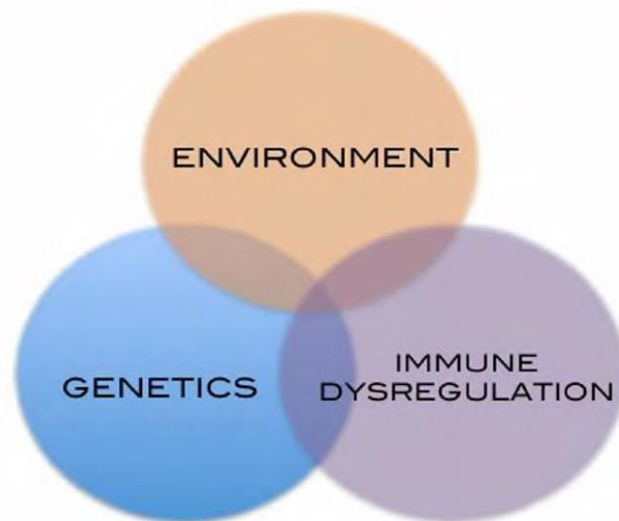
Il existe une nette prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune. Cette prédominance féminine comme pour les autres maladies auto immunes n'a, à l'heure actuelle, aucune explication précise. Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme. Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70 % des cœliaques diagnostiqués, le sex ratio : H/F est d'environ 1/3,5[11].

### 1.3.2 Fréquence selon l'âge :

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge. Chez l'adulte, il existe un pic entre 30 et 50 ans (30) et 4,4 à 12,4% des patients sont diagnostiqués à 60 ans et plus[11].

## 2 Physiopathologie

De nombreuses études sur les caractéristiques de la maladie cœliaque ont été réalisées. Même si la pathogenèse de la maladie et la physiopathologie restent incomplètement comprises, la maladie résulte de l'interaction de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs immunologiques [12].



**Figure 2 :** Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie cœliaque [12]

### 2.1 Génétique

La maladie cœliaque a une forte composante héréditaire. Les études épidémiologiques montrent que jusqu'à 20 % des parents du premier degré sont touchés par la maladie avec des taux de 75 à 80 % de concordance chez les jumeaux monozygotes et 10 % pour les jumeaux dizygotes. Les plus forts et les mieux caractérisés des facteurs génétiques de susceptibilité à la maladie cœliaque sont les antigènes leucocytaires humains (HLA) de classe II appelés HLA-DQ2 et HLA-DQ8, molécules responsables de la présentation des antigènes aux cellules immunitaires. Cependant, même si HLA-DQ2 ou DQ8 sont nécessaires pour développer la maladie, d'autres facteurs génétiques ou environnementaux sont aussi impliqués dans le développement de la maladie cœliaque.

En effet, environ 25 à 30 % des personnes européennes possèdent le génotype HLA DQ2 ou DQ8, mais seulement 1 % de ces personnes développeront la maladie cœliaque dans leur vie, soulignant le rôle des facteurs supplémentaires[13].

Dans la population générale, le HLA-DQ2 est retrouvé dans 0 à 40% et le HLA-DQ8 dans 0 à 20% selon les pays (40). Il semble exister une corrélation entre la distribution dans le monde du HLA DQ2 et la consommation de gluten. En effet, dans les pays du nord de l'Afrique où la consommation de blé est importante, le HLADQ2 est fréquent : 39% dans la population sahraouie, 34% en Lybie, 28,3% en Algérie, 23,4% en Tunisie, et 25% au Maroc ; tandis que dans les pays subsahariens où la consommation de blé est moindre, le HLA DQ2 est moins fréquent comme la Tanzanie (13,5%), le Rouanda (15,5%), et le Cameroun (7%).

Parmi La population porteuse du HLA DQ2/DQ8, seuls 4% ont une maladie coeliaque, ce qui suggère d'autres susceptibilités génétiques. En effet, le HLA a une influence dans la survenue de la maladie dans environ 50 %, les autres influences génétiques jusque-là reconnues interviennent dans 3 à 4%, ce qui laisse dire que la cartographie génétique de la maladie coeliaque est loin d'être entièrement connue.

Il semble que le HLA-G (Human leukocyte antigen G) dont la fonction est essentiellement immuno modulatrice, jouerait un rôle dans la pathogénie de la maladie cœliaque. D'autres gènes non HLA ont été identifiés, près de 39 loci avec 57 associations indépendantes de signal ont été reconnus. Ces gènes interviennent essentiellement dans le fonctionnement des lymphocytes B et T. Tous réunis, ces gènes n'interviennent que dans 14% dans la survenue de la maladie cœliaque. Ce qui est intéressant à savoir, c'est que certains de ces loci sont également retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes comme le diabète type 1, et la polyarthrite rhumatoïde. Les gènes non-HLA qui sont incriminés n'ont pas tous été identifiés, ils sont impliqués dans les différentes fonctions immunitaires (Régions IL2-IL21, RGS1, 3p21, IL12A et IL18RAP, SH2B3, TAGAP et LPP, FRMD4B).

Le typage HLA fait actuellement partie intégrante des moyens diagnostiques de la maladie cœliaque chez l'enfant (ESPGHAN). Il reste chez l'adulte moins utilisé en pratique courante même dans les pays développés, réservé aux formes douteuses de maladie cœliaque. En effet, la valeur prédictive négative du HLA-DQ2 et DQ8 dans le diagnostic de maladie cœliaque est proche de 100% [51], par contre sa valeur prédictive positive est médiocre. Il est à noter que dans moins de 1%, les patients cœliaques n'ont pas le HLA prédisposant[14].

## **2.2 Environnement**

### **2.2.1 Le microbiote**

Un domaine émergent est le rôle du microbiote humain dans la santé humaine et notamment dans la maladie coeliaque. L'intestin humain recèle un grand nombre et une variété importante de micro-organismes commensaux qui sont complexes et dynamiques. Au cours des 5 dernières années, il y a eu d'importants développements technologiques dans le séquençage à haut débit qui ont permis aux enquêteurs de caractériser le microbiote humain en utilisant des méthodes sans culture, connu sous le nom de métagénomique. Alors que le microbiote d'un individu est unique, il existe des preuves qu'il puisse être partagé en partie entre les membres d'une même famille. Le microbiote est influencé par l'alimentation, et le jeu entre l'alimentation et le microbiote affecte les fonctions métaboliques. De façon intéressante, il y a des interactions importantes entre le microbiote intestinal, l'alimentation et le système immunitaire qui apparaissent contribuer à des phénotypes tels que l'obésité, maladie inflammatoire de l'intestin et la maladie cœliaque. Les études du microbiote intestinal dans la maladie cœliaque sont encore à leurs débuts et ont donné des résultats contradictoires probablement en raison de différentes approches expérimentales (analyse des fèces ou d'échantillons de biopsie) dans différentes populations de patients de différents pays. Tous ces facteurs peuvent biaiser l'analyse du microbiote. D'autres études ont analysé le profil métabolique d'échantillons du microbiote intestinal (par exemple, acides gras à courte chaîne, composés volatils...) des patients cœliaques ainsi que des parents du premier degré des patients cœliaques et des différences

significatives par rapport aux témoins ont été trouvées. Des études supplémentaires utilisant diverses méthodes ont trouvé des différences dans la composition bactérienne fécale et/ou des muqueuses intestinales au niveau principalement des *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobactéries*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus* entre patients cœliaques (à la fois traités et non traités) et des contrôles. Les mêmes différences dans la composition microbienne ont également été trouvées entre adultes et enfants ayant la maladie cœliaque et des individus sains (Nistal et al 2011). Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à trouver des différences dans le microbiote entre les cas pathologiques et contrôles. Un article récent a néanmoins émis l'hypothèse que le microbiote intestinal, pris dans son ensemble, détermine le passage de la tolérance à la réponse immunitaire chez les nourrissons génétiquement sensibles et a constaté un manque de *Bacteroidetes* et une abondance des *Firmicutes* dans une étude longitudinale chez des nourrissons à risque suivis de la naissance à 24 mois (Sellitto et al 2012). D'autres études utilisant des approches génomiques combinées sont nécessaires pour clarifier le rôle du microbiote dans la maladie cœliaque. Compatible avec le rôle de l'alimentation dans la modulation du microbiote intestinal, un régime alimentaire sans gluten conduit à des diminutions de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* chez les individus sains.

De plus, des études animales et humaines suggèrent des interactions possibles entre les bactéries commensales et la réponse immunitaire dans la maladie cœliaque. Des études chez l'animal ont aussi suggéré que le microbiote dans la maladie cœliaque pourrait modifier la perméabilité intestinale, contribuant ainsi à la pathogenèse de la maladie. À ce jour, des études utilisant des probiotiques dans la maladie cœliaque sont réalisées. Malgré les progrès technologiques dans l'étude du microbiote intestinal humain, beaucoup de questions demeurent sans réponse sur le rôle des bactéries commensales dans les maladies à médiation immunitaire gastro-intestinales telles que la maladie cœliaque ou certaines maladies intestinales inflammatoires. Tout d'abord, et c'est peut-être la question la plus importante, il est nécessaire de savoir si les altérations du microbiote intestinal sont une cause ou une conséquence de l'inflammation intestinale. Il existe des éléments de preuve à l'appui des deux hypothèses et des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider la cause et l'effet. En outre, il y a un intérêt certain à comprendre comment les altérations microbiennes peuvent être utilisées pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques, bien que les essais cliniques fassent défaut dans la maladie cœliaque. Des interrogations demeurent donc à propos des impacts du régime sur le microbiote et de l'origine des modifications du microbiote intestinal ainsi que vis-à-vis de l'effet de différentes bactéries commensales sur la fonction immunitaire. Enfin, le rôle des champignons et des virus commensaux n'a pas été étudié dans la maladie cœliaque [12].

### **2.2.2 Les autres facteurs de risques environnementaux**

Outre le microbiote commensal, un certain nombre d'autres facteurs, y compris les pathologies infantiles (notamment les infections à rotavirus) le mode d'accouchement, l'introduction du gluten à des nourrissons, et l'allaitement ont été étudiés dans la maladie cœliaque. Les données sur ces facteurs proviennent surtout d'études épidémiologiques et écologiques, et leur rôle dans la pathogenèse de la maladie reste à être complètement élucidé. Le rôle des organismes pathogènes dans la maladie cœliaque avait été suggéré dans les années 1980 lorsque Kagnoff et al. ont décrit une séquence de 12 acides aminés d'homologie entre gliadine et la protéine E1b de l'adénovirus humain de type 12 et que les patients cœliaques avaient un taux significativement plus élevé d'infection antérieure par l'adénovirus de type 12 par rapport aux contrôles. Il a émis l'hypothèse qu'il pouvait y avoir une réactivité immunologique croisée entre les éléments antigéniques partagés par les virus et l' $\alpha$ -gliadine. Cependant, les études qui ont suivi se sont révélées incompatibles dans leurs conclusions avec cette hypothèse. La constatation d'une tendance saisonnière avec des taux plus élevés de naissance d'été chez les enfants atteints de maladie cœliaque suggère cependant un rôle des agents infectieux.

Des études plus récentes impliquent cette fois le rotavirus dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. En 2006, Stene et al ont suivi prospectivement les enfants présentant un risque de maladie cœliaque et ont déterminé que

les infections fréquentes à rotavirus (mesurées par les titres d'anticorps antirotavirus) ont montré un risque accru modéré, mais statistiquement significatif, de maladie coeliaque. Par ailleurs, Zanoni et al ont analysé des sérums de patients atteints de maladie coeliaque active et ont mis en évidence la présence d'un auto-anticorps reconnaissant un peptide partageant des homologies avec la protéine VP7 des rotavirus de sérotype 1 mais capable de réagir aussi avec les autoantigènes HSP60, Desmogléine 1 et toll-like receptor 4 (TLR4). Ces auto-anticorps anti-peptides peuvent altérer la perméabilité intestinale et activer les monocytes via la signalisation TLR4, suggérant un rôle de l'immunité innée et de l'infection virale dans la pathogenèse de la maladie[12].

Le mode de délivrance au moment de l'accouchement a également été étudié comme un facteur de risque pour la maladie coeliaque. Cela peut-être dû à une exposition différente aux bactéries commensales dans la période périnatale. Bien que non confirmé dans toutes les études, la césarienne, est associée à un risque accru faible de maladie coeliaque tardive. Curieusement, une étude récente a révélé que les enfants nés par voie vaginale ont un microbiote dans divers tissus qui ressemblent à la flore vaginale de leur mère y compris *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia* spp, tandis que les enfants nés par césarienne abriteraient une flore ressemblant à la communauté bactérienne de la peau tels que *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* spp. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour mettre en corrélation le risque de la maladie coeliaque avec la colonisation bactérienne néonatale[12].

L'effet du moment de l'introduction du gluten sur le risque de la maladie cœliaque est devenu une question de premier plan lors de « l'épidémie » cœliaque suédoise dans les années 1980-90. Des données prospectives sur la population suédoise ont noté qu'en 1985, il y avait un quadruplement de l'incidence de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de 2 ans, qui a chuté précipitamment une décennie plus tard. La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants suédois nés au cours de l'épidémie reste trois fois plus élevée que la prévalence de la population. Cette augmentation rapide de l'incidence en 1980-90 et son déclin ensuite apparaissent être corrélés à l'incidence des changements dans les pratiques d'alimentation du nourrisson, y compris l'introduction du gluten au plus jeune âge, l'augmentation de la quantité du gluten dans l'alimentation et la réduction de l'allaitement. Ainsi, une étude prospective menée pendant 10 ans chez les enfants à risque pour la maladie cœliaque, a noté un risque quintuplé d'auto-immunité de la maladie cœliaque lorsque le gluten a été introduit dans les 3 premiers mois versus 4-6 mois, une preuve supplémentaire que l'introduction précoce de gluten est un facteur de risque. Malgré ces études épidémiologiques, les raisons pour lesquelles le début d'introduction du gluten provoque un risque plus élevé de la maladie cœliaque restent inexplicables [12].

L'allaitement a également été démontré dans certaines études pour avoir un effet protecteur contre la maladie cœliaque. Une méta-analyse regroupant cinq études cas-témoins a constaté une réduction de 52% de la maladie cœliaque en corrélation avec la durée de l'allaitement. Les hypothèses de l'effet protecteur de l'allaitement sur la maladie cœliaque comprennent l'évitement de l'introduction précoce du gluten, la protection contre les infections, une diminution de la réponse immunitaire due à des anticorps IgA dans le lait maternel et la suppression des effets des lymphocytes T spécifiques. Les mères avec des nourrissons à risque sont donc avisées de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et d'introduire le gluten entre 4-6 mois[12].

### **2.2.3 Dérégulation immunitaire**

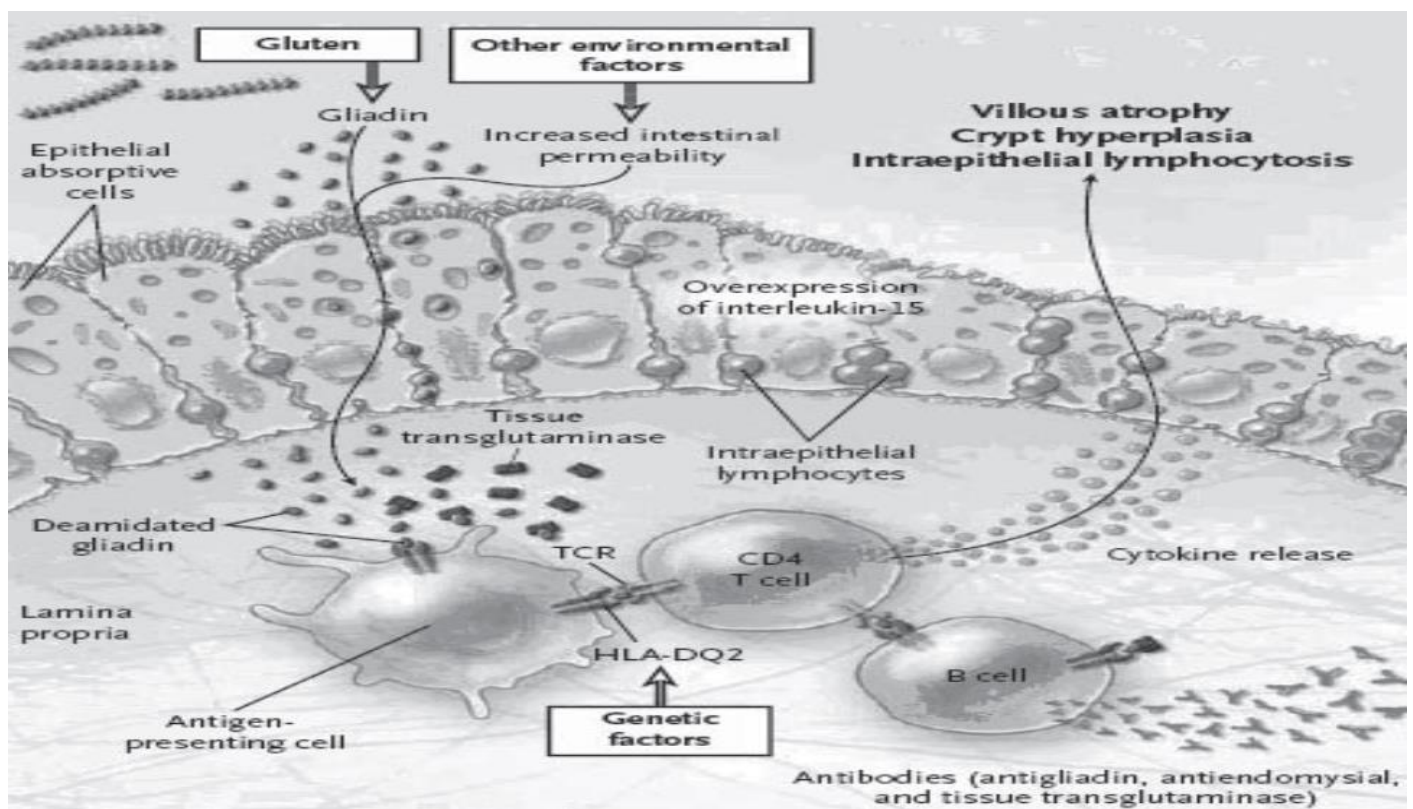
L'auto antigène de la MC est une transglutaminase tissulaire (tTG), enzyme assez ubiquitaire, notamment libérée par les macrophages et les entérocytes, et déjà connue pour avoir la gliadine parmi son petit nombre de substrats. C'est finalement aussi l'antigène reconnu par les AEM. A la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez des sujets prédisposés, les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium entérocytaire par les

espaces intercellulaires et atteindre le chorion muqueux. La gliadine y sera déamidée par la tTG sous épithéliale. Les complexes gliadine-tTG, fixés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs d'HLA-DQ2 (ou DQ8), seront ensuite présentés à des lymphocytes CD4+ spécifiques du chorion. Ceux-ci, qui expriment le récepteur cellulaire T (TcR)  $\alpha/\beta$  vont :

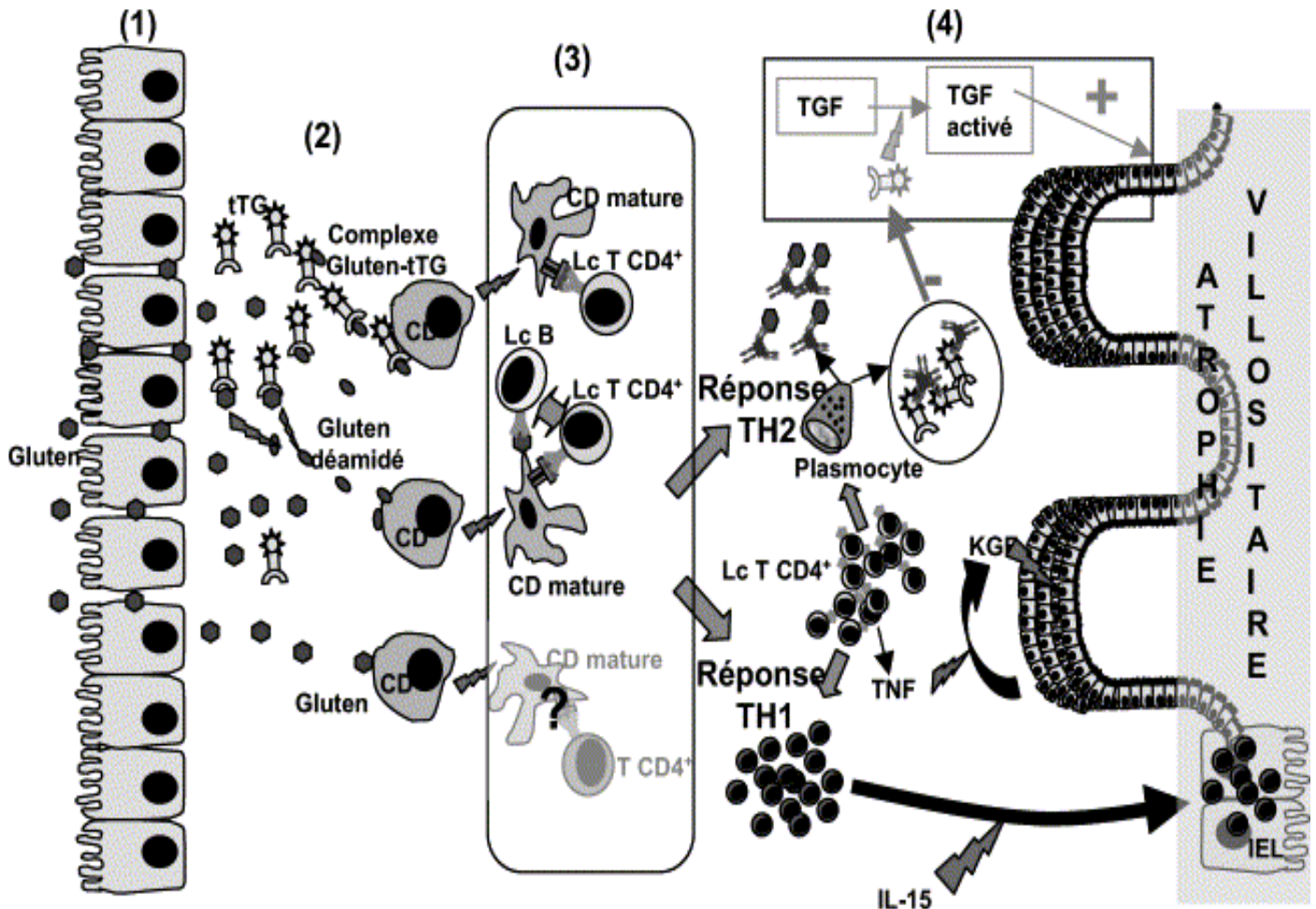
- ✓ Induire une réponse en cytokines de type Th2 avec stimulation lymphocytaire B puis plasmocytaire, et conduire à la production d'AGA et d'ATG.
- ✓ Induire une réponse cytokinique de profil Th1 (Tumor Necrosis Factor (TNF)  $\alpha$ , Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) notamment), activant des lymphocytes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

Ainsi, seraient réunis tous les composants d'une MAI : le stimulus (la gliadine), la susceptibilité par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (DQ), et l'autoantigène (tTG), les peptides spécifiques de la gliadine  $\alpha$  étant sélectivement reconnus par des CD4 autoréactifs du chorion et constituant le substrat de la tTG sousépithéliale.

La MAI serait bien sûr entretenue tant que le stimulus –l'apport de gliadine- n'est pas supprimé[15].



**Figure 3 :** Interaction du gluten avec des facteurs environnementaux, immunologiques, et génétiques dans la maladie coeliaque [16]



- (1) : Le gluten traverse l'épithélium intestinal, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale, secondaire à un processus inflammatoire intercurrent.
- (2) : Les peptides du gluten sont déamidés par la tTG, produite constitutionnellement dans la matrice sous épithéliale de la muqueuse, mais dont la production augmente en cas d'inflammation. La tTG peut également se coupler à des peptides de gliadine, déamidés ou non. Ces molécules sont apprêtées par les cellules présentatrices d'antigènes, en particulier les cellules dendritiques.
- (3) : Des peptides déamidés sont présentés au sein de molécules HLA DQ2 et/ou DQ8 aux lymphocytes T CD4+ spécifiques. L'activation de ces lymphocytes provoque une réponse mixte, TH1 et TH2.
- (4) : La réponse TH1 (production d'IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$  par les lymphocytes T CD4+ de la lamina propria) aboutit à l'activation de lymphocytes T CD8+TCR  $\alpha\beta$ +, et de lymphocytes T CD3+CD4-CD8-TCR  $\gamma\delta$ +, interagissant avec les produits des gènes MICA et MICB dont l'expression est induite par l'inflammation. Ces lymphocytes activés seraient responsables de la destruction épithéliale au niveau des villosités, notamment en induisant, par les macrophages, la production de métalloprotéases.
- La réponse TH2 induit la production d'AGA et d'ATG d'isotype IgG et IgA. La tTG est indispensable à l'activation du Transforming growth factor b (TGFb), cytokine nécessaire à la différenciation de l'épithélium intestinal, et stimule la maturation de la matrice extracellulaire. Les ATG pourraient limiter l'action de la tTG, potentialisant ainsi l'AV.

**Figure 4** : Réponse immunitaire et mécanismes aboutissant à la destruction tissulaire dans la maladie coeliaque (schéma physiopathologique établi d'après les données de la littérature)[15]

### **3 Signes de la maladie cœliaque :**

**On prendra comme modèle la forme typique de la maladie cœliaque, qui est la forme digestive.**

Tout d'abord, un interrogatoire minutieux qui cherche notamment en premier lieu des symptômes qui peuvent être en rapport avec la maladie cœliaque, une diarrhée chronique avec stéatorrhée, associée ou non à des signes généraux comme l'asthénie chronique, anorexie et ou perte de poids.

L'anamnèse doit aussi rechercher des antécédents personnels pathologiques de maladie auto-immune tels que : Diabète type I, thyroïdite auto immune, déficit sélectif en IgA, trisomie 21, un syndrome de Turner ou une maladie d'Addison.

Ainsi que des antécédents familiaux de maladie cœliaque chez les apparentés de premier degré.

**Les signes physiques :** L'examen physique devrait comporter :

- l'examen de l'état général le calcul du BMI du patient, vérification de l'état d'hydratation
- L'examen de l'appareil digestif, en commençant du haut appareil (la bouche) et en finissant avec un toucher rectal :

La bouche pourra révéler une aphtose buccale récidivante, une qualité d'émail dégradée avec une décoloration ou un faible développement.

A l'étage abdominal : une distension abdominale peut être retrouvée.

A la palpation, le patient peut manifester un inconfort sans défense ni contracture ou masse palpable associée sauf si complication.

L'examen proctologique peut être sans anomalie comme il peut révéler une maladie hémorroïdaire voire des fissures anales, le toucher rectal peut être sans anomalie comme le doigt ganté peut être souillé sans que ceci soit en relation avec sa maladie

#### **3.1 Les autres formes cliniques :**

##### **3.1.1 Forme non classique ou atypique :**

Actuellement, les signes digestifs sont le plus souvent banals sous la forme de douleurs abdominales évoluant par paroxysmes depuis de longues années, parfois pseudo-chirurgicales (ayant conduit à des laparotomies blanches), de ballonnements, ou de troubles du transit. Ces derniers peuvent être trompeurs à type d'alternance diarrhée–constipation ou de constipation isolée pouvant mimer un tableau de colopathie fonctionnelle. Sanders et al. ont ainsi estimé la fréquence de la maladie cœliaque à 4,6 % chez 300 sujets répondant aux critères de Rome définissant le syndrome de l'intestin irritable Dans l'étude italienne de Volta et al., 40 % des sujets ayant une atrophie villositaire présentaient des troubles dyspeptiques sans aucun signe de malabsorption

L'ensemble du corps médical doit être sensibilisé à l'émergence de ces formes pauci-symptomatiques qui rendent le diagnostic difficile et parfois méconnu pendant de nombreuses années

Les complications nutritionnelles, parfois isolées, peuvent être au premier plan et précéder le diagnostic de l'intolérance au gluten.

##### **3.1.1.1 L'anémie ferriprive :**

La maladie cœliaque serait responsable d'environ 5 % des anémies ferriprives inexplicables. L'interrogatoire d'un malade cœliaque retrouve fréquemment la notion d'une anémie antérieure mal explorée.

L'endoscopie digestive haute réalisée dans le cadre du bilan étiologique d'une anémie par carence martiale devra donc être systématiquement associée à la réalisation de biopsies duodénales :

### **3.1.1.2 Les atteintes ostéoarticulaires :**

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie qui est actuellement la complication la plus fréquente de la MCA et parfois même un mode de révélation. La séroprévalence de l'intolérance au gluten chez 255 femmes répondant aux critères d'une ostéoporose primitive était estimée à 9,4 % dans l'étude de Nuti et al. Ces manifestations ostéoarticulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire et se présentent sous la forme de lombalgies généralement anciennes, incomplètement améliorées par le RSG, nécessitant parfois le recours à des biphosphonates. Mc Farlane et al. ont montré que 47 % des femmes et 50 % des hommes suivis pour une maladie coeliaque, sous régime sans gluten, avaient une ostéoporose sévère définie par une minéralisation osseuse de  $-2$  déviations standards par rapport à une population du même âge.

Une densitométrie osseuse, systématiquement réalisée au moment du diagnostic de MCA, permettra d'apprécier la sévérité de cette ostéopénie au niveau vertébral et fémoral et d'adapter le traitement ostéocalcique. L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou d'oligoarthrites séronégatives [16].

### **3.1.1.3 Aspects particuliers de la maladie coeliaque :**

La survenue de thromboses veineuses au cours de la MC est signalée dans la littérature surtout chez l'adulte. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses de siège inhabituel : veines sus hépatiques, tronc porte, veine splénique, veine mésentérique, veines du système nerveux central... ; ou plus rarement de siège classique : embolie pulmonaire avec ou sans thrombose veineuse profonde.

Des facteurs de risques de thrombophilie associés aux thromboses au cours de la MC ont été signalés à plusieurs reprises : déficit en protéine C et S, hyperhomocystéinémie, syndrome des anticorps anti phospholipides (SAPL).

### **3.1.1.4 Les affections et syndromes associés à la maladie coeliaque :**

#### **3.1.1.4.1 Atteintes hépatiques :**

Associées à la maladie coeliaque peuvent révéler l'entéropathie qui passe alors souvent au second plan. Elles sont de 2 types : les atteintes cryptogénétiques représentées par la cytolysse chronique, l'hépatite chronique, la fibrose sévère et la cirrhose cryptogénétique en opposition aux affections auto-immunes (la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite auto-immune, et la cholangite sclérosante primitive [14].

#### **3.1.1.4.1.1 Hypertransaminasémie :**

Elle se voit chez près de la moitié des coeliaques non traités ; A l'inverse la prévalence de la maladie coeliaque chez les patients qui ont une hypertransaminémie inexplicée est d'environ 9 % dans les séries anciennes et de 1% dans une étude récente iranienne.

Les taux de transaminases sont souvent modérés (1,5 à 6 fois la normale) et prédominent pour les ALAT. La cause n'est pas encore élucidée, il y'aurait un passage important de toxines et d'antigènes dans la circulation porte en raison de l'augmentation de la perméabilité intestinale observée dans la maladie coeliaque active, entraînant ainsi une cytolysse. Sur le plan histologique, les lésions ne sont pas spécifiques ; il s'agit d'une inflammation portale et lobulaire modérée, avec une hyperplasie des cellules de Kuppfer et une infiltration mononuclée. Cette « hépatite coeliaque » régresse en général sous RSG[14].

#### **3.1.1.4.1.2 Atteintes hépatiques cryptogénétiques plus sévères :**

Dans une étude américaine récente, la maladie cœliaque est retrouvée dans 2,5 % des cirrhoses cryptogénétiques, ce qui représente 2 fois plus que la population générale. Une étude indienne de la même année, rapporte le taux de 10% de cœliaques chez les patients atteints d'hypertension portale intra hépatiques idiopathiques. Les causes de ces pathologies plus sévères associées à la maladie cœliaque ne sont pas connues, mais le gluten a été incriminé, devant l'amélioration voire la régression de ces anomalies hépatiques sous régime sans gluten [14].

#### **3.1.1.4.1.3 Hépatopathies auto-immunes :**

##### **3.1.1.4.1.3.1 La cirrhose biliaire primitive :**

La fréquence de la maladie cœliaque chez les patients porteurs de CBP est estimée de 0 à 11 %. Tandis que la fréquence de la CBP chez les cœliaques est de 6 %. Les symptômes tels que l'amaigrissement, la malabsorption et l'ostéoporose sont communs aux deux pathologies, si bien que si l'on diagnostique l'une d'elles, l'autre risque de passer inaperçue, d'où l'intérêt du dépistage commun .

Contrairement à l'hypertransaminasémie cryptogénétique, le RSG ne semble pas améliorer le statut hépatique au cours de la CBP [14].

##### **3.1.1.4.1.3.2 Hépatite auto-immune :**

Dans une étude hollandaise récente, la prévalence de la maladie cœliaque est estimée à 2,8% chez les malades porteurs de HAI. Des études plus anciennes ont rapporté des taux plus élevés : 4% pour Volta et al (étude sérologique) et de 6,4% dans une autre. Par ailleurs, Novacek et al rapporte le taux de 1,6% d'HAI (série de 178 patients cœliaques). Cette association est en partie expliquée par une susceptibilité HLA similaire [14].

##### **3.1.1.4.1.3.3 Cholangite sclérosante primitive :**

L'association maladie cœliaque et CSP n'est pas aussi bien documentée que celle de la CBP ou de l'HAI, néanmoins elle semble être due à une susceptibilité génétique commune. Les études sont peu nombreuses, anciennes, et d'effectif réduit. Volta et al a retrouvé une prévalence de 1,6% de maladie cœliaque dans une population de CSP. Dans une série suédoise de cœliaques la prévalence de la CSP est de 4,4% ce qui représente un taux 4 à 8 fois plus élevé que dans la population générale. Quant à l'effet du régime sans gluten sur la CSP [14].

La plupart des études ne se sont pas prononcées, ou ont des résultats contradictoires.

Le dépistage de ces hépatopathies dysimmunitaires est recommandé au cours de la maladie cœliaque, il est alors préférable d'utiliser les Ac END, car les Ac TTG peuvent donner des résultats faussement positifs dans cette situation [14].

##### **3.1.1.4.1.3.4 Autres pathologies hépatiques non dysimmunitaires :**

Telles que la NASH et /ou la NAFLD sont très prévalentes dans la population générale, et la plupart des auteurs pensent que l'association à la maladie cœliaque n'est que pure coïncidence [14].

##### **3.1.1.4.1.3.4.1 Syndrome de Budd Chiari :**

Il s'agit d'une pathologie rare, il a été particulièrement décrit associé à la maladie cœliaque dans la population nord- africaine. On ne sait pas si cela est dû à des facteurs génétiques ou environnementaux. Des déficits en protéine C et antithrombine III ont été détectés, de même la malabsorption de la vitamine K a été incriminée dans l'origine du déficit transitoire en protéine C et S [14].

#### **3.1.1.4.2 Endocrinopathies :**

Les endocrinopathies dysimmunitaires tels que le diabète type 1, la thyroïdite d'Hashimoto, ou la maladie d'Addison peuvent être associées à la maladie cœliaque. Il existe aussi d'autres situations révélatrices de la maladie cœliaque, plus vue en endocrinologie qu'en gastroentérologie comme le retard staturo-pondéral ou le retard pubertaire [14].

##### **3.1.1.4.2.1 Diabète type 1 :**

L'association diabète type 1 et maladie cœliaque est probablement due à la même prédisposition génétique, en effet 70% des diabétiques type 1 ont l'hétéro dimère DQA1\*05 DQB1\*0201 porté par 90% des cœliaques. La prévalence de la maladie cœliaque dans le diabète type 1 est supérieure à 16%. Dans une étude algérienne, elle est de 16,4 % chez les enfants diabétiques [14].

Il semble que le diabète survient plus précocement dans la vie lorsqu'il est associé à la maladie cœliaque. Les pathologies auto-immunes sont d'autant plus associées quand le diabète est accompagné de maladie cœliaque. Les symptômes cliniques qui orientent vers une maladie cœliaque chez un diabétique sont la perte de poids inexplicée, les vomissements et les hypoglycémies inexplicées, mais ces symptômes peuvent aussi exister chez le diabétique sans entéropathie ; d'où la nécessité de dépister systématiquement la maladie cœliaque chez le diabétique [14].

Ce dépistage est important car l'association entre les deux maladies augmenterait la morbidité du diabète. Le traitement est plus difficile à assumer par les patients, car en plus de l'insulinothérapie, ils doivent suivre un double régime. Les résultats des études qui ont évalué l'effet du régime sans gluten sur le diabète sont contradictoires. Selon une étude récente les cœliaques ont moins de risque de développer un diabète type 2 ou un syndrome dysmétabolique et cela indépendamment du BMI. Il est à savoir que lors du diagnostic, les cœliaques peuvent être en surpoids ou obèses et la mise en route du régime sans gluten peut augmenter encore le BMI, d'où l'intérêt d'une bonne prise en charge diététique [14].

##### **3.1.1.4.2.2 Thyroïdite auto-immune :**

Elle est associée à la maladie cœliaque 10 fois plus que dans la population générale, alors que le diabète survient en général dans l'enfance, les thyroïdites apparaissent plus tard à l'âge adulte (4ème décennie)

L'institution précoce du régime sans gluten ne semble pas prévenir de la survenue des thyroïdites, mais certains auteurs pensent que le risque de survenue de pathologies auto-immunes diminue avec la durée de l'exposition au gluten.

##### **3.1.1.4.2.3 Maladie d'Addison ou insuffisance surrénalienne primitive auto-immune :**

Il s'agit d'une maladie rare, les séries qui ont estimé la prévalence élevée de la maladie cœliaque dans cette pathologie sont de petit effectif. Dans une grande série suédoise de cœliaques, un taux de 0,25% soit 11 fois plus élevé que celui des contrôles a été retrouvé [14].

##### **3.1.1.4.2.4 Petite taille idiopathique :**

En cas de retard de croissance, la maladie cœliaque est plus prévalente que le déficit en hormone de croissance. La prévalence de la maladie cœliaque chez les enfants de petite taille est de 2 à 8 %. Ce retard de croissance peut être isolé sans aucun signe digestif associé. Chez le cœliaque diagnostiqué à l'âge adulte, la petite taille est plus fréquente chez l'homme que chez la femme [14].

### **3.1.1.4.3 Atteintes dermatologiques :**

La dermatite herpétiforme est la manifestation cutanée par excellence de la maladie cœliaque. Il s'agit d'une authentique maladie auto-immune liée au gluten où il existe les mêmes prédispositions génétiques que la maladie cœliaque et la même auto anticorps. Contrairement à la maladie cœliaque son incidence semble diminuer et 80 % des dermatites herpétiformes ont une maladie cœliaque associée, par contre seuls 25 % des cœliaques ont une dermatite herpétiforme. Il s'agit d'une éruption papulo-vésiculaire, en général symétrique au niveau des coudes, genoux, fesses, et dos. L'atteinte se voit surtout chez l'homme (M/F : 2). La biopsie cutanée montre des micros abcès, avec des neutrophiles et des éosinophiles ainsi qu'une infiltration lymphocytaire. L'étude par immunofluorescence directe de la peau saine peut retrouver au niveau des papilles dermiques des dépôts d'IgA de type TTG3 ; signe pathognomonique de la dermatite herpétiforme. Le traitement repose sur le RSG seul ou associé à un traitement médical (dapsone) jusqu'à ce que l'effet du RSG se fasse ressentir. D'autres manifestations cutanées ont été décrites de façon moins fréquente ; telles que l'urticaire et les dermatites atopiques, l'œdème angioneurotique héréditaire, la vascularite cutanée, l'érythème nécrolytique migrant, l'érythème noueux, le psoriasis, le vitiligo, et l'alopécie [14].

### **3.1.1.4.4 Atteintes neurologiques :**

Les manifestations neurologiques de la maladie cœliaque sont rares et de sévérité variable. Le délai de leur apparition par rapport à la maladie cœliaque est imprévisible ; elles peuvent en effet non seulement précéder le diagnostic de maladie cœliaque, mais aussi en être la seule manifestation. Dans la majorité des cas, l'atteinte neurologique progresse de manière indépendante malgré le régime sans gluten et la supplémentation en vitamines et oligoéléments. L'ataxie cérébelleuse et les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes. L'association à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques reste rare et peu documentée [14].

#### **3.1.1.4.4.1 Ataxie au gluten :**

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par des altérations du cervelet. De nombreuses études ont retrouvé une prévalence élevée du taux d'anticorps anti gliadine chez ces patients (23 %). La pathogénie est liée à une antigénicité croisée entre les épitopes antigéniques des cellules de Purkinje et le gluten, des anticorps anti TTG 6 ont été identifiés chez ces patients. Sur le plan clinique, il s'agit d'une ataxie pure ou associée à des myoclonies. Le début est souvent progressif autour de la cinquantaine. Moins de 10 % des patients ont des symptômes gastro-intestinaux associés et environ le tiers a une entéropathie à la biopsie intestinale. L'IRM peut montrer une atrophie cérébelleuse. Le traitement repose sur le RSG qu'il y ait ou pas une maladie cœliaque associée. Le suivi régulier permettra de constater la négativation des anticorps et la disparition progressive des symptômes au bout de 6 à 12 mois. Plus le RSG est institué précocement, meilleurs seront les résultats [14].

#### **3.1.1.4.4.2 Neuropathie périphérique :**

La maladie cœliaque associée est souvent asymptomatique. Les hypothèses étiopathogéniques évoquées sont : les anticorps anti gangliosides retrouvés dans 60 %, les déficits en vitamines B6, B12, et E, les anticorps anti transglutaminase et l'action toxique directe du gluten. Les symptômes décrits sont des brûlures, des picotements, et un engourdissement des membres, avec à l'examen une baisse de la sensibilité. L'EMG est normal ou montre des anomalies minimales. Certains auteurs ont décrit l'effet bénéfique du régime sans gluten, mais d'autres non [14].

#### **3.1.1.4.4.3 Epilepsie idiopathique :**

Elle est associée à la maladie cœliaque dans 0,78 à 9,1% des cas, l'origine est probablement multifactorielle (nutritionnelle, immunologique, neuroendocrine et environnementale), d'autres études n'ont pas retrouvé cette association ; Plus rarement ont été décrits des calcifications occipitales associées à l'épilepsie et la maladie

cœliaque. Ces cas sont rapportés essentiellement par les Italiens, les Argentins et les Espagnols, l'épilepsie est le plus souvent occipitale, réfractaire au traitement médical, et répond bien au RSG [14].

#### **3.1.1.4.5 Atteintes gynécologiques et trouble de la reproduction :**

Les études qui ont recherché l'association maladie cœliaque et stérilité ont des résultats contradictoires. En effet, dans certaines études la prévalence de la maladie cœliaque est élevée chez les femmes infertiles. Une méta-analyse récente a trouvé que la maladie cœliaque non diagnostiquée représentait un facteur de risque de stérilité, alors que lorsque les patientes sont connues cœliaques et sous régime, le risque rejoignait celui de la population générale.

Dans une autre méta-analyse encore plus récente, la prévalence de la maladie cœliaque au cours de la stérilité inexplicée est de 3,2%. Par déduction, certains auteurs expliquent la baisse de procréation chez la femme cœliaque, par le fait qu'il existe un raccourcissement de la période d'activité génitale (ménarche tardive et ménopause précoce). D'autres études ne confirment pas cette association. Les complications de la grossesse (avortements à répétition, petit poids de naissance) ont également été décrites dans la maladie cœliaque non traitée. Ces anomalies sont dues à la malabsorption de l'acide folique, du zinc, et du sélénium, ainsi qu'à une déficience en ghrelina et leptine, mais aussi à une dysrégulation du système immunitaire [14]

#### **3.1.1.4.6 Syndromes malformatifs :**

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont montré l'association fréquente entre maladie cœliaque et trisomie 21. La prévalence de l'intolérance au gluten dans la trisomie 21 a été estimée à 6,3 % dans l'étude de Carnicer et al. Ces chiffres de prévalence incitent à proposer un dépistage systématique de la maladie dans cette population à risque [16].

#### **3.1.1.4.7 Déficits immunitaires :**

La prévalence du déficit sélectif en IgA est d'environ 2,5 % chez les patients atteints de maladie cœliaque, soit 10 à 15 fois plus élevée par rapport à la population générale. La possibilité d'un déficit en IgA est à considérer, car elle peut être source de pièges dans le cadre du dépistage sérologique de la maladie [16].

#### **3.1.2 Forme silencieuse ; fruste ou oligosymptomatique :**

Dans cette forme, les signes cliniques sont très discrets ou absents et le diagnostic de maladie cœliaque est souvent fait fortuitement grâce à la sérologie dans la population à risque. Un interrogatoire minutieux peut révéler des signes tels qu'une baisse du bien-être psychophysique, une fatigue chronique ou une dépression (en rapport avec une hypoferritinémie) qui régressent après institution du régime sans gluten (RSG) [14].

#### **3.1.3 Forme latente ou potentielle :**

Il s'agit soit d'une maladie cœliaque déjà diagnostiquée auparavant et qui a bien répondu au régime sans gluten, avec normalisation de la muqueuse intestinale ou persistance d'une simple hyper lymphocytose épithéliale. Ou bien, il s'agit de patients ayant une sérologie positive sans anomalies de la muqueuse intestinale. Ces sujets sont à surveiller car il y a un risque de développement de l'atrophie intestinale, en particulier s'ils ont le HLA prédisposant [14].

#### **3.1.4 Forme réfractaire :**

Il s'agit d'une authentique maladie cœliaque, mais qui ne répond pas au RSG. La sprue réfractaire est de mauvais pronostic car il est possible qu'elle évolue vers les complications type jéjunite ulcéreuse ou lymphome T intestinal [14].

## 3.2 Diagnostic positif de la maladie cœliaque :

### 3.2.1 Circonstances de découverte :

#### 3.2.1.1 Circonstance de découverte classique :

La maladie cœliaque se révèle par un tableau gastro-intestinal classique dominé par une diarrhée chronique avec stéatorrhée associée ou non à des signes généraux comme l'asthénie qui peut être quasi-constante, un amaigrissement malgré un régime hypercalorique et une anorexie ou quasiment une polyphagie.

#### 3.2.1.2 Circonstance de découverte atypique :

##### 1- Par des manifestations extradigestives :

La maladie cœliaque sera découverte lors de l'exploration sur un syndrome carenciel fruste qui ne répond pas à un traitement, le tableau suivant résumera les manifestations qui pourront suspecter cliniquement une maladie cœliaque sous-jacente :

|   |  |
|---|--|
| Manifestations hématologiques                   | Anémie chronique microcytaire hypochrome   |
| Manifestation cutanéomuqueuses                  | Alopécie, Aphthose buccale récidivante   |
| Manifestations gynécologique et de reproduction | Aménorrhées primaire ou secondaire<br>Fausses couches répétitives<br>Infertilité<br>Puberté tardive ou ménopause précoce |
| Manifestations ostéo-articulaires               | Ostéopénie voire ostéoporose, ostéomalacie, fractures spontanées chez le sujet jeune                                     |
| Manifestations endocrinologiques                | Hyperthyroïdie, retard staturo-pondéral  |

**Tableau 2 : Manifestations atypiques de la maladie cœliaque**

##### 2- Par des complications frustes :

- Complications neurologiques vasculaires : dans le cadre de l'exploration suite à la survenue d'un accident cérébral ischémique ou une thrombose vasculaire cérébrale chez le sujet jeune sans antécédents pathologiques antérieurs.
- Complications neurologiques non vasculaires : toujours dans le cadre d'exploration de la survenue d'un évènement neurologique chez un sujet jeune : tremblement de repos ; céphalée ; paresthésies...Etc....
- Complications vasculaire périphérique : ça concerne les TVP ainsi que les thromboses veineuses de localisation inhabituelle comme les thromboses veineuses splanchniques : Elles incluent les thromboses porto-mésentériques (thrombose de la veine porte et/ou de la veine mésentérique supérieure et/ou de la veine splénique) et les thromboses des veines hépatiques (Budd-Chiari)

##### 3- Par des complications néoplasiques : LMNH ou les adénocarcinomes du grêle.

##### 4- Lors du dépistage : Le dépistage systémique sur une maladie auto-immune récemment diagnostiquée (Diabète type I ou thyroïdite auto-immune), ou lors du dépistage systématique des apparenté du premier degré.

#### 3.2.1.3 Circonstance de découverte fortuite :

La maladie sera découverte lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute pour une autre pathologie dans un contexte d'exploration diagnostic ou thérapeutique.

### 3.2.2 Examen physique :

L'examen du patient devrait être ciblé et bien complet :

Tout d'abord l'examen de l'état général du patient en évaluant son BMI et l'évaluation de l'état nutritionnel qui a donc pour objectif de dépister les patients porteurs d'un état nutritionnel altéré dans le but de diminuer les incidences des complications liées et favorisées par la dénutrition.

Ensuite l'examen physique comportera l'examen de l'appareil digestif ainsi que les autres appareils qui se manifestent par une pathologie associée ou par un aspect particulier comme l'atteinte vasculaire, l'examen physique devrait aussi s'intéresser à l'appareil en cause.

Le tableau suivant résume tous les signes physiques qui peuvent être retrouvés lors du diagnostic de la maladie cœliaque :

| L'appareil examiné       | Signes physiques   |
|--------------------------|--|
| Examen de l'état général | Amaigrissement (voir en dessous le tableau de BMI)<br>Signes de déshydratation (Peau sèche, yeux cernés)<br>Pli cutané signe de dénutrition  |
| Examen cutanéomuqueux    | Pâleur cutanéomuqueuse<br>vitiligo<br>Trouble des phanères : alopecie, cheveux fins laineux, cassés<br>Anchyloses<br>Hyperkératose sous unguéale : psoriasis<br>Leuconychie<br>Angles fragiles |
| Examen cardio-vasculaire | Pied douloureux<br>Œdème des membres inférieurs<br>Abolition des pouls   |
| Examen neurologique      | Hémiplégies<br>Syndrome cordonal postérieur<br>Syndrome cérébelleux<br>Syndrome pyramidal  |
| Examen ostéo-articulaire | Douleur à la palpation des os  |
| Examen digestif          | Inconfort à la palpation sans défense ou contracture<br>Distension abdominale<br>Parfois une masse palpable si complication  |

**Tableau 3 : Les signes physiques de la maladie cœliaque**

| IMC         | INTERPRETATION DE L'OMS |
|-------------|-------------------------|
| Moins de 16 | Maigreux extrême        |
| [16-18,4]   | Insuffisance pondérale  |
| [18,5-24,9] | Corpulence normale      |
| [25-29,9]   | Surpoids                |
| [30-34,9]   | Obésité                 |
| [35-40]     | Obésité sévère          |
| Plus de 40  | Obésité morbide         |

**Tableau 4 : Interprétation de l'OMS du calcul de l'IMC**

### **3.2.3 Examens complémentaires :**

#### **3.2.3.1 Bilan biologique :**

Le bilan biologique standard évaluera le statut nutritionnel du patient : FNS, bilan du fer, folate, vitamine B12, vitamine D, calcémie ; phosphorémie, taux de protides, albuminémie, bilan lipidique, taux de prothrombine, ionogramme sanguin, glycémie. En cas d'élévation des transaminases, celle-ci doivent être monitorées sous traitement. Une élévation des phosphatases alcalines peut se voir en cas d'ostéomalacie[14].

#### **3.2.3.2 Sérologie de la maladie cœliaque :**

Excellent outil diagnostique non invasif, la sérologie cœliaque est beaucoup plus précise que celle utilisée dans les autres maladies autoimmunes, elle permet de dépister les patients à risque et de mieux sélectionner les malades qui nécessitent une fibroscopie digestive haute avec biopsies intestinales. Elle permet aussi le follow-up des patients traités. Les premiers anticorps mis au point sont les anticorps anti Gliadine type IgA et IgG, mais en raison de leur moindre sensibilité IgA (80 à 90 %) IgG (75 à 85 %) et spécificité IgA (85 à 90%) IgG (75 à 90 %) par rapport aux anticorps de dernière génération, ils ne gardent encore leur place que chez l'enfant de moins de 18 mois (ce sont les premiers anticorps qui apparaissent dans la vie). Récemment des anticorps anti Gliadine déamidée DPG (deaminated gliadin peptid) ont été mis au point et semblent plus performants que les anticorps anti Gliadine conventionnels. Les anticorps les plus largement utilisés sont les anticorps anti Endomysium (Ac END) et les anticorps anti Transglutaminases (Ac TTG).

Les anticorps anti Endomysium sont obtenus par immunofluorescence indirecte. Le substrat utilisé est difficile à obtenir car il provient du tissu endomysial de l'œsophage de singe ou du tissu ombilical humain. De même, la technique est longue et plutôt laborieuse. Les résultats sont qualitatifs ou semi quantitatifs, et dépendent de l'expérience de l'opérateur. Les anticorps anti Transglutaminases sont obtenus par tests Elisa, ils sont moins opératoires dépendants, plus quantitatifs, ils durent moins longtemps et sont moins chers. L'utilisation de substrats autres que le porc de Guinée (Transglutaminase humaine ou globules rouges humains) rend l'examen plus performant.

Une nouvelle génération d'AC TTG appelés O-TTG (Open conformation) par rapport aux AC TTG conventionnels (C-TTG pour Closed ou undefined conformation) serait plus sensible surtout pour le suivi des patients sous régime sans gluten. Globalement, les Ac END ont une moindre sensibilité que les Ac TTG mais une meilleure spécificité avec une bonne valeur prédictive négative. Les Ac DPG viennent en deuxième position en matière de sensibilité après les Ac TTG, c'est pourquoi ces derniers sont utilisés pour le dépistage.

Les tests rapides sont destinés surtout au dépistage dans la population pédiatrique, ils ont semble-t-il, une bonne corrélation avec ceux du sang total. Les tests salivaires, pour le dépistage de la maladie cœliaque grâce aux Ac TTG par une méthode d'immunoassay, sont prometteurs (sensibilité de 97,4% et spécificité de 100%). En cas de déficit en IgA, situation associée à la maladie cœliaque 10 à 15 fois plus que dans la population générale, on dosera les IgG anti Gliadine déaminée, les IgG1 anti Endomysium et les IgG anti transglutaminase.

Sur le plan pratique, une sérologie combinée d'emblée faite d'Ac IgA TTG2 et Ac IgG DPG permet de ne pas négliger les cas de déficit en IgA. Une sérologie positive seule est insuffisante pour poser le diagnostic de maladie cœliaque chez l'adulte, d'autant plus qu'il existe des situations de faux positifs (infections intestinales, défaillance cardiaque, hépatopathies chroniques, hypergammaglobulinémie). Il est donc nécessaire de compléter la sérologie par une endoscopie digestive haute avec biopsies intestinales, bien que l'on sache qu'il existe une bonne corrélation entre la sérologie et l'histologie, en effet, les taux importants d'anticorps sont observés lorsque l'atrophie est sévère. Les véritables formes séronégatives (sans déficit immunitaire) sont rares, dans un centre de référence américain, parmi 72 atrophies villositaires séronégatives, seuls 28% étaient des maladies cœliaques [14].

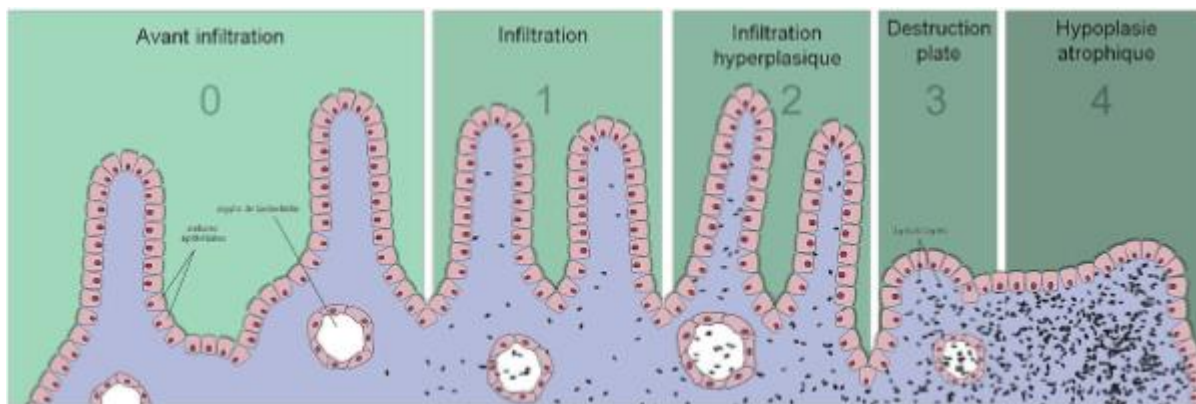
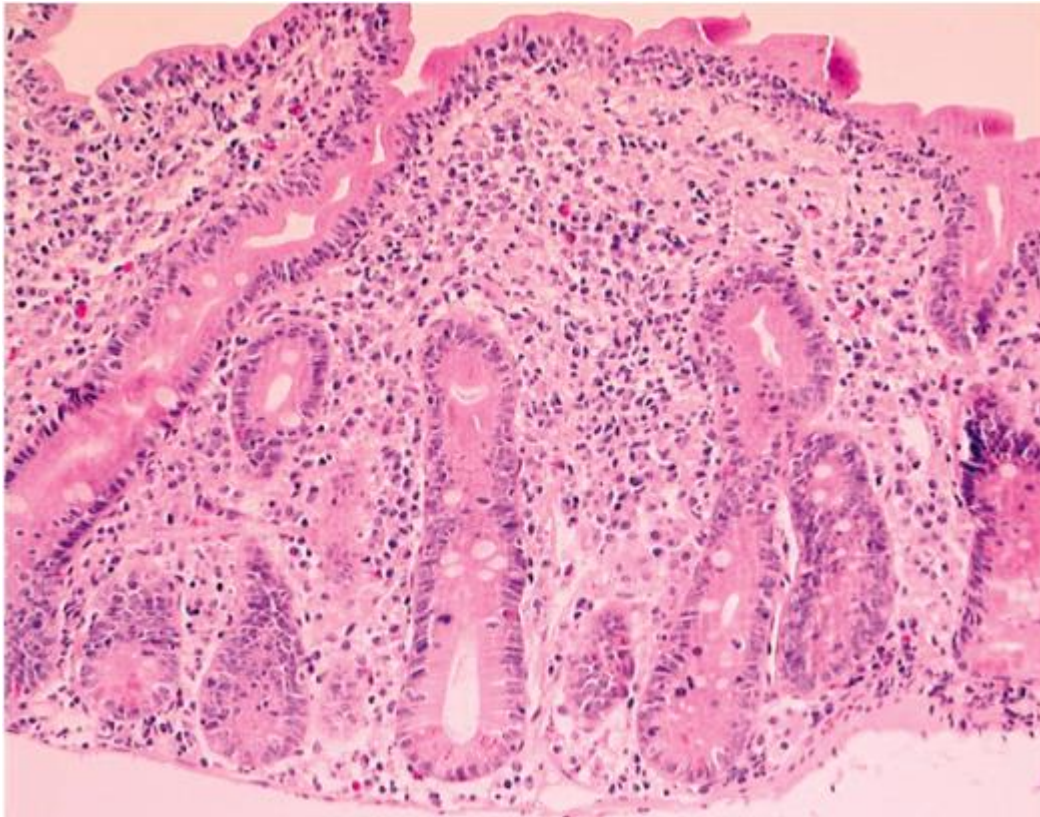
| Marqueurs sérologique      | Sensibilité | Spécificité |
|----------------------------|-------------|-------------|
| IgA Anti-Transglutamisnase | 95-100 %    | 90-100%     |
| IgA anti-endomysium        | 85-100%     | 95-100%     |
| IgA anti-gliadine          | 68-91%      | 42-100%     |
| IgG anti-Gliadine          | 65-100%     | 50-100%     |

**Tableau 5 : Sensibilité et spécificité des anticorps de la maladie cœliaque [14].**

### 3.2.3.3 Examen anatomopathologique :

Après avoir énuméré les signes biologiques, l'atteinte histologique est un élément essentiel à prendre en compte.

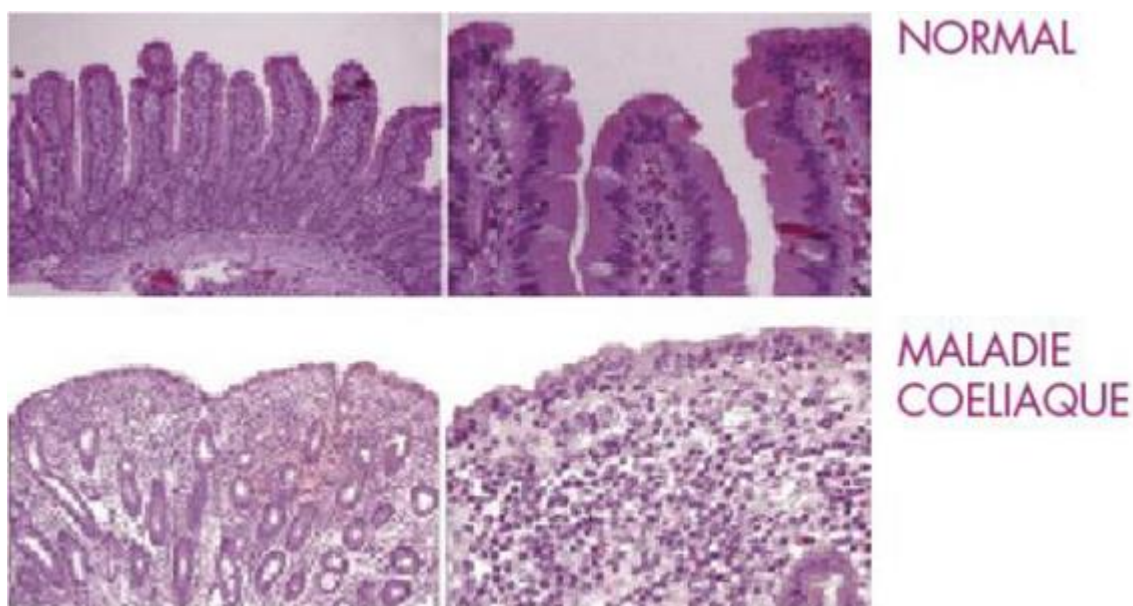
Cette atteinte histologique se décompose en une atrophie villositaire qui peut-être à la fois totale, sub-totale voir même partielle provoquant une augmentation des lymphocytes intraépithéliaux puis d'une hypercellularité du chorion pour terminer par une hyperplasie des cryptes [14].



**Figure 6 : Biopsie duodénale avec atrophie villositaire totale, hypercellularité du chorion, hyperplasie des cryptes et augmentation des lymphocytes intraépithéiaux**

Le diagnostic de la maladie cœliaque est établi par la biopsie intestinale. Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par l'épithélium. Ce dernier se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn. Ces cryptes, aussi appelées cryptes du colon, ainsi que les glandes intestinales sont des cellules caliciformes de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. A l'état normal, il y a des lymphocytes au sein de cet épithélium de revêtement. Sa valeur normale est située à un nombre inférieur à 30 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales au niveau de ces villosités. La sous-muqueuse du duodénum contient des glandes de Brunner. Ces glandes ont le rôle de sécréter un matériel muqueux alcalin qui va protéger la muqueuse duodénale de l'acidité gastrique. L'atrophie villositaire se situe essentiellement au niveau de l'intestin grêle proximal mais

elle peut aussi se déclarer sur l'ensemble de l'intestin grêle, ce qui entraînera un syndrome de malabsorption de la vitamine B12 ainsi que de la vitamine B9 [9].



**Figure 7 : Villosités intestinales chez un sujet sain versus atrophie villositaire dans le cas de la maladie cœliaque.**

Pour établir le diagnostic de la maladie cœliaque, il est préconisé de prélever généralement, au cours d'une biopsie, 4 ou 6 prélèvements au niveau du duodénum. Si la maladie est avérée, l'endoscopie révèle une atrophie villositaire qui peut être totale ou sub-totale associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux. L'atrophie villositaire diminue en 12 à 24 mois sous régime strict en gluten rendant le diagnostic histologique difficile. Il est donc essentiel de diagnostiquer les patients suspects de la maladie cœliaque avant toute modification alimentaire. Selon la classification de Marsh, il existe plusieurs stades de lésions de l'intestin grêle. En 1992, Marsh a établi la sévérité de l'atteinte de la muqueuse observée chez les patients atteints de la maladie cœliaque traitée et qui ont été confrontés à des doses progressives de gluten. Une classification modifiée selon Marsh est maintenant couramment utilisée pour diagnostiquer la pathologie. [9] :

- Stade 0 : Muqueuse pré-infiltrée : 5% des patients ont des biopsies de l'intestin grêle normales, jusqu'à 30% des patients avec une dermatite herpétiforme ou une ataxie • Stade 1 : Augmentation importante du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux

- Stade 2 : « stade infiltratif-hyperplasie » : hyperplasie des cryptes, aspect similaire au stade précédent mais en plus de l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités. Les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées.

- Stade 3 : « stade atrophique-hyperplasique » : représente le stade classique de la maladie cœliaque. Ce stade peut être divisé en trois sous-parties selon l'atrophie villositaire :

- Stade 3-A : atrophie villositaire partielle
- Stade 3-B : atrophie villositaire sub-totale
- Stade 3-C : atrophie villositaire totale

Cela se remarque chez 40% des patients avec une dermatite herpétiforme. Cette lésion, bien que caractéristique, ne permet pas d'attester de manière formelle le diagnostic de la maladie cœliaque. Cette atrophie peut se déclarer également dans des cas de lambliaose sévère, d'allergie alimentaire chez l'enfant, de maladie homologue, d'ischémie chronique de l'intestin grêle, de sprue tropicale, de déficience en immunoglobulines, ainsi que d'autres maladies immunes et rejets de greffons.

• **Stade 4 : Atrophie villositaire totale** : ultime étape d'un groupe de patients qui ne répondent pas à un régime strict sans gluten et qui risquent de développer des complications malignes. Un dépôt de collagène sur la muqueuse et la sub-muqueuse peut-être observé et qui entrainera une pathologie en lien avec la maladie cœliaque : la sprue collagène. Les patients du stade 4 ne répondent pas aux traitements de types stéroïdiens, immunosuppresseurs voir chimiothérapeutiques [9].

| Marsh Type | Forme histologique | Lymphocytes intra-épithéliaux par 100 entérocytes | Cryptes     | Villosités        |
|------------|--------------------|---|-------------|-------------------|
| 0          | Préinfiltratif     | <30   | Normales    | Normales          |
| 1          | Infiltratif        | >30   | Normales    | Normales          |
| 2          | Hyperplasique      | >30   | Hyperplasie | Normales          |
| 3a         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie légère   |
| 3b         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie modérée  |
| 3c         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie complète |
| 4          | Hypoplasique       | >30   | Hyperplasie | Atrophie complète |

**Tableau 6 : Classification de Marsh [14].**

### 3.3 Diagnostic différentiel :

L'atrophie villositaire n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut se voir dans d'autres maladies dont les principales sont :

- L'intolérance aux protéines de lait de vache chez les nourrissons.
- La maladie de Crohn.
- Le syndrome du côlon irritable
- La malabsorption et la dénutrition
- La sprue tropicale
- La duodénite peptidique
- Le lymphome intestinal

Les causes infectieuses : la gastro-entérite bactérienne, la gastro-entérite virale, infection à Giardia, la pullulation bactérienne ...etc...[17]

### **3.4 Complications de la maladie cœliaque :**

Elles peuvent être soit d'ordre nutritionnelles suite à la malabsorption sévère et prolongée pouvant être à l'origine des différentes manifestations extra- intestinales (ostéopénie , fracture non traumatique chez le sujet jeune , infertilité , retard staturo-pondéral .....)

Il peut s'agir également de complications beaucoup plus sévères, connues comme responsables de la mortalité chez le cœliaque mais heureusement plus rares (<1%) telles que, la sprue réfractaire, la jéjunite ulcéreuse, le lymphome T ou EATL (les plus fréquents), le carcinome du grêle, et le lymphome B abdominal. Ces complications peuvent soit survenir immédiatement après le diagnostic de la maladie cœliaque (situation la plus fréquente) soit apparaître longtemps après le diagnostic de l'entéropathie (situation de meilleur pronostic)

Des facteurs de risque de complications ont été identifiés ; ce sont la mauvaise compliance au régime sans gluten, la forme clinique majeure ou typique, le délai diagnostique et l'âge au moment du diagnostic, ainsi que l'homozygotie pour le HLA DQ2, ce qui a fait ressortir un score pronostic (Proconsul score), basé sur le délai diagnostique et la forme clinique. Etabli dès le diagnostic de la maladie cœliaque, ce score permet ainsi de sélectionner précocement les patients à risque de malignité [14].

#### **3.4.1 La sprue réfractaire :**

Elle est définie par la reprise ou la persistance des symptômes cliniques et la présence d'une atrophie villositaire en dépit d'un régime sans gluten bien conduit de 6 à 12 mois. La sprue réfractaire est classée en type 1 (SR1) lorsque le phénotype des lymphocytes intra-épithéliaux est normal et de type 2 (SR2) si la majorité des lymphocytes intra-épithéliaux a un phénotype aberrant, cette dernière a un risque accru de se transformer en lymphome T (EATL).

La sprue réfractaire est une entité rare, les séries publiées proviennent surtout de centres référents de maladie cœliaque. Elle représente seulement 10 à 18% des patients envoyés aux centres référents pour maladie cœliaque réfractaire. Dans les études de population, elle est estimée à 0,7%. L'incidence exacte n'est pas bien connue, aux USA, elle est de 0,006/100000 personnes/an. Elle est plus fréquente chez la femme et rarement développée avant 30 ans, elle se voit le plus souvent aux alentours de 50 ans.

Les symptômes cliniques sont essentiellement la diarrhée, les douleurs abdominales, l'amaigrissement important et le syndrome carenciel sévère. Les maladies auto-immunes lui sont souvent associées. Chez la majorité des patients, la sérologie cœliaque est négative témoignant d'une bonne observance au régime sans gluten.

Sur le plan endoscopique, en plus des signes d'atrophie, une jéjunite ulcéreuse peut être retrouvée avec des ulcérations pouvant dépasser un centimètre (en particulier pour la SR2). Des adénopathies sont présentes dans plus de 50% des cas. Le syndrome de cavitation ganglionnaire mésentérique, caractérisé par une transformation kystique des ganglions mésentériques, associé ou pas à une atrophie splénique est une entité très rare, il est souvent associé à la SR2. Le diagnostic positif de la sprue réfractaire est un diagnostic d'exclusion, il repose sur l'approche diagnostique suivante :

- La première étape consiste à s'assurer qu'il s'agit bien d'une maladie cœliaque et éliminer les autres causes d'atrophie villositaire.
- Une fois la maladie cœliaque confirmée, il faut éliminer les causes de non réponse au régime sans gluten, la plus fréquente étant la mauvaise observance au régime (36 à 51%) ; viennent ensuite la colite microscopique, la pullulation microbienne, le déficit en lactase, l'insuffisance pancréatique et le syndrome de l'intestin irritable.

• Enfin à la dernière étape les complications malignes doivent être éliminées surtout devant des signes évocateurs comme la fièvre inexplicée, l'amaigrissement important, le saignement digestif, ou l'obstruction intestinale.

Le diagnostic de sprue réfractaire établi, il faut classer la sprue en SR1 ou SR2 grâce à l'étude des lymphocytes intra-épithéliaux. Ainsi la SR2 est caractérisée par des LIE de phénotype aberrant (perte des marqueurs de surface CD3, CD4, CD8 et persistance en intra cytoplasmique du CD3) dans > 50% lorsque l'étude se fait par immuno histochimie ou dans 20 à 25 % par cytométrie de flux. Cette classification a un intérêt pronostic ; en effet, la SR1 est de meilleur pronostic puisque la survie à 5 ans est de 80 à 96% alors que celle de la SR2 est de 40 à 58%. Le risque de lymphome en cas de SR2 est de 60 à 80% à 5 ans du diagnostic, par contre ce risque est plus faible en cas de SR1. En plus du type histologiques, d'autres facteurs influencent péjorativement le pronostic de la sprue réfractaire ; ce sont : l'âge avancé lors du diagnostic (> ou = à 65 ans), l'hypo albuminémie, l'anémie < 11g/dl, et l'atrophie villositaire totale [14]

### **3.4.2 Jéjunite ulcéreuse :**

Les ulcérations siègent surtout au niveau du jéjunum parfois dans l'iléon rarement dans le côlon.

Elles sont de taille et de profondeur variables. La cause est inconnue, mais surviennent surtout dans les formes compliquée de maladie cœliaque (sprue réfractaire, cavitation ganglionnaire, lymphome).

Le tableau clinique est fortement évocateur de complication : diarrhée, douleur abdominale, fièvre, anorexie.

L'étude anatomopathologique doit être minutieuse, avec immuno histochimie qui doit étudier la population monoclonale lymphocytaire intra épithéliale. L'évolution peut se faire vers les complications : hémorragie, perforation, obstruction. La jéjunite ulcéreuse peut coexister avec un lymphome de même que l'évolution vers un lymphome est possible [14].

### **3.4.3 Les lymphomes :**

Les lymphomes compliquant la maladie cœliaque sont de type T ou B.

Dans une série suédoise de cœliaques suivis sur plus de 20 ans, le risque de lymphome est de 0,48% avec une prédominance du lymphome non T. Le risque relatif de lymphome est 3 à 6 fois plus élevé chez le cœliaque non traité et le risque rejoint celui de la population générale après plus de 5 ans de régime sans gluten

Néanmoins la protection du régime sans gluten des complications est controversée. La plupart des lymphomes siègent dans le jéjunum bien que les localisations iléale, colique, ou gastrique aient été décrites.

Parmi les lymphomes T, celui qui est le plus lié à la maladie cœliaque est l'EATL (enteropathy associated T-cell lymphoma), Il en existe deux types : le type 1 associé à la maladie cœliaque prédominant dans les pays anglo saxons, et le type 2 décrit en Asie non associé à la maladie cœliaque.

Les mécanismes de la lymphomagenèse sont probablement multifactoriels. Le passage de la maladie cœliaque vers le lymphome se fait par l'intermédiaire d'un état pré néoplasique qui est la sprue réfractaire. En effet, les lymphocytes intra épithéliaux aberrants stimulés par l'incontrôlable hyper expression de IL-15 produite par les entérocytes des patients qui ont une SR2, permettant ainsi l'émergence de cellules T clonale et l'apparition du lymphome. Il n'existe aucun traitement qui puisse prévenir ce passage de la SR au lymphome.

Néanmoins, des cas de lymphome sans passage par la SR ont été décrits.

L'âge moyen de survenue de l'EATL est de 60 ans, et il n'y a pas de prédominance de sexe. Le diagnostic est évoqué devant des symptômes tels que, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'amaigrissement inexpliqué, la fièvre, les sueurs nocturnes, une hyperéosinophilie ou bien au cours de situations d'urgence lors d'une laparotomie pour occlusion, hémorragie ou perforation. Le lymphome est le plus souvent uni focal de siège grêlique proximal, rarement multifocal colique ou rectal. Le diagnostic de l'EATL est évoqué grâce aux examens morphologiques du grêle qui sont la vidéo capsule, l'entéroscopie au double ballonnet, le PET scan et l'entéro IRM [409]. Comme pour toute tumeur, l'étude anatomopathologique est cruciale pour faire la preuve du lymphome et le classer. L'EATL type1 est à l'immuno histochimie : CD3+, CD4-, DC8-, CD7+, CD5-, CD103+, CD56-, TCRβ+/-, et la plupart sont CD30+ . Le phénotype cytotoxique de l'EATL type1 est : perforine+, granzyme B+, et TIA-1+, reflétant le développement de la tumeur à partir des lymphocytes intra épithéliaux cytotoxiques

L'association au lymphome B est moins bien documentée. Elle est due probablement à l'inflammation chronique et le caractère auto-immun de la maladie ; ce dernier aurait un meilleur pronostic que le lymphome T associé à la maladie cœliaque [14].

#### **3.4.4 Adénocarcinome du grêle :**

L'adénocarcinome du grêle est une tumeur digestive rare (<5% des cancers gastro-intestinaux) . Dans une ancienne cohorte de 395 cœliaques, la prévalence de l'adénocarcinome du grêle est de 8%. Dans une autre étude, la prévalence de la maladie cœliaque en cas d'adénocarcinome du grêle est de 13%. D'après des données suédoises, le risque relatif d'adénocarcinome intestinal est 10 fois plus élevé en cas de maladie cœliaque. Le mécanisme de la carcinogenèse dans la maladie cœliaque est inconnu, les hypothèses évoquées sont : la clearance importante de carcinogènes environnementaux en raison de l'augmentation de la perméabilité intestinale, l'inflammation chronique, la stimulation antigénique chronique, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'auto-immunité, les déficiences nutritionnelles (en particulier les déficits en vitamines A et E) et les multiples mutations génétiques. De même, la mauvaise compliance au régime sans gluten semble jouer un rôle non négligeable dans la survenue de l'adénocarcinome, bien qu'une étude ait montré que le régime n'était pas protecteur. Les symptômes cliniques non spécifiques mais évocateurs de complication tels que, les douleurs abdominales, l'anémie, le saignement, les signes obstructifs, la perforation et l'amaigrissement important, doivent motiver les explorations adéquates. Bien qu'il n'existe pas de standardisation des examens morphologiques qui permettent le diagnostic, ce dernier reposera sur les moyens existants dans chaque centre. L'entéro scanner et l'entéro IRM sont des moyens non invasifs mais peuvent être limités.

La vidéo capsule endoscopique serait un bon moyen diagnostique ; elle aurait une meilleure spécificité que la radiologie, mais ne permet en général pas de déterminer le siège exact de la tumeur qui est le plus souvent proximale dans le grêle et ne donne pas la preuve histologique ; sans compter le risque d'incarcération. L'entéroscopie au double ballonnet paraît alors une alternative de choix. Le pronostic de l'adénocarcinome est mauvais, la survie à 5 ans est de 14 à 33% mais si la résection chirurgicale est complète, le pronostic est meilleur que celui du lymphome [14].

#### **3.4.5 Autres carcinomes :**

Des études européennes ont retrouvé un sur- risque de carcinomes œsophagiens et du pharynx chez le cœliaque [95] mais cela n'a pas été décrit dans les études américaines. Dans une étude de population, le risque de cancer colorectal semble légèrement plus élevé chez le cœliaque (en particulier au niveau des côlons ascendant et transverse) , mais dans une étude plus récente le risque d'adénomes colorectaux n'était pas plus important [14].

# **Chapitre II : Prise en charge de la maladie coéliquaue**

## **1 Différentes étapes de la prise en charge :**

La prise en charge de la maladie cœliaque comprend :

- la réalisation d'un bilan clinique et biologique complet ainsi qu'une densitométrie osseuse, afin de rechercher des signes de malabsorption, d'éventuelles maladies auto-immunes associées et de complications.
- l'instauration d'un régime sans gluten.
- la mise en contact avec un diététicien spécialisé dans la maladie cœliaque et avec une association locale de soutien aux malades cœliaques.
- l'instauration d'un suivi médical régulier à long terme.
- l'organisation d'un dépistage sérologique chez les apparentés.
- la prise en charge des complications.

Le point le plus important dans la prise en charge des patients cœliaques est de réussir à maintenir leur détermination à suivre parfaitement le régime sans gluten, qui est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et à long terme de la MC[18].

## **2 Bilan clinique et biologique complet :**

Le bilan initial de la maladie cœliaque vise à rechercher une malabsorption et d'éventuelles complications comme l'ostéoporose et des maladies auto-immunes associées.

Il devrait être réalisé avant de commencer le régime sans gluten chez tous les patients dont le diagnostic de la maladie cœliaque vient d'être posé.

Il comprend :

- un examen physique avec évaluation du statut nutritionnel et des éventuels signes de complications ou de maladies auto-immunes associées,
- des tests biologiques à la recherche des carences (hémogramme, bilan de fer, taux sérique de folates et de vitamine B12, calcémie, phosphorémie, magnésémie, zinc sérique, albuminémie)
- le dosage spécifique des immunoglobulines à la recherche d'un déficit en IgA.
- un bilan hépatique.
- un bilan thyroïdien.
- la détection d'autres auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-tissus) à la recherche d'une thyroïdite auto-immune ou d'autres maladies auto-immunes parfois associées à la maladie cœliaque,
- une ostéodensitométrie osseuse pour détecter une éventuelle ostéopénie ou d'ostéoporose[18].

### **3 Instauration du traitement :**

#### **3.1 Régime sans gluten :**

L'exclusion complète et définitive du gluten est la base du traitement de la MCA.

Le principe du RSG repose sur la suppression de tous les aliments contenant les trois céréales toxiques (blé, seigle, orge). Ces céréales sont substituées par d'autres céréales en particulier le riz et le maïs. L'avoine, autrefois considérée comme toxique, ne semble pas avoir d'effet délétère sur la muqueuse intestinale et peut être autorisée[19].

Le traitement actuel de la maladie cœliaque repose sur un régime sans gluten à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. Le régime sans gluten signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques.

La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger[18].



##### **3.1.1 Objectifs :**

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

- Corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie.
- Diminuer le risque à long terme d'ostéopénie et de complications néoplasiques, notamment celui de Lymphome malin de l'intestin grêle[19].

##### **3.1.2 Mise en œuvre et conduite du régime :**

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

Si la présence de gluten est connue comme évidente dans des aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux composés issus de l'industrie 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.

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

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

### **3.1.3 Produit sans gluten :**

D'après le codex Alimentaire de l'Organisation Mondiale de la Santé (Codex Alimentaris), un produit peut être déclaré sans gluten s'il provient :

- d'une céréale dont la prolamine n'est pas toxique (riz, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec.

Cependant, la stricte définition du régime sans gluten reste litigieuse. Cela est dû en partie au manque de fiabilité des techniques de détection et au manque de preuves scientifiques solides sur le seuil de consommation en dessous duquel il n'y a pas de toxicité.

De plus, l'hétérogénéité du gluten rend difficile la standardisation des méthodes de dosage.

La première étape dans l'apprentissage de la diète sans gluten est de connaître l'appellation des aliments et des ingrédients qui en contiennent. Il y aurait très peu d'arômes naturels et artificiels contenant du gluten. Cependant, l'arôme de malt peut entrer dans la composition de produits à base de chocolat ou de café. Avant de consommer ce type d'aliments, il est important de s'assurer que les arômes inscrits sur l'étiquette ne contiennent pas d'arôme de malt.

Les dextrines, parce qu'elles sont seulement partiellement hydrolysées, peuvent contenir des protéines résiduelles d'une céréale contaminée. Par contre, les malto-dextrines sont tellement transformées et purifiées que les meilleurs tests d'analyse ne détectent pas de façon significative du gluten, même si elles proviennent du blé[18].

Voici les meilleurs substituts aux céréales contenant du gluten

| <b>Aliments de base sans gluten</b> | <b>Ingrédients dérivés</b>  |
|-------------------------------------|---|
| <b>Riz</b>                          | Farine de riz, son de riz   |
| <b>Maïs</b>                         | Farine de maïs, semoule de maïs, amidon de maïs, germe de maïs, son de maïs |
| <b>Pomme de terre</b>               | Farine de pomme de terre, fécule de pomme de terre                          |
| <b>Tapioca</b>                      | Farine de tapioca, amidon ou fécule de tapioca                              |
| <b>Arrow-root</b>                   | Fécule d'arrow-root   |
| <b>Soya</b>                         | Farine de soya, protéines de soya, flocons de soya, noix de soya            |
| <b>Pois chiches</b>                 | Farine de pois chiches  |
| <b>Sarrasin</b>                     | Farine de sarrasin, gruau de sarrasin, flocon de sarrasin, sarrasin soufflé |
| <b>Quinoa</b>                       | Farine de quinoa, flocon de quinoa  |
| <b>Amaranthe</b>                    | Farine d'amaranthe, amaranthe entière                                       |
| <b>Millet</b>                       | Farine de millet, flocons de millet, millet entier                          |
| <b>Sorgho</b>                       | Farine de sorgho  |
| <b>Teff</b>                         | Farine de teff, teff entier   |

**Tableau 7 : Substituts aux céréales contenant du gluten [18]**

Il faut éviter de consommer les céréales ci-dessus si elles ne sont pas certifiées sans gluten, car même si elles ne contiennent pas de gluten à l'état pur, elles peuvent avoir été contaminées par des céréales contenant du gluten soit lors de la culture, du transport, de l'entreposage, de la mouture ou de la manutention.[18]

| <b>Aliments</b>    | <b>Autorisés</b>   | <b>Interdits</b>  |
|--------------------|--|---|
| Laits              | -Entier, demi-écrémé, écrémé,<br>-Liquide, concentré, frais,<br>pasteurisé, en<br>poudre, stérilisé UHT<br>-Lait de chèvre et brebis<br>-Lait fermenté nature  | -Laits parfumés*  |
| Dérivés du lait    | -Yaourts, suisses, fromages<br>blancs<br>naturels et aromatisés.<br>-Fromages : pâte molle, pâte<br>cuite,<br>Fermentés  | -Yaourts aux fruits*<br>-Fromage à tartiner*<br>-Fromage à moisissures*<br>-Fromages panés<br>-Desserts frais lactés*<br>-Desserts lactés à base de<br>céréales et de muesli  |
| Viandes            | -Fraîches<br>- Surgelées au naturel<br>-Conserves au naturel   | -Cuisinées du traiteur,<br>surgelées<br>ou en conserve*<br>-Steak haché*<br>-Quenelles  |
| Charcuteries       | -Jambon blanc, cru, bacon,<br>jambonneau<br>non pané. -Poitrine salée,<br>fumée ou non<br>-Lardons<br>-Epaule cuite<br>-Faites maison sans adjonction<br>de farine<br>ou de mie de pain et sans farce<br>charcutière du commerce<br>-Industrielles : rillettes, confit<br>de foie<br>gras ou naturel | -Jambonneau pané*<br>-Pâtés et galantines*<br>-Chorizo, cervelas ,salami*<br>-Farce charcutière*<br>-Boudin noir et blanc*<br>-Purée et mousse de foie gras*<br>-Saucisson, saucisses séchées*<br>-Pâté en croute, friand, quiche,<br>bouchée à la reine<br>-Autres charcuteries* |
| Produits de la mer | -Poissons frais, salés, fumés<br>-Tous les poissons surgelés au<br>naturel<br>-Poissons en conserve au<br>naturel, à<br>l'huile, au vin blanc<br>-Crustacés, mollusques, tous<br>les oeufs<br>de poisson   | -Poissons panés, fumés et<br>panés<br>- Quenelles<br>-Bouchés, crêpes, quiche aux<br>fruits de mer<br>-Poissons, mollusques ou<br>crustacés cuisinés (du traiteur,<br>commerce ou surgelés)*<br>-Beurre de poisson et de<br>crustacés, tarama*                                    |
| Œufs               | -Tous autorisés  | -Omelette du commerce   |
|                    | -Pommes de terre : fraîches,<br>précuites, sous vide<br>-Fécule de pomme de terre<br>-Riz et ses dérivés, crème de<br>riz, semoule de riz<br>- Légume secs : frais, en<br>conserves au naturel, farine   | -Pommes de terre cuisinés<br>du commerce en boîte ou<br>surgelés*, pommes<br>dauphines, pommes<br>noisettes*, frites*, ragoût et<br>gratin de pomme de terre<br>-Autres préparations à base   |

|                                   |   |  |
|-----------------------------------|---|--|
| Féculeux, farineux, céréales      | <p>de légumes secs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Soja et farine de soja</li> <li>-Châtaignes et leurs farines (pures)</li> <li>-Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains</li> <li>-Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison</li> <li>-Millet et dérivés : semoule</li> <li>-Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca</li> <li>-Sorgho</li> <li>-Arrow root</li> <li>-Igname</li> <li>-Patate douce</li> <li>-Topinambour</li> <li>-Fruits à pain</li> <li>-Quinoa</li> <li>-Extrait malt</li> <li>-Amidon extrait d'une céréale autorisé</li> </ul> | <p>de pomme de terre* (traiteur, surgelées ou en conserve), chips*, purée en flacons*. - Blé et ses dérivés: farine, froment, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, au noix, au chocolat, viennois ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, triscottes, cracottes, jaccotes, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure, pain azyme</p> <p>-Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt. -Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices, crack- pain. -Avoine et ses dérivés : farine bouillie et toute autre préparation</p> <p>Galettes du commerce et des crêperies à base de blé, riz*, millet et sarrasin. -Céréales soufflées*. -Epeautre, Kamut, Triticale. -Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée.</p> |
| Légumes et fruits                 | -Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel  | <p>-Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés*</p> <p>-Potage et soupe en sachet ou en boîte*</p>  |
| Fruits frais<br>Fruits oléagineux | <p>-Tous autorisés frais, en conserve, confits</p> <p>-Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel</p> <p>-Olives</p>  | -Figues sèches en vrac*  |
| Matières grasses                  | -Beurre, margarine, végétaline, huile, crème fraîche, saindoux, suif, graisse d'oie   | Matières grasses allégées*   |
|                                   | -Sucre de betterave, de canne blanc et roux, fructose, caramel liquide  | <p>-Sucre glace*, sucre vanillé*</p> <p>-Crème de marrons*</p> <p>-Dragées</p>   |

|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| Produits sucrés            | - Miel, confiture et gelées, pur fruit, pur sucre<br>- Pâtes de fruits<br>-Cacao pur  | -Nougats<br>-Poudres instantanées pour petit déjeuner*<br>-Pâte d'amande*, chewinggum*<br>-Autres chocolats et friandises*   |
| Desserts                   | -Sorbets de fruits  | -Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte<br>-Dessert glacé*<br>-Préparations industrielles en poudre pour dessert lacté* (crème, flan, entremets)<br>-Entremets en boîte* |
| Amuse-gueule pour apéritif | -Fruits oléagineux, olives, pistaches, amandes cacahuètes   | -Biscuits salés*<br>-Autres spécialités*<br>-Fromages fondus*  |
| Boissons                   | -Eau du robinet<br>- Eaux minérales ou de source<br>- Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola<br>-Vins, alcool (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin) | -Bière<br>-Panaché<br>-Poudres pour boissons*  |
| Divers                     | -Fines herbes<br>- Épices pures sans mélange<br>- Cornichons<br>- Levure du boulanger<br>- Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café-chicorée   | -Condiments et sauces*<br>- Moutarde*<br>- Levure chimique*<br>-Épices en poudre<br>- Hosties<br>- Médicaments*  |

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

**Tableau 8 : Aliment autorisés et interdits chez les malades cœliaques[19]**

### 3.1.4 Régime sans gluten et médicaments :

Le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge des intolérants au gluten. Il est là pour vérifier si les médicaments ne contiennent pas de gluten. Il est en effet possible d'en retrouver, probablement, en très petites quantités, dans les excipients des médicaments.

Cependant, les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont exemptes de gluten quel que soit le nom de la spécialité.

Pour un malade cœliaque la substitution est possible si le générique appartient à la dernière des listes autorisées publiées par l'ANSM. Dans ce cas, nous pouvons substituer le médicament princeps par un générique ou même d'une marque de générique à un autre sans danger. Quand un malade cœliaque vient chercher des médicaments, il ne faut pas hésiter à vérifier avec lui la liste des excipients de chaque spécialité. Il faut rechercher la présence de :

- Amidon, amidon glycérolé, glycolate d'amidon, carboxyméthylamidon, hydrolysats partiels d'amidon hydrogéné, ou encore amidon modifié, soluble, pré-gélatinisé, précuit, traité.
- Huile de germe de blé
- Gluten
- Son de blé, d'orge
- Amylase végétale (NB : après enquête auprès du laboratoire, l'AFDIAG autorise l'utilisation des différentes spécialités de Maxilase®, qui contiennent de l'alpha-amylase).

Nous pouvons retrouver la liste des médicaments contenant du gluten dans le Vidal (Cf Annexe 2 p.128-130). Cette liste n'est pas forcément exhaustive, car certains laboratoires n'ont pas encore précisé la présence de gluten dans leurs médicaments, et elle doit aussi être réactualisée régulièrement avec l'apparition notamment des nouveaux génériques.

Nous y retrouvons par exemple le Doliprane® 500mg en comprimés ou encore le paracétamol 1g et 500mg chez Sandoz. Ce médicament, pourtant très courant, réputé pour sa sûreté d'utilisation et médicament de première intention en cas de douleurs n'est donc pas anodin chez un patient atteint de la maladie coeliaque. De même, nous pouvons remarquer que des médicaments de prescription fréquente en contiennent aussi, tels que le Bi Profénid® LP 100mg, ou encore le Spasfon® en comprimé et certains suppléments vitaminiques comme la Vitamine B6®. Enfin, il faut être prudent au sujet de l'automédication puisqu'on retrouve dans cette liste des médicaments très conseillés en cas de rhume par exemple le Dolirhume® ou le Dolirhume pro®.

Il faut néanmoins relativiser le contenu en gluten qui est probablement très faible dans la plupart des spécialités. Il faut donc bien évaluer le rapport bénéfice/risque de quelques milligrammes de gluten éventuels avant d'exclure un médicament. Par exemple, la DISULONE®, qui contient de l'amidon de blé, est l'unique spécialité française contenant de la dapsone, seul traitement médicamenteux efficace contre la dermatite herpétiforme alors que plus de 70% des patients souffrant de cette dermatite sont touchés par la maladie cœliaque.

Devant un malade cœliaque, le pharmacien d'officine doit examiner à la loupe tous les traitements qu'il va lui délivrer. Cela lui demande un travail d'analyse et d'observation supplémentaire. Cette approche médicamenteuse demande donc indispensablement au pharmacien une actualisation très régulière de ses connaissances[20].

### **3.2 Traitements complémentaires :**

La maladie cœliaque, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes.

L'intensité de ces carences est dépendante de l'ancienneté et de l'intensité des lésions. Ainsi, il est très rare de trouver des carences chez les jeunes enfants. Il n'en est pas de même pour les enfants plus âgés ou les adolescents qui pourraient être porteurs de la maladie depuis plusieurs années déjà.

Une supplémentation vitaminique en Fer, Calcium, Folates et Vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale de mise en place du régime sans gluten. Le médecin doit prévoir un bilan nutritionnel à la recherche des carences afin de mettre en place un traitement substitutif (bilan martial, dosages vitamine B12, folates, zinc, magnésium, albumine, préalbumine, calcium, vitamine D).

A début du régime, il peut aussi être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase. En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades cœliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée [20].

## **4 Prise en charge globale :**

La maladie cœliaque (MC) est un problème médical grave exigeant une prise en charge adéquate et un suivi constant. Le régime alimentaire sans gluten (RSG) ne doit pas être entamé avant qu'un diagnostic de maladie cœliaque soit confirmé à la suite de tests sérologiques positifs et d'examen histologiques ; cependant le diagnostic final de la maladie peut causer des interactions somato-psychiques compliquant la prise en charge globale de la maladie.

### **4.1 Impact psychologique de la maladie cœliaque et de son traitement :**

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

Les réaménagements psychologiques varient selon l'histoire et la personnalité du malade, son rapport à la maladie et aux soins étant bien entendu singulier. On peut citer à titre d'exemples les réactions suivantes, les unes plus positives, les autres moins heureuses : rationalisations, intellectualisations, détachement, déni ou

minimisation, répression ou décharge des affects, dévouement dans la solidarité entre pairs, retrait social, quérulence, révolte et revendication par rapport au monde médical, soumission résignée à une maladie qui occupe dorénavant toute l'existence, redéfinition de ses investissements en fonction d'un nouveau « défi », régression dans une dépendance à l'entourage.

A noter que la lourdeur du régime explique probablement une partie de la péjoration de la qualité de vie évaluée par des malades traités depuis de nombreuses années et présentant pourtant une rémission sur le plan clinique et paraclinique [21].

#### **4.2 Instauration d'un suivi médical régulier :**

Le suivi est clinique, biologique et histologique, mais il n'existe pas de consensus concernant le contrôle du patient et le rythme avec lequel les examens doivent être pratiqués pour le suivi. Les experts de la société britannique de gastroentérologie recommandent un suivi annuel du patient sur le plan clinique (symptômes, et état nutritionnel) et sérologique. Le contrôle endoscopique pose par contre un véritable problème consensuel; en effet, le contrôle histologique n'est recommandé (guidelines britanniques) que si le patient ne répond pas au régime sans gluten (Grade C) et il n'est pas recommandé si le patient est asymptomatique sous régime et ne présente aucun signe qui pourrait faire suspecter une complication (Grade C). Cependant il est suggéré que le contrôle histologique est un bon moyen pour identifier les sujets à risque de lymphome (Grade B). Les mêmes recommandations sont proposées par les Américains. Cette controverse concernant le contrôle histologique est due probablement au fait que l'endoscopie est un examen coûteux et invasif et qu'il existe de nombreuses inconnues concernant les résultats de cette endoscopie de contrôle.

En effet, chez l'adulte le délai de la réparation villositaire est très variable et la cicatrisation est d'ailleurs souvent incomplète (l'atrophie villositaire persiste chez 62 à 79% des cœliaques).

L'étude récente de Lebwohl et al a montré qu'il n'existe pas de corrélation entre la cicatrisation muqueuse et la mortalité chez le cœliaque, ceci conforte encore plus les adeptes du non contrôle histologique. Le contrôle endoscopique reste cependant le gold standard pour s'assurer de la réponse au régime sans gluten, puisque ni la symptomatologie clinique, ni la sérologie] ne peuvent attester de la réparation histologique et par conséquent du suivi strict du régime. De même, certains proposent le contrôle histologique à 1 an afin de mieux sélectionner les patients qui nécessitent une surveillance plus étroite (les patients qui ont une persistance de l'atrophie villositaire) et pour d'autres un contrôle endoscopique devrait être réalisé avant la transition du pédiatre vers le gastroentérologue adulte. Le suivi doit être adapté aux facteurs pronostic, qui sont : la mauvaise observance au régime sans gluten, l'âge avancé au moment du diagnostic, le délai entre les symptômes et le diagnostic, la forme clinique (typique), et l'homozygotie pour le HLA DQ2. Comme cela a été rapporté plus haut, un score pronostic établi depuis peu par une équipe européenne et qui nécessite une validation, permet la sélection des patients à risque de complication, il est établi dès le diagnostic, rendant le suivi de ces patients à risque plus « invasif » que les autres.

Le PROCONSUL score se base, pour son calcul, sur la forme clinique (PCP : pattern of clinical presentation) et le délai diagnostique (DD : diagnostic delay).  $Score=3xPCP-2xDD$ . Le risque de complication est dit élevé lorsque le score est supérieur ou égal à 3, il est dit intermédiaire s'il est compris entre 0 et 1 et le risque est faible si le score est inférieur à 0. Les patients à haut risque de complication, devraient avoir un contrôle endoscopique, tandis que ceux à risque faible seraient suivis cliniquement et sérologiquement [14].

### **4.3 Dépistage de la maladie cœliaque chez les apparentés :**

La maladie cœliaque (MC) est un important problème de santé dans le monde entier. La stratégie de dépistage ciblé des groupes à haut risque est largement pratiquée et recommandée.

Le dépistage chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré en particulier montre une prévalence allant de 4,2 à 13%.

Ce dépistage se fait de façon systématique chez les apparentés des patients connus et traités pour maladie cœliaque par la recherche des anticorps anti transglutaminases TTG sériques puis la confirmation du diagnostic en cas de sérologie positive par l'endoscopie digestive haute et les biopsies duodénales.

Une première étude algérienne sur 546 cas d'apparentés a conclu 44 cas de sérologie positive, soit une prévalence de 8,1% avec une incidence cumulée de 95%, cette étude a soutenu l'idée que le développement d'une approche extensive de dépistage est nécessaire pour promouvoir le diagnostic précoce et la prévention des complications de la maladie cœliaque chez les apparentés de 1<sup>er</sup> degré.

## **5 Prise en charge des complications :**

Il n'existe pas de standardisation du traitement de la sprue réfractaire, le régime sans gluten doit être poursuivi dans tous les cas, l'alimentation parentérale est nécessaire dans 28 à 60% des cas en raison de la dénutrition sévère.

La prednisone (0,5 à 1 mg/Kg/Jour), le Budésonide (9mg/jour), l'Azathioprine (2mg/Kg/jour) en association à la prednisone, sont des thérapeutiques efficaces tant sur le plan clinique qu'histologique dans la SR1 mais pour la SR2, les corticoïdes ne sont efficaces que sur les symptômes (taux d'efficacité : 75%), l'action sur la muqueuse est peu fréquente, de même que la progression vers l'EATL ne peut être prévenue.

Des traitements plus agressifs sont utilisés dans la SR2, comme la cyclosporine à 5 mg/Kg/jour, l'infliximab à 5mg/Kg/jour, l'alemtuzumab à 30 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines et une petite série a utilisé sans succès l'interleukine-10 en sous-cutané à 8mcg/Kg 3 fois par semaine pendant 3mois.

Le traitement des autres complications malignes (lymphomes, adénocarcinome du grêle) rejoint celui des situations en absence de maladie cœliaque [14].

## **Chapitre III : Nouveaux espoirs thérapeutiques**

# **1 Les alternatives au régime strict sans gluten**

L'augmentation des sujets atteints de la maladie cœliaque et la difficulté de l'observance du régime sans gluten pousse à réfléchir à de nouvelles pistes à la fois préventives et thérapeutiques. Pour cela de nos jours, plusieurs études cliniques ou précliniques sont élaborées.

Plusieurs tentatives importantes ont été pratiquées pour traiter la maladie cœliaque avant l'identification du gluten comme agent responsable. Pour en nommer une, l'administration de corticostéroïdes a été utilisée, par voie orale, provoquant des nombreux effets indésirables. Ce traitement par corticostéroïde initié par le Docteur Jerry Trier reste utilisé pour la maladie cœliaque réfractaire lors de symptômes persistants et d'une atrophie villositaire malgré un régime strict en gluten.

La notion de régime strict en gluten comme traitement thérapeutique remonte aux années 1950. Dès lors, cette notion de régime strict sans gluten a été l'unique approche utilisable et efficace. Cependant l'observance, comme vu précédemment, reste insuffisante car le régime strict est coûteux et notamment restrictif dans la mesure où les produits dépourvus de gluten sont généralement moins appétissants.

En réponse aux problèmes évidents avec ce modèle de restriction, les sujets atteints non observant ressentent un besoin de thérapies alternatives, notamment via l'immunothérapie[22].

## **1.1 Etudes précliniques**

### **1.1.1 Action sur la gliadine**

L'agence régionale de recherche tente de mettre en place une inhibition du transport de la gliadine. Les résultats préliminaires montrent que le transport intestinal de cette dernière se réalise par transcytose rétrograde via le récepteur de la transferrine CD71 anormalement localisé sur la face apicale des entérocytes et depuis peu décrit comme capable de lier les IgA.

Des études ex-vivo ont montré que ce transport était diminué par inhibition compétitive en présence d'IgA, d'anticorps anti-CD71 ainsi que des récepteurs CD71 solubles.

L'agence régionale de recherche espère attester par ces études que le transport de peptides toxiques de la gliadine s'effectue par rétro-transcytose des IgA sécrétoires. Ce transport serait possible grâce à l'expression anormale des IgA et le récepteur à la transferrine CD71 localisé sur la face apicale des entérocytes dans la maladie cœliaque.

Des résultats préliminaires ont montré au niveau des récepteurs solubles, que l'anticorps anti- CD71, bloquent la transcytose des complexes-immuns IgA/peptides. Des études de toxicité chez le singe sont en cours[22].

### **1.1.2 Action des probiotiques sur la protéolyse du gluten**

Un lien a été établi entre les bactéries de la flore intestinale et le développement des pathologies du système lymphoïde associé au tube digestif (GALT) dans la colonisation des agents pathogènes ainsi que dans la polarisation de la réponse immunitaire.

L'institut national de la recherche agronomique (Inra) ainsi que l'institut nationale de la santé et de la recherche (Inserm) en association avec l'université McMaster au Canada et de l'école polytechnique fédérale de Zurich ont mis en évidence le rôle essentiel de l'élafine pour lutter contre la réaction inflammatoire typique de la

maladie cœliaque. Cette collaboration a permis de développer un probiotique pouvant libérer cette protéine au niveau de la muqueuse intestinale de la souris. Le 8 avril 2014, une publication dans l'American Journal of Gastroenterology démontrant que l'élafine délivrée par le probiotique diminuait fortement la réaction inflammatoire ouvre la voie à un traitement pour les sujets atteints[22].

### **1.1.3 Action par inhibition de la transglutaminase 2**

Comme vu précédemment, l'activité catalytique de déamidation du gluten par la transglutaminase 2 est une étape importante pour une présentation antigénique des peptides de la gliadine.

Une inhibition de cette dernière comme alternative thérapeutique est à l'étude pour atténuer la réponse inflammatoire chez les sujets atteints. Des inhibiteurs irréversibles possédant une structure de thiadiazole, d'époxydes, de dihydroisoxazole ou de thiényopyridines, pourraient potentiellement inhiber la transglutaminase 2.

A l'heure actuelle l'inhibiteur le plus avancé est le 3 bromo-4,5 dihydroisoxazole. Deux inhibiteurs, le R281 ainsi que le R283 sont à l'essai (Cornelius Klöck, Thomas R. DiRaimondo and Chaitan Khosla – role of transglutaminase 2 in celiac disease pathogenesis – Semin Immunopathol.2012 Jul ;

34(4) :513-522) permettant de manière irréversible de diminuer la sécrétion d'IL-15 ainsi que de diminuer la propagation des cellules des cryptes[22].

### **1.1.4 Action par inhibition du groupe HLA**

Principal facteur de risque génétique, les haplotypes HLA DQ2 ou DQ8 représentent une stratégie intéressante pour diminuer la sévérité des effets toxiques du gluten. Des peptides analogues du gluten ont été créés pour cibler la molécule HLA DQ2. L'inhibition de la présentation de l'antigène à médiation DQ2 dans la muqueuse de l'intestin grêle incarne donc un mode de traitement potentiellement intéressant pour ce besoin médical étendu mais non satisfait. Commencant d'un peptide, de 33 acides aminés pro-inflammatoires, résistant à la protéolyse, LQLQPFQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF, l'essai va disséquer les relations entre la structure peptidique et l'affinité DQ2 et traduire ces informations en agents bloquants DQ2 prototypes. Trois déterminants structurels dans les 20 premiers résidus de ce peptide mère se révèlent être essentiels pour la liaison à la DQ2 (un épitope PQPELPYPQ, la séquence flanquante N-terminale et un résidu Glu en aval). Une analyse, par rayon X, va permettre d'étudier les modifications de la structure cristalline de cette séquence. Les résidus L11 et L18 de l'analogue 20-mère tronqué ont été remplacés par des groupes stériques encombrants afin de garder une affinité élevée pour DQ2 mais une reconnaissance abrogée des lymphocytes T. Un ligand dimère, synthétisé par couplage régiospécifique du peptide 20-mère avec un lieu bifonctionnel, a été repéré comme un agent de liaison à la DQ2 particulièrement important. Deux de ces ligands ont pu diminuer la prolifération de lignées de lymphocytes T spécifiques d'une maladie en réponse à des antigènes du gluten et représentent donc des exemples d'agents bloquant DQ2 adaptés au traitement potentiel de la maladie cœliaque[22].

### **1.1.5 Action sur la réponse inflammatoire**

Deux études ont été effectuées sur la suppression des lymphocytes T spécifiques du gluten. Ces études ont analysé la réponse thérapeutique de l'infiximab, anticorps monoclonal, sur les sujets cœliaques réfractaires. Une amélioration histologique significative chez les sujets sous Infiximab a été remarquée.

D'autres axes de réflexions basés sur les anticorps anti-IFN $\gamma$  peuvent être intéressants dans le traitement de la maladie cœliaque. Cette cytokine pro-inflammatoire produite lors de l'exposition au gluten par les lymphocytes T pourrait être utile, par son inhibition, pour potentiellement diminuer la réponse inflammatoire.

Pour terminer, une inhibition du corécepteur CD3 situé sur le lymphocyte T peut être intéressante. Cette stratégie thérapeutique déjà évaluée sur d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, le diabète de type 1 ainsi que la colite ulcéreuse, a montré un profil intéressant pour les sujets atteints[22].

### **1.1.6 Action par inhibition des lymphocytes B**

L'inhibition des lymphocytes B a aussi été un axe de réflexion, avec un avantage thérapeutique dans la maladie cœliaque. L'inhibition des anticorps anti-CD20 dans les autres maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque ainsi que le diabète de type I a montré un bénéfice thérapeutique.

De nos jours les essais sont non concluants, même si le récepteur CD-20 possède un rôle important dans la pathogénie de la maladie cœliaque et reste une cible intéressante[22].

### **1.1.7 Action par inhibition de l'IL-15**

Comme vu précédemment, l'IL-15 joue un rôle essentiel dans la pathogénicité de la maladie coeliaque. Effectivement, sa surexpression ainsi que ses effets pro-inflammatoires provoquent une surproduction des lymphocytes entraînant une atrophie villositaire. Par conséquent, le blocage de l'IL-15 constitue une cible intéressante.

Dans une étude in vivo, les anticorps anti-IL15 injectés chez la souris transgénique a montré une diminution des lésions intestinales. La version humanisée de ce dernier a été testé avec succès chez l'homme pour la leucémie lymphocytaire entraînant un blocage de la transcription d'IL-15.

De manière analogue, l'inhibiteur de Jak2/3, le Tofacitinib, inhibe la signalisation de l'IL-15 entraînant une diminution des dommages liés chez la souris transgénique.

En analysant les biopsies intestinales, les anticorps anti-IL-15 ont supprimé la surexpression des cellules épithéliales induits par le gluten et ont donc par conséquent diminuée l'apoptose des cellules intestinales [22].

## **1.2 Etudes cliniques**

### **1.2.1 Modification génétique du blé**

Les chercheurs ont cultivé des espèces de blé possédant moins de propriétés antigéniques. Nous avons vu que de nos jours l'espèce de blé utilisé en grande partie dans notre alimentation est le *Triticum aestivum*, blé hexaploïde. En observant les biopsies des sujets atteints, les chercheurs ont remarqué que la consommation de blé tétraploïde au lieu de blé hexaploïde entraînerait moins de dommages histologiques.

Partant de cette hypothèse, une équipe Espagnol de l'Institute for Sustainable Agriculture a éliminé 90% des gliadines dans le blé par modifications génétiques. L'équipe de Francisco Barro a ajouté, un ARN bloquant, qui provoque une interférence bloquant la production de certaines protéines. Ensuite l'équipe de Barro a utilisé des courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées, un CRISPR, pour supprimer entièrement les gènes et ainsi ne plus avoir de risque que le blé puisse se reproduire.

La modification génétique créée par cette équipe a démontré que ce blé OGM permet de faire un pain sans engendrer de lésions intestinales chez le sujet atteint [22].

### **1.2.2 Action par glucocorticoïdes**

Les glucocorticoïdes ayant un effet immunosuppresseur auraient certainement leur place dans le traitement de la maladie coeliaque et plus particulièrement dans la maladie cœliaque réfractaire de type II. Le budésonide qui a une faible biodisponibilité par voie orale permet de limiter les effets systémiques.

Une étude a été mise en place chez des patients atteints de maladie cœliaque réfractaire de type II montrant, après 6 mois de traitement, une amélioration significative du bilan hépatique[22].

### **1.2.3 Action sur la lyse du gluten**

Le gluten composé essentiellement de proline est résistant à une digestion complète par les enzymes intestinales. Cette absence de digestion des oligopeptides de haut poids moléculaire induit une réaction inflammatoire localisée dans le lumen de l'intestin grêle. L'objectif de cette détoxification est d'inactiver les peptides du gluten toxiques restant dans l'intestin. Pour cela une protéase de la famille des propyl-endorépeptidases, l'AN-PEP, dérivé de l'Aspergillus Niger, permet une accélération de la dégradation du gluten. Cette enzyme ayant des propriétés intéressantes, comme sa résistance aux protéases digestives va permettre in vivo de dégrader en petits fragments le gluten au niveau d'un acide aminé de proline entraînant un échappement aux lymphocytes.

De plus, une autre protéase, l'isoforme 2 de l'endoprotéase B (EP-B2), va permettre de lyser de manière, efficace et rapide, les fragments du gluten. Cette dernière, extraite de graines d'orge, permet de lyser les peptides de gluten au niveau d'une glutamine. Les études en cours montrent une amélioration de la digestion chez les rats ainsi que chez les macaques.

Par la suite, une étude a été mise en place afin d'étudier les effets d'un mélange d'AN-PEP et EP-B2 dans la lyse du gluten. Un mélange de ces deux protéases recombinantes spécifiques, AVL003, a été administré par voie orale.

L'étude clinique de phase I a montré, une absence d'effets indésirables ainsi qu'une absence de réactions allergiques en réponses à des doses croissantes en gluten. Ensuite en phase II, après instauration d'une concentration quotidienne, de 2 grammes de gluten, il est observé une diminution des lésions de la muqueuse intestinale chez les patients atteints [22].

### **1.2.4 Séquestration du gluten**

Véritable avancée thérapeutique considérée comme le futur traitement de la maladie coeliaque, la molécule du laboratoire Biopharma BioLineRX, le BL-7010 vient d'acquérir l'autorisation du bureau américain des brevets et des marques déposées. Ce laboratoire Israélien vient de développer un polymère permettant à la fois d'atténuer les effets délétères du gluten sur la muqueuse intestinale mais également de les prévenir.

Le brevet de ce polymère, le BL-7010, a été déposé en tant que prévention de la toxicité du gluten comme l'indique, le docteur Kinneret Savitsky, coordinateur de ce programme de recherche. Ce polymère non absorbé a une haute affinité pour les gliadines. Administré par voie orale, le BL-7010 masque les protéines immunogènes qui, normalement, subissent une dégradation enzymatique provoquant une réaction inflammatoire. BioLineRX a obtenu une licence mondiale exclusive pour développer ce polymère permettant donc de supprimer la réaction auto-immune et ainsi d'améliorer la qualité de vie des sujets atteints de la maladie cœliaque[22].

### **1.2.5 Modification de la muqueuse intestinale**

Lors de la maladie coeliaque, les lésions intestinales provoquent une augmentation de la perméabilité de la muqueuse. Cette dernière entraîne une diminution de la perméabilité de la barrière intestinale provoquant une

entrée excessive de la gliadine dans la lamina propria. Pour pénétrer dans cette muqueuse intestinale, la gliadine se lie aux récepteurs CXCR3 de la Zonuline.

Le Larazotide acétate (ou le INN-202) est un antagoniste de la Zonuline et plus précisément un octapéptide dérivé de la Zonuline de *Vibrio Cholerae*. Il permet d'empêcher localement l'ouverture des jonctions serrées de la muqueuse intestinale. Lorsqu'il est ingéré avant un repas, le Larazotide acétate peut favoriser à maintenir les jonctions serrées fermées, réduisant ainsi le processus inflammatoire intestinal en réponse au gluten.

Le Larazotide est le seul médicament au stade avancé entrant en essais cliniques de phase III, avec une voie à suivre convenue avec la FDA. Suite à plusieurs essais cliniques portant sur plus de 800 patients et un essai de phase 2b impliquant 342 patients, il a été démontré que le Larazotide était sans danger et efficace dans un «environnement réel» pour les patients souffrant de maladie cœliaque. Les essais de phase 3 ont commencé en 2018 et sont toujours en cours[22].

### **1.2.6 Inhibition de l'infiltration des lymphocytes**

Le Vercirnon est un antagoniste du récepteur CCR9 (également appelé Traficet-EN ou CCX282B) qui s'exprime sur les lymphocytes T et B. Cette molécule, destinée initialement pour une autre maladie auto-immune, la maladie de Crohn, a fait l'objet d'un essai de phase II chez 67 patients atteints de maladie coeliaque. Cet essai a essayé de démontrer une diminution de l'infiltration de la muqueuse intestinale par les lymphocytes T.

Cependant, malgré l'achèvement de l'essai il y a plusieurs années, aucun résultat relatif à la maladie coeliaque n'a été rendu public ou publié[22].

### **1.2.7 Atteinte parasitaire**

Récemment, un essai clinique a été effectué chez des patients traités par le régime strict sans gluten. Dans cet essai clinique, ces patients ont été intentionnellement infectés par l'ankylostome ubiquitaire humain, *Necator americanus*. Cette infection par ce parasite a non seulement provoqué une immunité spécifique de l'ankylostome, mais a également fait varier la réponse immunitaire de l'hôte au gluten.

Suite à l'injection de ce parasite, la production, IL-1 $\beta$  et IL-22, par la muqueuse intestinale a été amélioré. De plus, suite à une concentration importante en gluten, les taux d'IFN  $\gamma$ , d'IL-17A et des lymphocytes T régulateurs ont été diminués. Sous une concentration d'un gramme de gluten, les patients inoculés par le parasite, il a été observé une absence d'atrophie villositaire normalement visible chez le sujet atteint. Une diminution du taux d'immunoglobulines de type A anti-transglutaminase 2 a été également observée lors d'une administration de 3 grammes de gluten. L'essai clinique a permis de démontrer que le *Necator americanus* a amélioré la tolérance et a stabilisé la toxicité du gluten chez les sujets atteints [22].

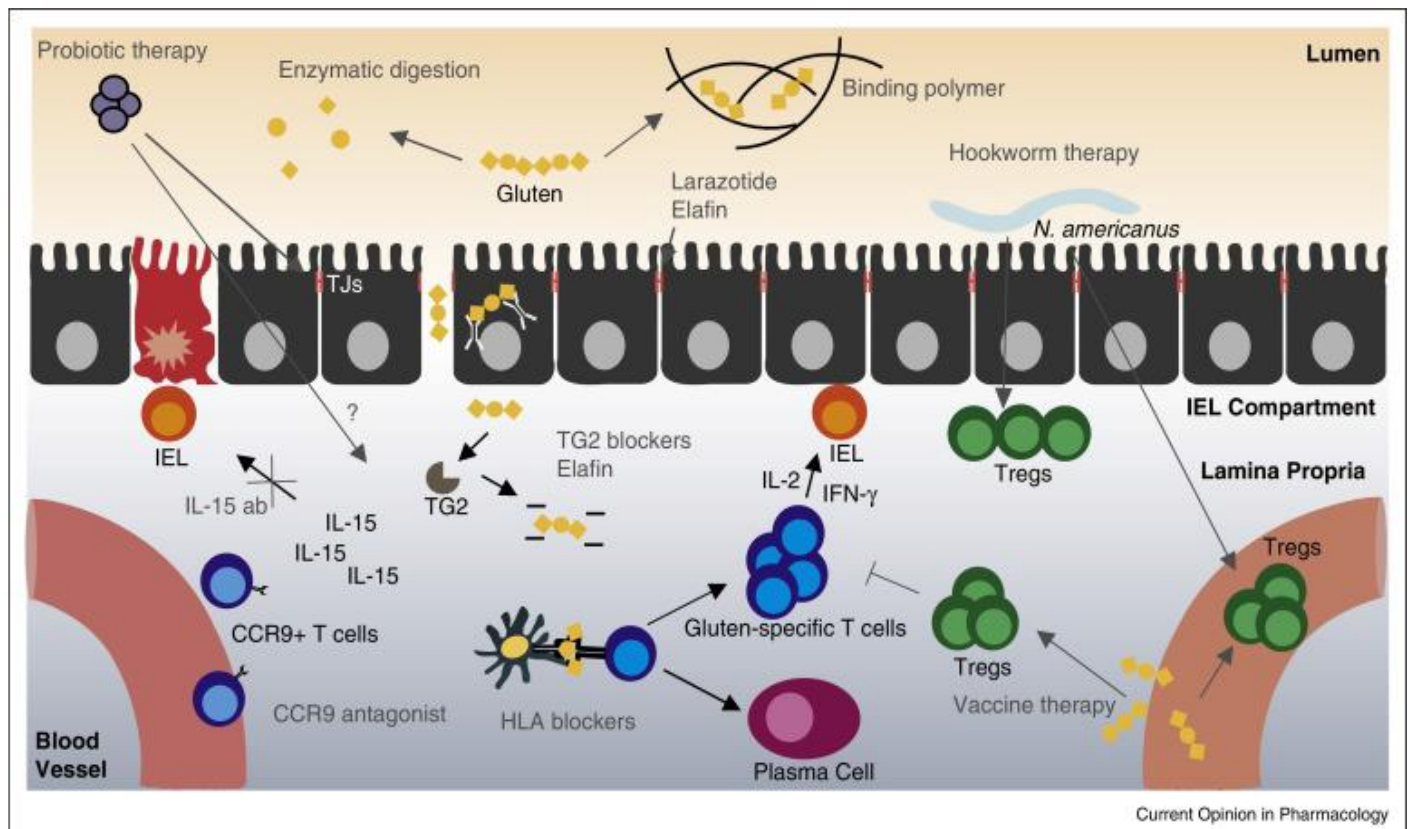
### **1.2.8 Vaccination**

Comme indiqué précédemment, la majorité des alternatives thérapeutiques pour les sujets atteints de la maladie coeliaque sont axées sur l'inhibition de mécanismes délétères.

En développement, le vaccin Nexvax2  $\text{\textcircled{R}}$ , va moduler l'immunité des patients atteints. Ce vaccin est un tri-peptides qui va provoquer une réponse immunitaire chez les sujets atteints de la maladie coeliaque porteurs du gène de reconnaissance immunitaire HLA-DQ2.5+. De même que pour les traitements antiallergiques, le Nexvax2  $\text{\textcircled{R}}$  va inhiber les lymphocytes T spécifiques du gluten permettant d'inhiber la réponse immunitaire.

Lors de la 1ère injection, les symptômes intestinaux ainsi que l'activation du système immunitaire surviennent dans les 4 heures. Une fois des injections répétées, la réaction auto-immune va être inhibée.

Selon le laboratoire, ImmusanT, le but du vaccin est d'améliorer la tolérance immunitaire des patients atteints en réduisant l'inflammation des villosités en inhibant les nutriments délétères qui tapissent l'intestin grêle [22].



**Figure 8:** Mécanismes d'actions des principales alternatives thérapeutiques [22]

Tregs : Lymphocytes T régulateurs ; CCR9 : récepteur de chimiokine de type 9 ;

IEL : lymphocytes intraépithéliaux ; TG2 blockers : inhibition de la transglutaminase 2

## 2 La prévention future

Il a été observé une fréquence accrue d'infection à Rotavirus provoquant des infections gastro-intestinales chez les sujets atteints.

Une étude prospective de 1931 enfants, effectuée à Denver, fournit un rapport sur le lien entre la maladie cœliaque et l'infection à Rotavirus. Une fréquence élevée à Rotavirus peut augmenter le risque de déclencher la maladie cœliaque pendant l'enfance chez des individus prédisposés génétiquement.

Le Rotateq®, vaccin contre le Rotavirus, serait envisageable chez les nourrissons apparentés au 1er degré avec une personne atteinte de la maladie cœliaque ou chez les porteurs dont la prédisposition est importante.

Il a été remarqué aussi que les inhibiteurs de la pompe à protons ainsi que les antagonistes du récepteur à l'histamine 2 diminueraient la digestion des protéines, notamment le gluten, ce qui entraînerait une augmentation de la prévalence de la maladie cœliaque.

Pour commencer, l'augmentation de prescriptions des IPP et des anti-H2 pour supprimer la sécrétion acide gastrique a augmenté parallèlement à la fréquence de la maladie cœliaque. De plus, cette inhibition de sécrétion d'acide gastrique peut diminuer la digestion des protéines, augmentant l'exposition de l'intestin grêle à des antigènes protéiques tels que le gluten.

Les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent la perméabilité de l'estomac provoquant une absorption massive du gluten entraînant une réponse immunitaire chez une personne prédisposée à la maladie cœliaque.

Par mesure de prévention il est donc recommandé de supprimer les IPP ainsi que les anti-H2 chez les enfants apparentés de 1er degré[22].

# **CHAPITRE IV : ETUDE DES CAS ET DISCUSSION**

## **1 Introduction :**

- La maladie cœliaque est une maladie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. C'est une maladie protéiforme. Les manifestations cliniques sont très variées. La forme clinique la plus connue est la forme typique avec majoritairement des signes digestifs et carentiels.
- Elle constitue un motif d'hospitalisation rare au service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat mais aussi un diagnostic étiologique pour certains tableaux cliniques atypiques. Cependant, aucune étude n'a été menée, à son niveau, sur cette pathologie, à ce jour.

## **2 Objectifs :**

### **2.1 Objectif principal :**

Etablir la prévalence hospitalière de la maladie cœliaque dans le service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat du 1<sup>er</sup> Janvier 2017 au 31 Décembre 2022.

### **2.2 Objectifs secondaires :**

Identifier le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de cette pathologie sur la même période.

## **3 Matériel et méthode :**

### **3.1 Type d'étude :**

- Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et observationnelle sur dossiers, effectuée sur une période de 06 ans (2017 – 2022), portant sur 28 patients consécutifs atteints d'une maladie cœliaque.
- Le recueil des données des patients cœliaques s'est effectué du mois de décembre 2022 au mois de mars 2023.

### **3.2 Population étudiée :**

- Notre étude est portée sur tous les malades atteints de maladie cœliaque confirmée et prise en charge au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat.
- Le recueil a été réalisé essentiellement au niveau du service d'hospitalisation et au niveau des consultations annexées de médecine interne, de nutrition, d'hépatogastro-entérologie, de neurologie et de chirurgie générale (concernant deux cas).

### **3.3 Critères d'inclusion :**

- Age supérieur à 17 ans.
- Diagnostic de maladie cœliaque certain (Sérologie positive + atrophie villositaire).

### **3.4 Critères de non inclusion :**

- Population pédiatrique.
- Diagnostic incertain de maladie cœliaque (Sérologie négative et/ou absence d'atrophie villositaire).
- Patients décédés.

### **3.5 Difficultés :**

La principale difficulté rencontrée de façon itérative, dans notre étude, était le manque de données dans les dossiers médicaux. Cependant, on n'a pas pu analyser certains paramètres : Délai de diagnostic et les antécédents.

### **3.6 Déroulement de l'étude :**

Une fois le diagnostic de la maladie cœliaque confirmé, les renseignements concernant le malade et sa maladie sont reportés sur une fiche technique préétablie dont les principaux items (cf fiche technique de MC annexe) sont :

#### **3.6.1 1. Données de l'état civil :**

- Nom et prénom
- Age
- Sexe
- Ville d'origine
- Etat matrimonial
- Profession

#### **3.6.2 2. Délai de diagnostic :**

- Age de débute des troubles
- Age de diagnostic
- Maladie cœliaque diagnostiquée à l'enfance

#### **3.6.3 3. Antécédants :**

##### **3.6.3.1 Personnel :**

- Physiologique : -Vaccination et groupage sanguin
  - Gynécologique : Ménarchie, notion d'aménorrhée, notion de fausse couche ou MIU, contraception .....
- Pathologique : - Médicaux : Maladie auto-immune associée
  - Chirurgicaux

##### **3.6.3.2 Familiaux :**

- Notion de maladie cœliaque dans la famille
- Notion de maladie auto-immune ou inflammatoire dans la famille

## **4 Circonstance de découverte :**

### **4.1 4.1. Signes généraux :**

Asthénie, Perte de poids chiffrée ou non, notion d'anorexie ou de fièvre

### **4.2 4.2. Signes digestifs :**

- Diarrhée et son type : grasseuse ou hydrique ou autre
- Constipation ou alternance constipation et diarrhée

- Ballonnement abdominal ou douleur abdominal chronique ou autre

### **4.3 Signes nutritionnels :**

Retard de croissance

### **4.4 Signes extra digestifs :**

- Douleur osseuse
- Crises de tétanies
- Troubles de fertilité
- Signes de malabsorption : syndrome anémique, syndrome œdémateux, syndrome hémorragique ou autre.
- Hépatopathies : syndrome de cytolysé inexplicé, cirrhose biliaire primitive, hépatopathies chronique
- Endocrinopathies : diabète type I , thyroidite auto-immune
- Signes cutanéomuqueux : Troubles des phalanges
- Accident thromboembolique cérébrale ou périphérique : AVC , TVC , TVP
- Pancréatite aigue ou chronique
- Achalasie
- Syndrome de melkerson rosenthal
- SAPL
- Carcinome épidermoïde de l'intestin grêle
- Lymphome

## **5 Diagnostic positif :**

### **5.1 Biologie :**

#### 5.1.1 Sérologie :

Positive ou négative

- Anticorps anti gliadine déamidée
- Anticorps anti endomysium
- Anticorps anti transglutaminase

### **5.2 Endoscopie :**

- Date et résultat
- Biopsie

- L'endoscopie est réalisée avec lubrification oro pharyngée dont la molécule utilisée est le xylocaïne gel 2% et par notre encadreur Dr Benmediouni au niveau du service d'exploration fonctionnel de l'hôpital mixte et anciennement de l'EPH Laghouat.
- La progression de l'endoscope se fait jusqu'au deuxième duodénum, au moins 4 fragments biopsiques sont réalisées à des sites différents du deuxième duodénum et du bulbe; la fixation se fait au formol à 10 %.

### 5.3 Résultat anatomo-pathologique :

- L'histologie doit préciser le degré d'atrophie villositaire, et rechercher les autres signes de la maladie cœliaque, à savoir la taille des cryptes, l'hyper lymphocytose intra épithéliale, les altérations entérocytaires, et l'infiltrat inflammatoire du chorion.
- Les fragments sont adressés soit au laboratoire étatique d'anatomopathologie de la wilaya ou à titre externe.

## 6 Traitement :

Le régime sans gluten est le seul traitement recommandé dans cette étude.

Régime sans Gluten :

- Date de début
- Observance : bonne, moyenne ou mauvaise

- Le régime sans gluten est institué chez tous les patients dont le diagnostic est certain. Une feuille de régime est donnée au patient avec des explications détaillées. On demande aux patients de la lire attentivement et de noter toutes les questions qu'ils pourraient se poser afin qu'on puisse répondre, lors des consultations ultérieures, ou par téléphone.
- L'observance :

| L'observance | Bonne                       | Moyenne                                 | Mauvaise                               |
|--------------|-----------------------------|---|--|
| Régime       | Strict ou écart minime      | Ecart peu important en quantité (3mois) | Non fait                               |
| La clinique  | Absence de symptômes        | Favorable                               | Symptomatique ou asymptomatique        |
| La sérologie | Négative                    | Favorable                               | Positive                               |
| L'histologie | Pas d'atrophie villositaire | Favorable                               | Persistance de l'atrophie villositaire |

Autres mesures thérapeutiques :

## 7 Evolution :

- Clinique : poids, transit, syndrome de malabsorption, autres signes.
- Recule

## 8 Complications :

- Lymphome
- Cancer œsophagien : carcinome épidermoïde
- LMNH de l'intestin grêle
- Sprue réfractaire clonale
- Thrombose veineuse
- AVC
- Autres

## 9 Résultat et analyse statistique :

### 9.1 Prévalence de la maladie cœliaque dans la population étudiée :

**Tableau I** : La prévalence de la maladie cœliaque par rapport à l'ensemble des pathologies du service de médecine interne sur une période de 72 mois (01 janvier 2017 jusqu'à 31 décembre 2022).

| Affections  | Effectifs | Prévalence | Pourcentage % |
|---|-----------|------------|---------------|
| Total des patients hospitalisés pendant cette période | 4766      |            | 100 %         |
| Maladie cœliaque                                      | 28        | 0,01       | 1%            |

### Commentaire :

- La prévalence globale hospitalière de la maladie cœliaque dans le service de médecine interne sur une période de 06 ans (janvier 2017 jusqu'à décembre 2022) est de 0.01 soit 1%, ce qui la rend une pathologie rare chez nous.

## 9.2 Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

### 9.2.1 Age de la population étudiée :

Tableau II : La répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon les tranches d'âge

| Tranches d'âge | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|----------------|---------------|-----------------|
| [0-17[         | 0             | 0%              |
| [17-45[        | 24            | 85,7%           |
| [45-75[        | 04            | 14,3%           |
| ≥75            | 0             | 0%              |
| Total          | 28            | 100 %           |

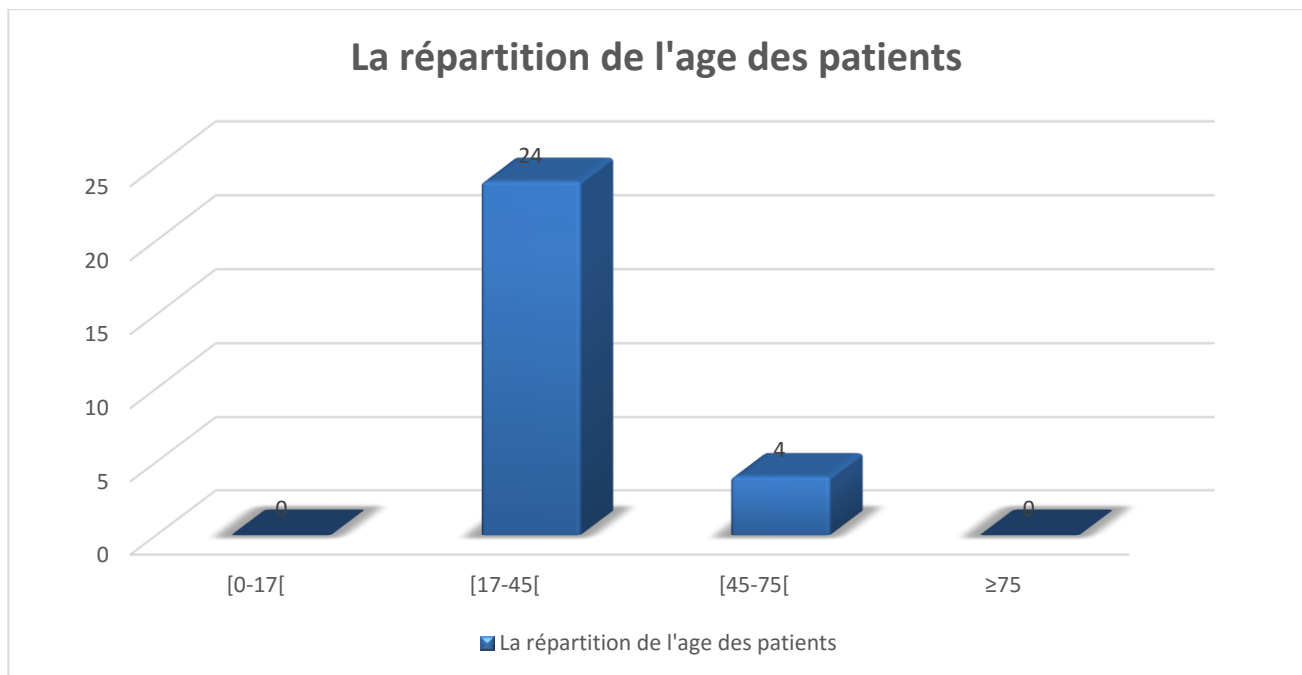


Diagramme 1 : Répartition des tranches d'âge dans la série étudiée

#### Commentaire :

- L'âge moyen est : 32,33 ans.
- Extrêmes : 17 ans et 57 ans.
- La maladie cœliaque dans notre étude est plus fréquente avant 45ans.

### 9.3 Répartition de la maladie selon le sexe :

Tableau III : La répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon le sexe

| Sexe  | Nombre | Pourcentage % |
|-------|--------|---------------|
| Femme | 24     | 85,7          |
| Homme | 04     | 14,3          |
| Total | 28     | 100           |

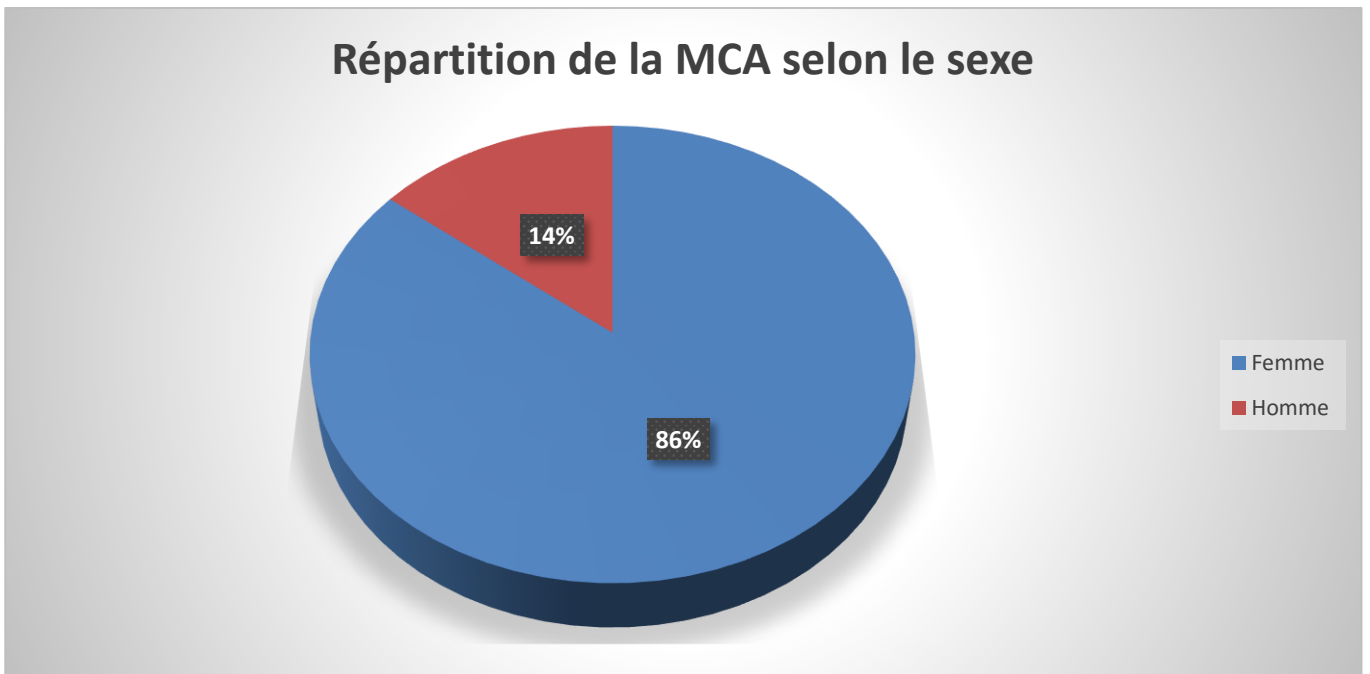


Diagramme 2 : Répartition des malades atteints de la maladie cœliaque selon le sexe

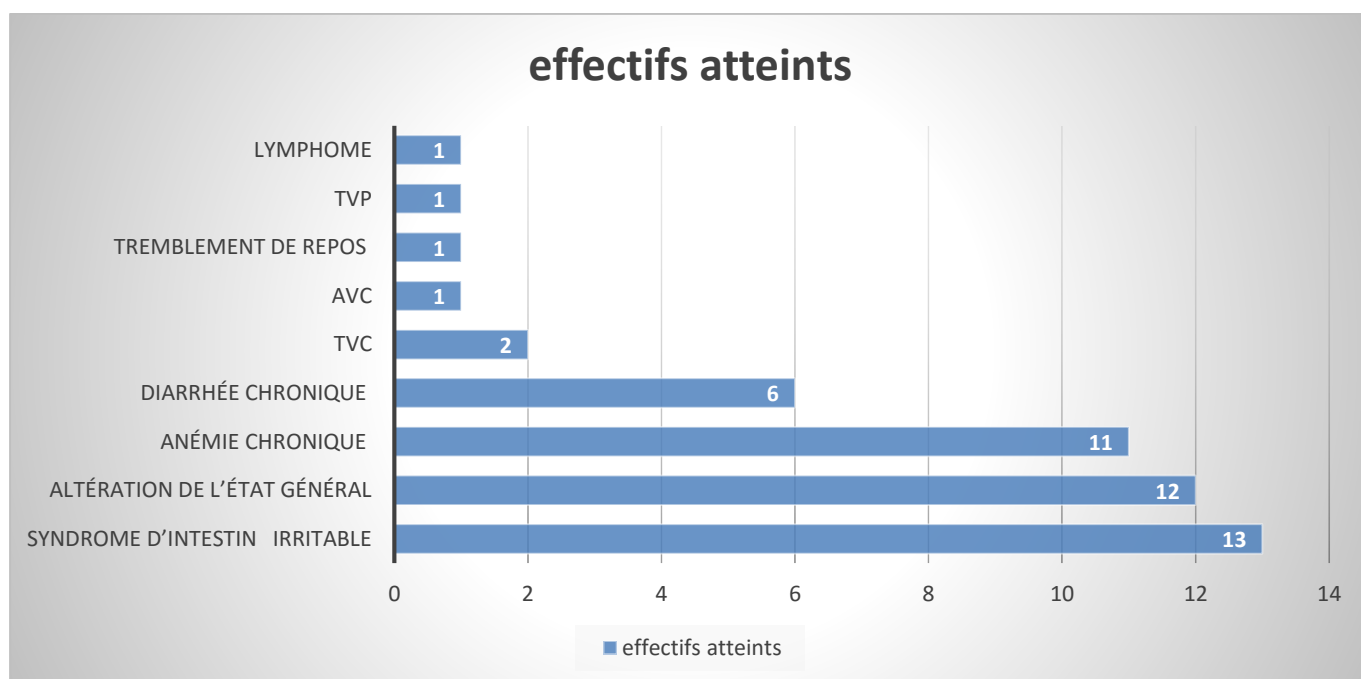
#### Commentaire :

- Il existe une nette prédominance féminine.
- Le sexe ratio est de (01H/06F) soit 0,16.

## 10 Répartition des patients selon les circonstances de découverte :

**Tableau IV :** La répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon les circonstances de découverte

| Circonstances de découverte  | Effectifs | Pourcentage % |
|--|-----------|---------------|
| Syndrome d'intestin irritable  | 13        | 46,4%         |
| Altération de l'état général   | 12        | 42,9%         |
| Anémie chronique   | 11        | 39,3%         |
| Diarrhée chronique   | 06        | 21,4%         |
| TVC (Céphalée, convulsions)  | 02        | 7,1%          |
| AVC (Hémiparésie)  | 01        | 3,6%          |
| Tremblement de repos   | 01        | 3,6%          |
| TVP du membre inférieur<br>(Douleur du MI)   | 01        | 3,6%          |
| Lymphome<br>(Douleur abdominale +<br>vomissements + masse palpable<br>de l'hypochondre gauche) | 01        | 3,6%          |



**Diagramme 3 :** Répartition des circonstances de découverte de la maladie cœliaque rencontrées dans notre série

## Commentaire :

Les circonstances de découverte dans notre étude étaient :

- Syndrome d'intestin irritable : majoritaire avec 13 cas, soit 46,4%.
  - Altération de l'état général : 12 cas, soit 42,9 %.
  - Anémie chronique : 11 cas, soit 39,3%.
  - Diarrhée chronique : 06 cas, soit 21,4%.
- 04 cas d'atteinte neurologique révélatrice de la maladie cœliaque, fait de :
- TVC : 02 cas, soit 7,1%. (Isolée : Céphalée, convulsions).
  - AVC : 01 cas, soit 3,6%. (hémiparésie).
  - Tremblement de repos : 01 cas, soit 3,6%.
- TVP : 01 cas, soit 3,6%.
  - Lymphome : 01 cas, soit 3,6%, la seule complication dégénérative qui était révélatrice de la maladie témoignant du retard diagnostique.

## 11 Répartition des patients selon le diagnostic sérologique :

Tableau V : La répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon le diagnostic sérologique

| Sérologie                   | Effectifs | Pourcentage % |
|-----------------------------|-----------|---------------|
| AC anti-transglutaminase II | 19        | 68%           |
| AC anti-endomysium          | 8         | 29%           |
| AC anti-gliadine déamidée   | 5         | 18%           |

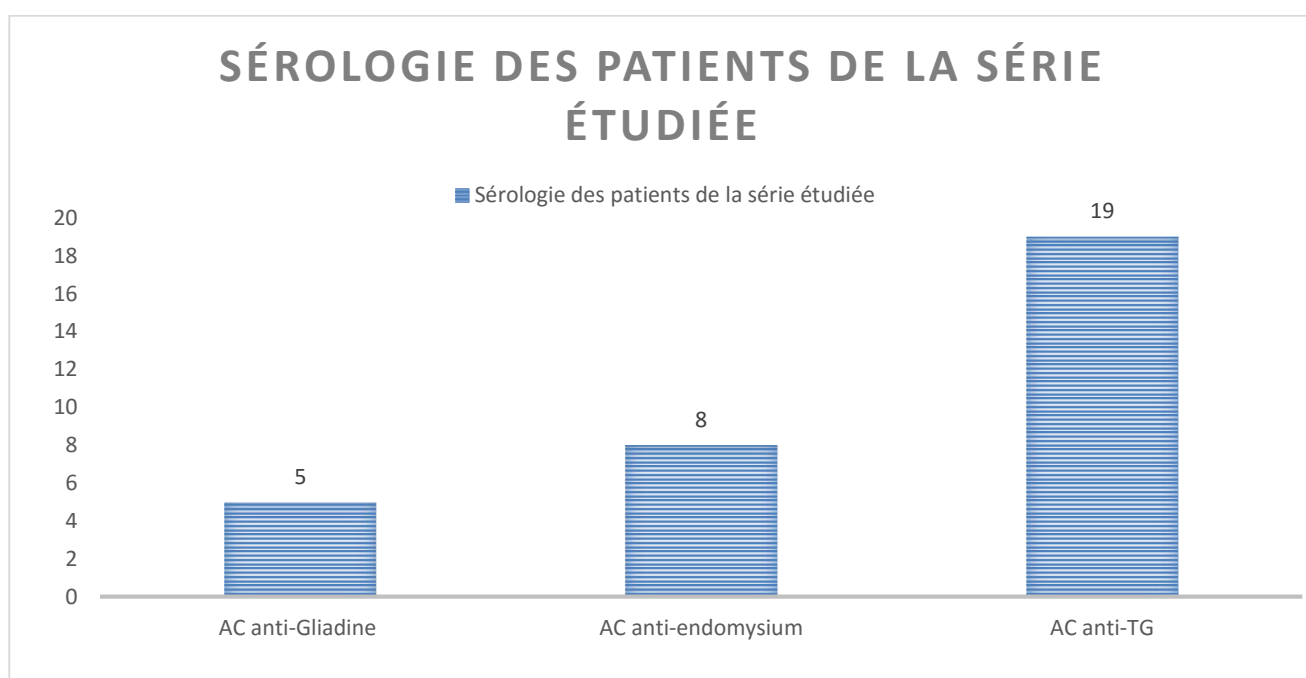


Diagramme 4 : Répartition de la sérologie positive dans la série étudiée

### Commentaire :

On retrouve dans notre série :

- AC anti-transglutaminase : positif dans plus de 2/3 des patients, soit 68% de la série étudiée.
- AC anti-endomysium : positif chez 08 cas, soit 29%.
- AC anti-gliadine déamidée : ont été retrouvés chez environ 20% des cas.

## 12 Répartition des patients selon l'endoscopie oeso-gastro-duodénale :

Tableau VI: Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon leur bénéfice d'une EOGD

| Exploration : Endoscopie         | Effectifs | Pourcentage% |
|----------------------------------|-----------|--------------|
| Endoscopie oeso-gastro-duodénale | 28        | 100          |
| Total                            | 28        | 100          |

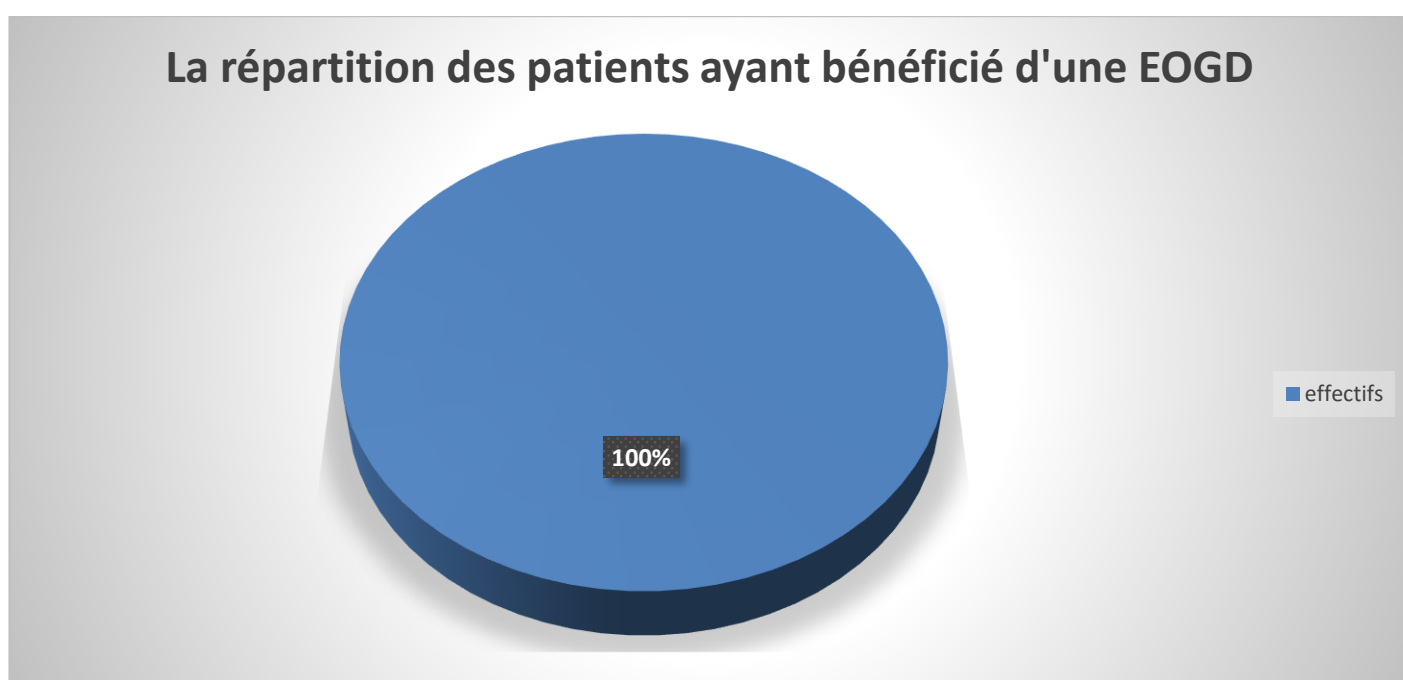


Diagramme 5 : La répartition des patients ayant bénéficiés d'une EOGD

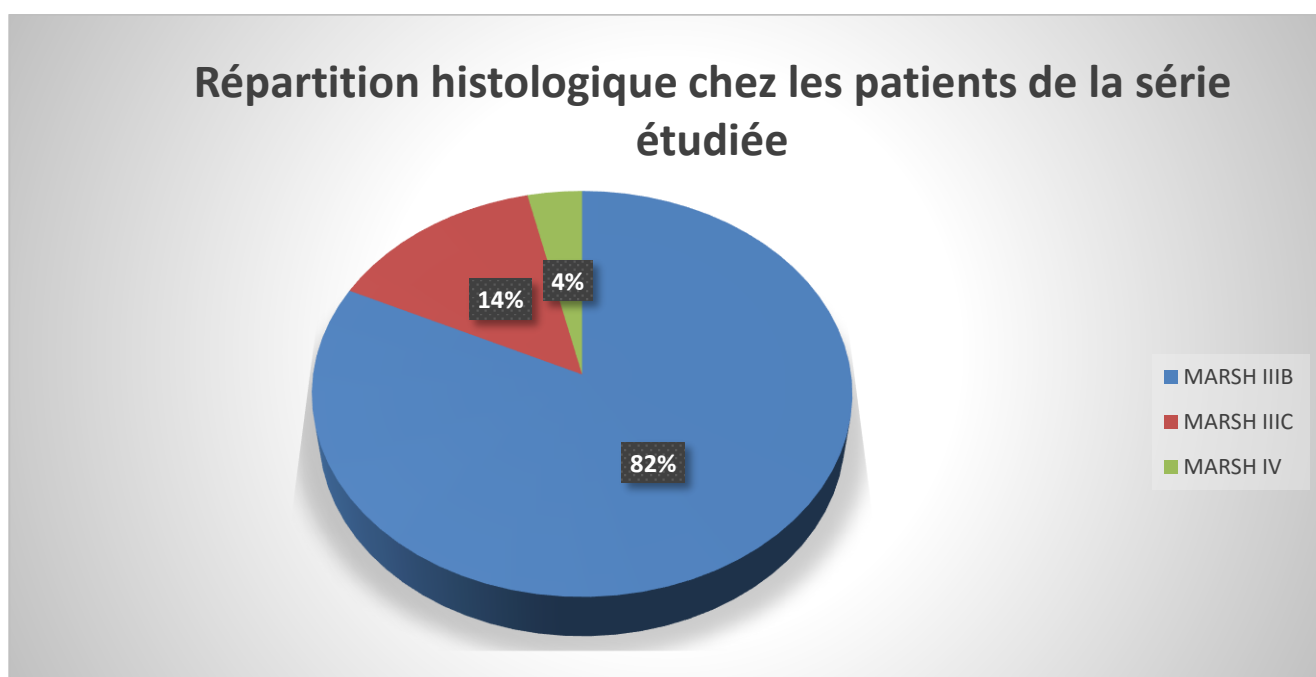
### Commentaire :

- Tous nos patients, 28 cas, soit 100% ont bénéficié d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec étude anatomo-pathologique.
- L'endoscopie est réalisée avec lubrification oro pharyngée dont la molécule utilisée est le xylocaïne gel 2%.
- La progression de l'endoscope se fait jusqu'au deuxième duodénum, au moins 4 fragments biopsiques sont réalisées à des sites différents du deuxième duodénum et du bulbe; la fixation se fait au formol à 10 %.

### 13 Répartition des patients selon le diagnostic histologique :

Tableau VII: La répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon le diagnostic histologique

| Classification de Marsh | Effectifs | Pourcentage |
|-------------------------|-----------|-------------|
| MARSH I                 | 0         | 0%          |
| MARSH II                | 0         | 0%          |
| MARSH IIIA              | 0         | 0%          |
| MARSH IIIB              | 23        | 82%         |
| MARSH IIIC              | 4         | 14%         |
| MARSH IV                | 1         | 4%          |
| Total                   | 28        | 100%        |



**Diagramme 6 : Répartition histologique chez les patients de la série étudiée**

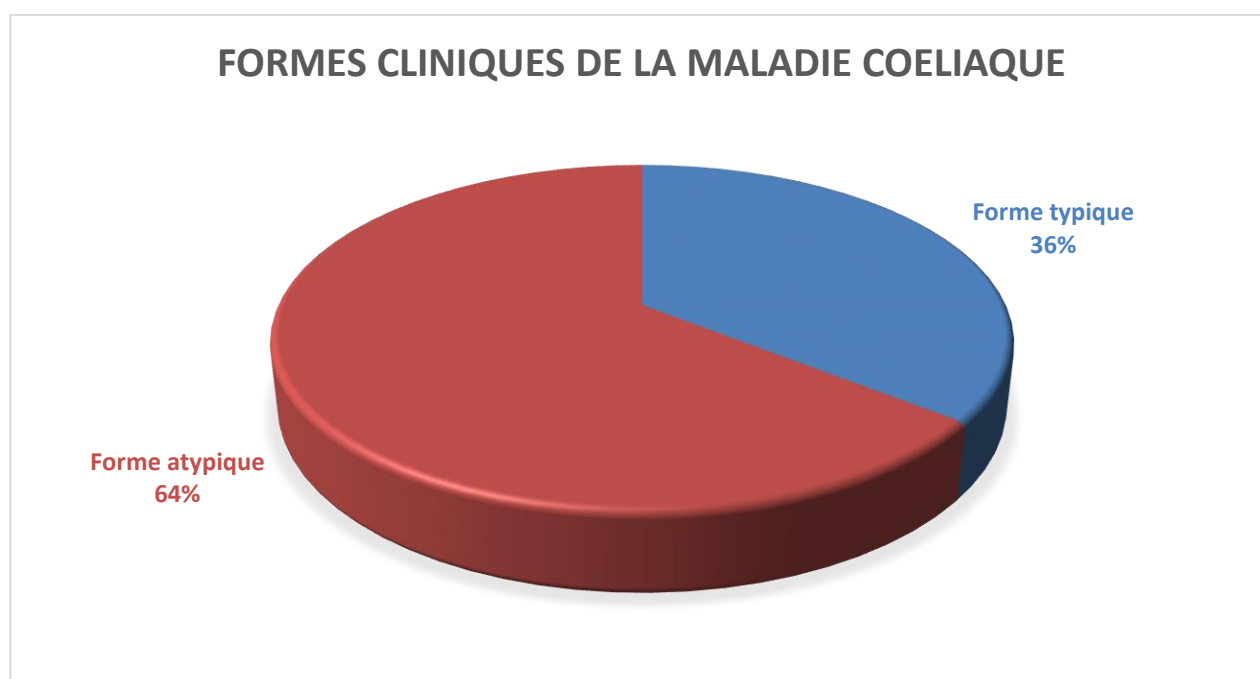
#### Commentaire :

- La majorité des patients : 23 cas, soit 82% ayant présentée une atrophie villositaire stade IIIB de la classification MARSH modifiée.
- Le reste des patients dont 4 cas, soit 14% ont présenté une atrophie villositaire stade IIIC.
- Un seul patient, soit 4 % a présenté une atrophie villositaire sévère stade 4 de la classification de MARSH modifiée.

## 14 Répartition des patients selon les formes cliniques :

**Tableau VIII:** Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon les formes cliniques

| Forme     | Effectif | Pourcentage % |
|-----------|----------|---------------|
| Classique | 10       | 35,7%         |
| Atypique  | 18       | 64,3%         |
| Total     | 28       | 100%          |



**Diagramme 7 :** Répartition des formes cliniques retrouvées dans série étudiée

### Commentaire :

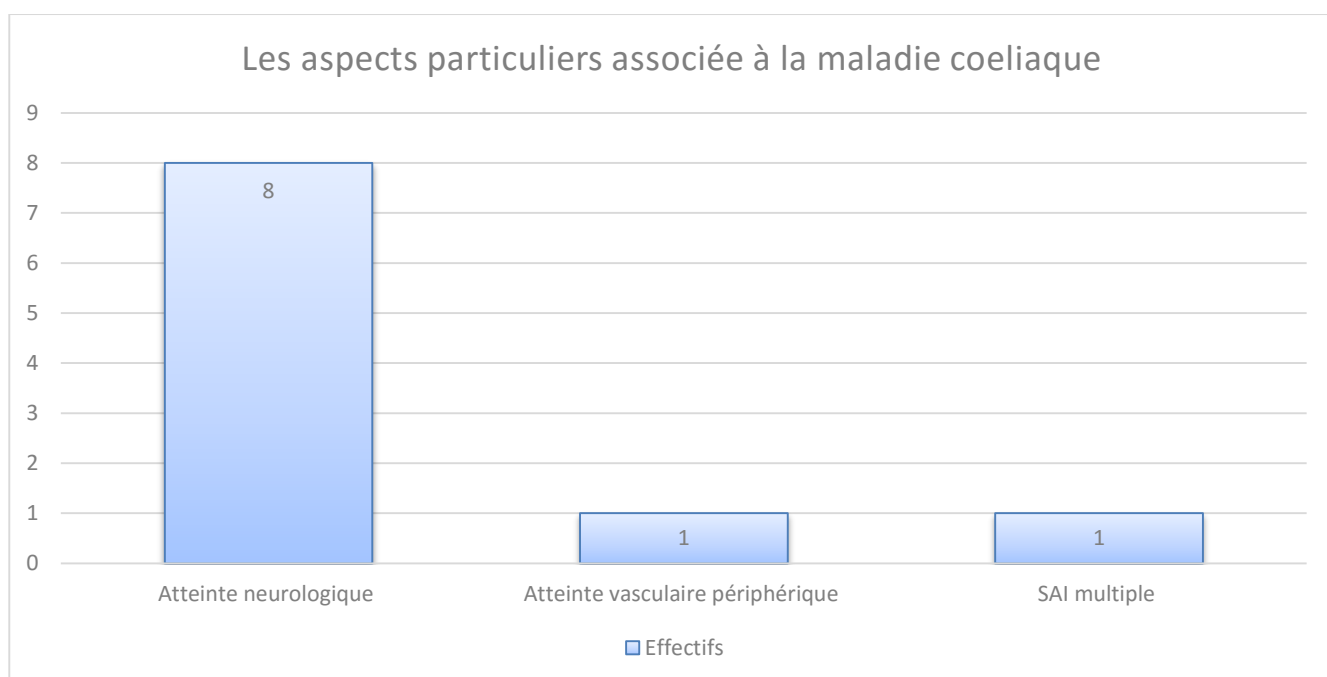
Au total deux tableaux cliniques ont été individualisés : classique et atypique.

- La forme classique est caractérisée par : les signes digestifs, retrouvée chez 10 patients, soit 35,7 %.
- La forme non classique ou dite atypique : retrouvée chez 18 patients, soit 64,3% dominée essentiellement par les signes extradiagnostifs, en rapport ou non avec une maladie auto-immune associée.

## 15 Aspects particuliers de la maladie cœliaque :

**Tableau IX :** Répartition des patients atteints des formes particulière de la maladie cœliaque

| Formes particulière                    | Effectifs | Pourcentage % |
|--|-----------|---------------|
| Atteinte neuro-vasculaire              | 08        | 28,6          |
| Atteinte vasculaire périphérique (TVP) | 01        | 3,6           |
| SAI multiple                           | 01        | 3,6           |
| Total                                  | 10        | 35,8          |



**Diagramme 8 : Répartition des aspects particuliers associés à la maladie cœliaque**

### Commentaire :

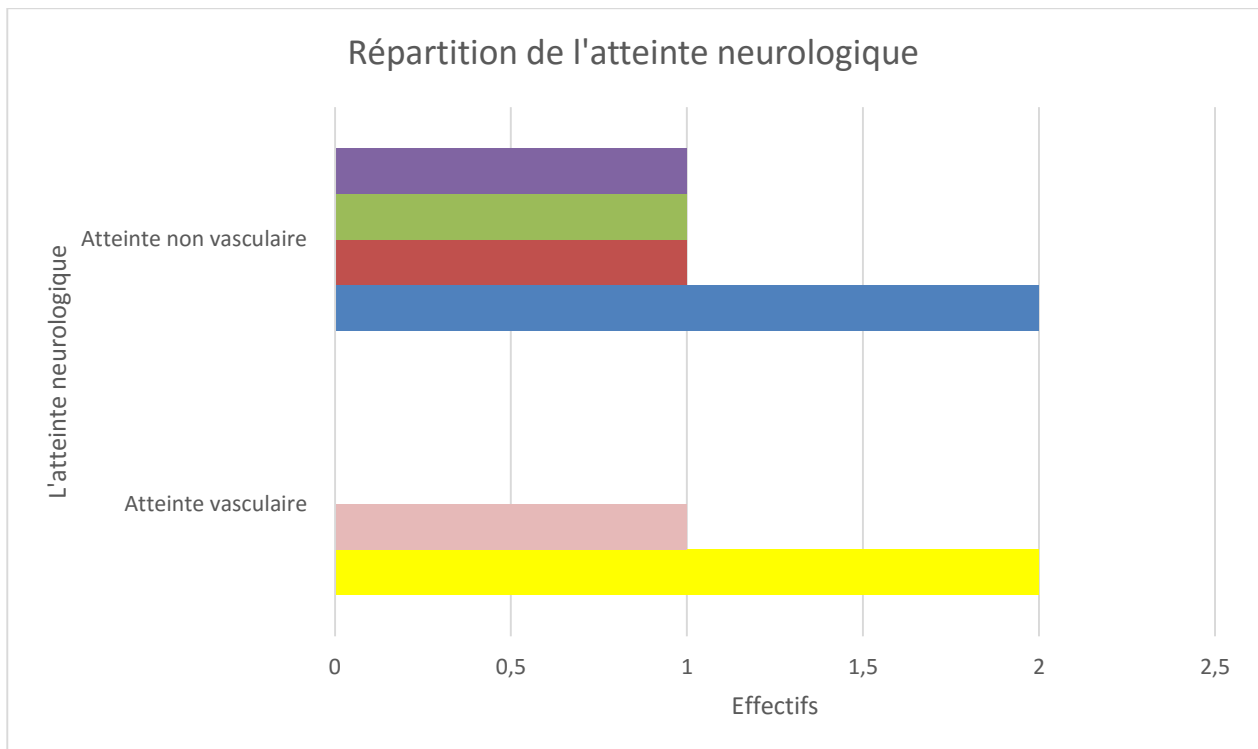
La forme particulière : présente chez 10 cas, soit 35,8 % :

- Atteinte neuro-vasculaire : En tête de liste avec 08 cas, soit 28,6 %.
- Atteinte vasculaire périphérique (Thrombose veineuse profonde) : un seul cas, soit 3,6 % a été notée chez une patiente âgée de 29 ans, il s'agissait d'une thrombose veineuse superficielle du membre inférieur gauche qui est devenue chronique vu que le régime sans gluten n'était pas respecté.
- SAI multiple : un seul cas, soit 3,6 % a été noté chez une patiente âgée de 33 ans, il s'agissait d'une triple association exceptionnelle d'une maladie de Biermer, un lupus érythémateux systémique et maladie cœliaque, tous étaient méconnus et diagnostiqués devant l'altération de l'état générale de la patiente.

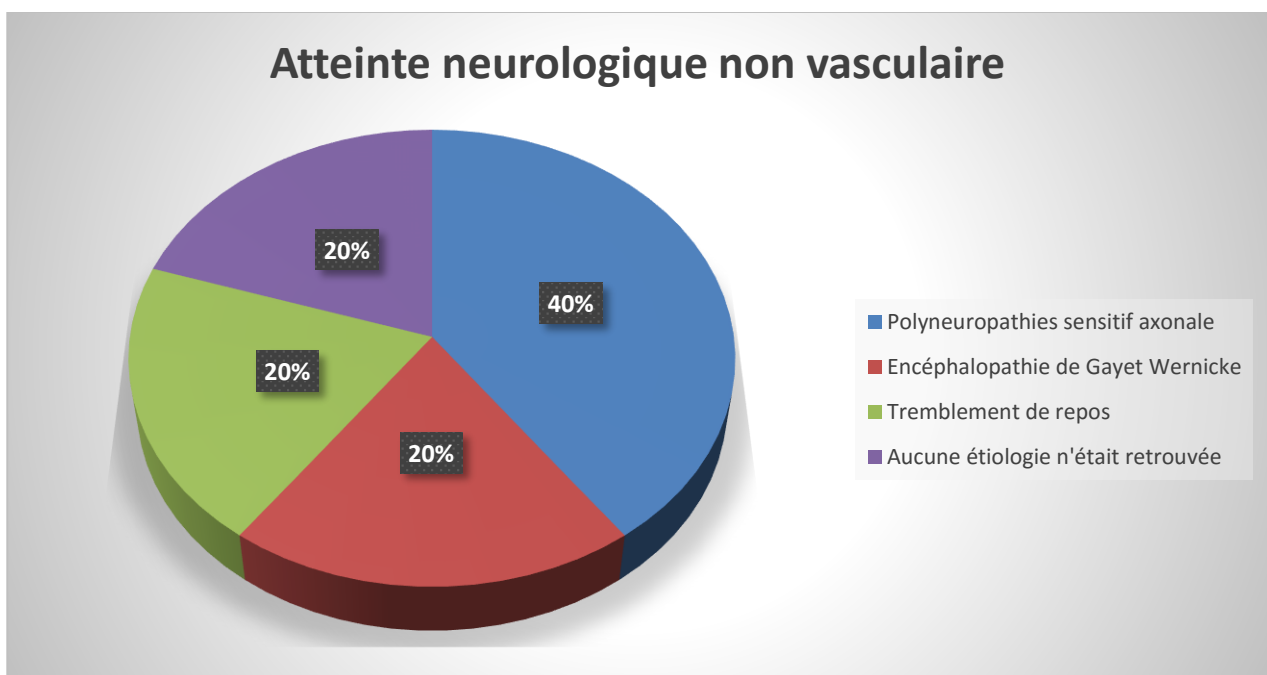
### 15.1 Répartition des patients selon les étiologies de l'atteinte neurologique :

**Tableau X :** Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon l'enquête étiologique de l'atteinte neurologique

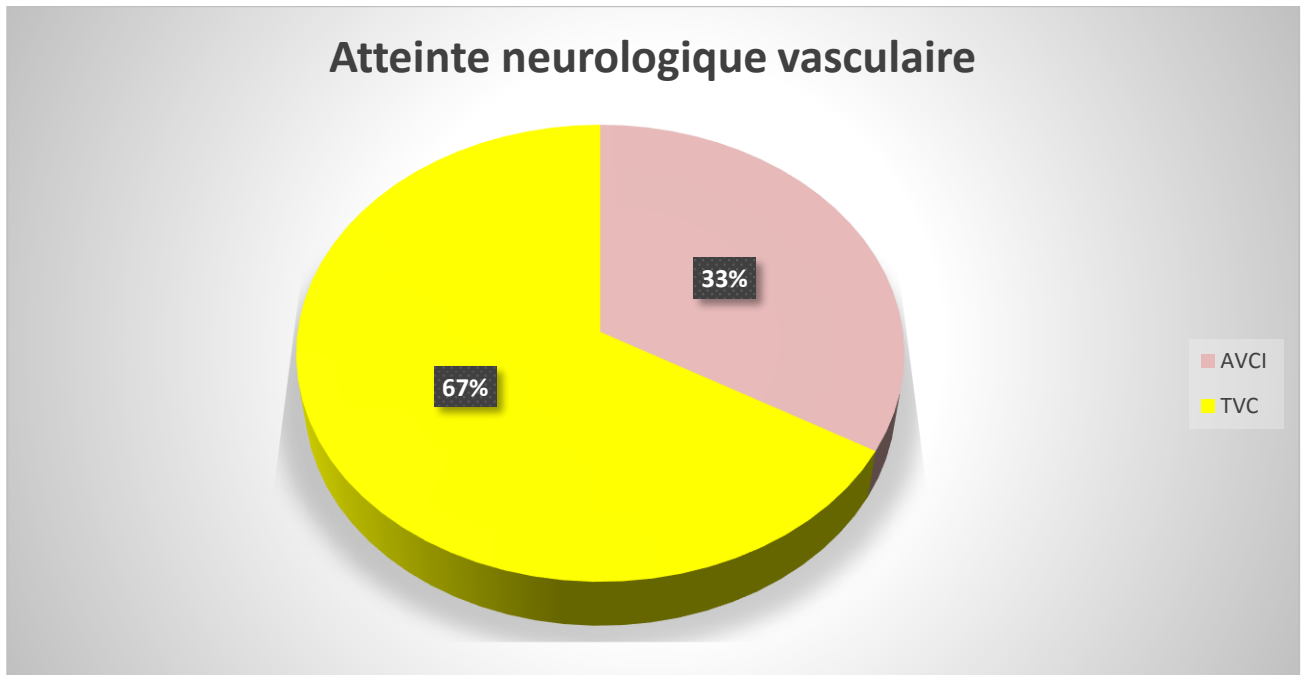
| Atteinte neurologique   |                                    | Effectifs | Pourcentage % |
|-------------------------|------------------------------------|-----------|---------------|
| Atteinte vasculaire     | TVC                                | 02        | 7,2           |
|                         | AVCI                               | 01        | 3,6           |
| Atteinte non-vasculaire | Polyneuropathie sensitif axonale   | 02        | 7,2           |
|                         | Encéphalopathie de Gayet Wernicke  | 01        | 3,6           |
|                         | Tremblement de repos               | 01        | 3,6           |
|                         | Aucune étiologie n'était retrouvée | 01        | 3,6           |
|                         | Total                              | 08        | 28,6          |



**Diagramme 9 : Répartition de L'atteinte neurologique regroupée dans notre série**



**Diagramme 10 : Répartition de l'atteinte neurologique non vasculaire**



**Diagramme 11 : Répartition de l'atteinte neurologique vasculaire**

**Commentaire :**

- Atteinte neurologique : 08 cas ont été identifiés (28,6 % des cas).
- Age moyen : 37.14 ans (Extrêmes : 27 - 48ans) ; Sexe ratio : 3 (06F/02H).

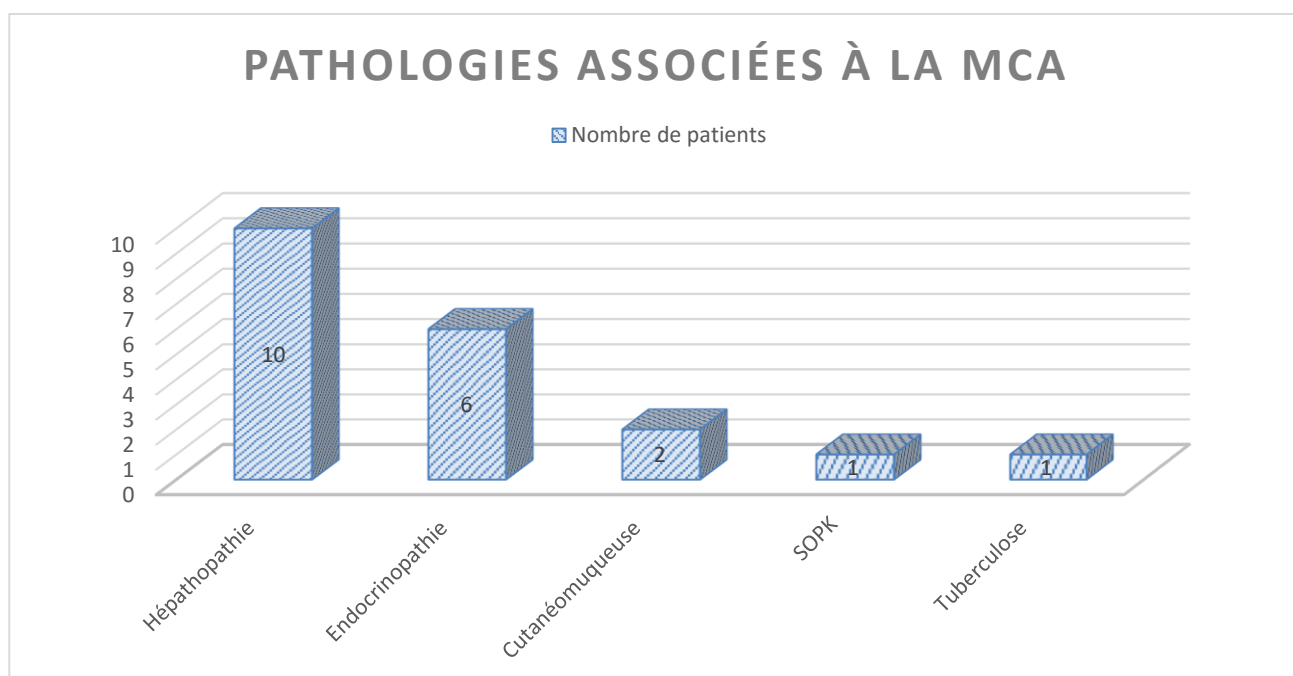
L'enquête étiologique pour l'atteinte neurologique retrouve :

- Thrombose veineuse cérébrale : dans 02 cas soit 7,2%. (Céphalées, convulsions)
- Accident vasculaire cérébral ischémique : dans un cas, soit 3,6%. (Hémiplégie)
- Encéphalopathie de Gayet Wernicke : avec déficit en vitamine B1 et B6 dans un cas, soit 3,6%. (Trouble de l'oculomotricité, insomnie)
- Polyneuropathie sensitif axonale : chez 02 patients, soit 7,2%. (Paresthésie, douleur neurologique du membre inférieur)
- Tremblement de repos : dans un cas, soit 3,8% probablement carenciel.
- Aucune étiologie : n'était retrouvée chez une patiente, soit 3,6 %. (Céphalée isolée)

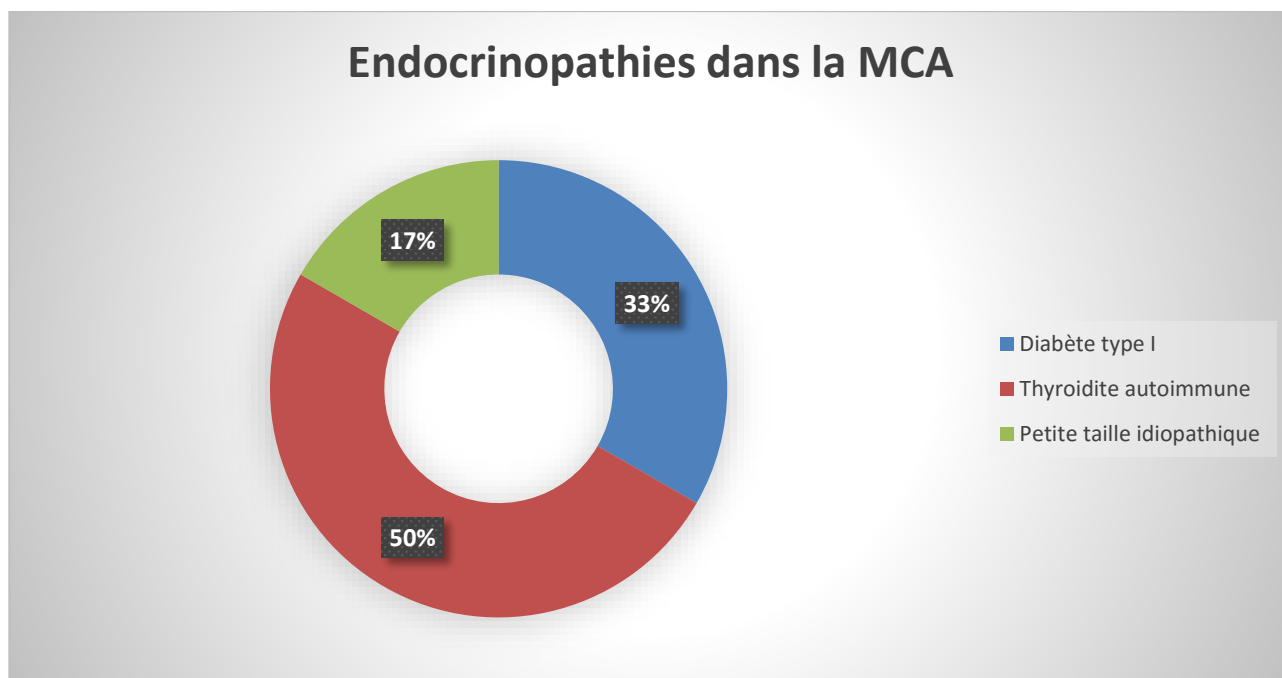
## 16 Répartition des patients selon les pathologies associées :

**Tableau XI:** Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon les pathologies associées

| Pathologie associée                 | Effectifs | Pourcentage % |
|-------------------------------------|-----------|---------------|
| Hépatopathies                       | 10        | 36%           |
| Endocrinopathies                    | 6         | 21%           |
| Cutanéo-muqueuses                   | 2         | 7%            |
| SOPK                                | 1         | 4%            |
| Tuberculose péritonéo-ganglionnaire | 1         | 4%            |



**Diagramme 12 :** Répartition des pathologies associées à la MCA



**Diagramme 13 : Répartition des endocrinopathies rencontrées dans la série étudiée**

**Commentaire :**

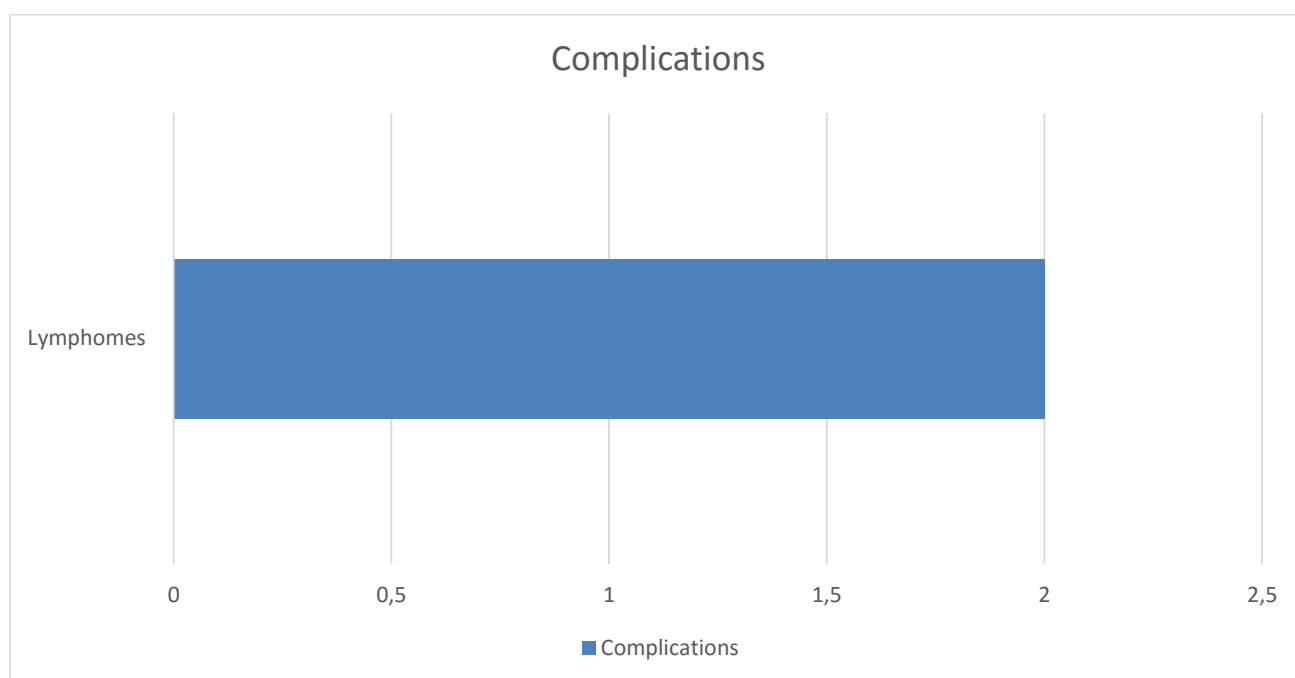
Les pathologies associées : présente chez 20 cas, soit 71 % :

- Hépatopathies : viennent en tête de la liste 10 cas, soit 36 % ; elles sont essentiellement représentées par une hypertransaminasémie inexplicée.
- Endocrinopathies :
  - Diabète type 1 : été constaté chez 02 patientes, soit 7 %.
  - Thyroïdite auto-immune : était présente chez 03 patientes, soit 11 %.
  - Petite taille idiopathique : qui était enregistrée chez 01 patiente, soit 4 %.
- Atteinte cutanéomuqueuse : elle était présente chez 02 patients, soit 7 %, présentée principalement par un psoriasis vulgaire ou en plaque.
- SOPK : présent chez 01 cas, soit 4 %.
- Tuberculose péritonéoganglionnaire : présente chez 01 cas, soit 4 %.

## 17 Répartition des complications dégénératives de la maladie cœliaque :

**Tableau XII** : Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon l'apparition d'une complication dégénérative

| Complications                             | Effectifs | Pourcentage % |
|---|-----------|---------------|
| LMNH de l'intestin grêle                  | 02        | 7,1           |
| Cancer œsophagien : carcinome épidermoïde | 00        | 00            |
| Adénocarcinome gastrique                  | 00        | 00            |
| Sprue réfractaire clonale                 | 00        | 00            |
| Total                                     | 02        | 7,1           |



**Diagramme 14** : Répartition des complications dans la série étudiée

### Commentaire :

- Dans notre étude, on a retrouvé une seule complication dégénérative de la maladie cœliaque représentée par :  
Lymphome non-hodgkinien de l'intestin grêle (LMNH) : trouvé dans 02 cas, soit 7,1%.

## 18 Répartition des patients selon le traitement :

Tableau XIII : Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon le traitement

| Traitement         | Effectifs | Pourcentage % |
|--------------------|-----------|---------------|
| Régime sans gluten | 28        | 100           |
| Total              | 28        | 100           |

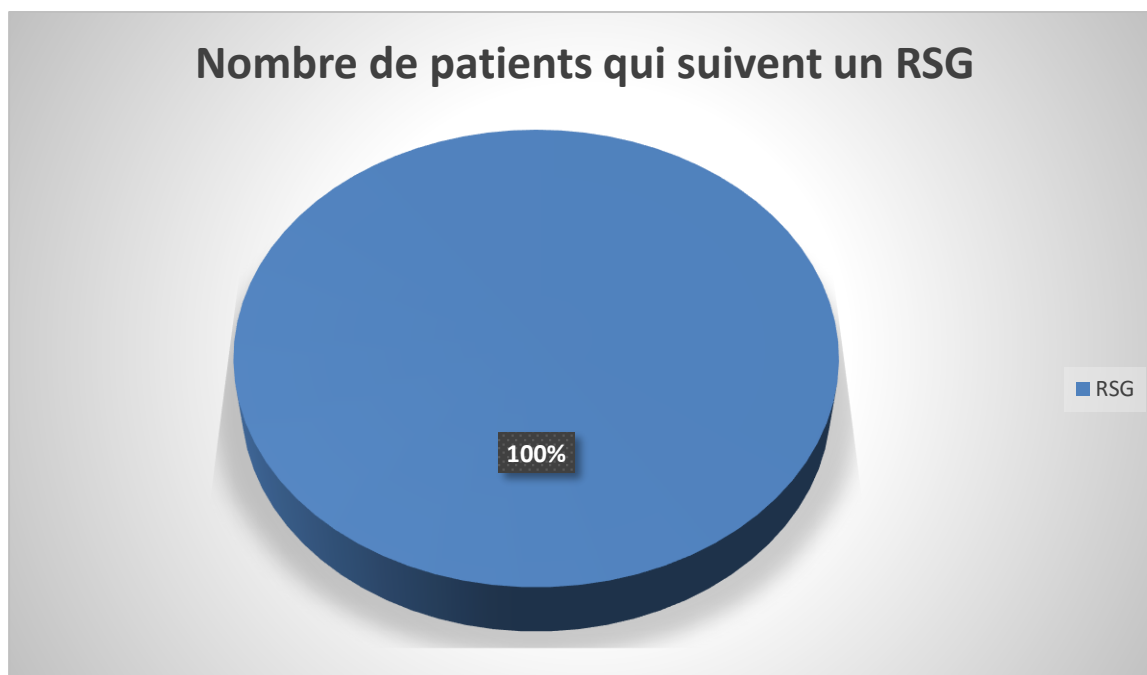


Diagramme 15 : Répartition des patients qui suivent un RSG

### Commentaire :

- Tous nos patients, 28 cas, soit 100% ont été mis sous régime sans gluten.
- Le régime sans gluten est institué chez tous les patients dont le diagnostic est certain. Une feuille de régime est donnée au patient avec des explications détaillées.

## 19 Répartition des patients selon l'observance du traitement :

Tableau XIV: Répartition des patients atteints de la maladie cœliaque selon l'observance de leur traitement

| Observance    | Bonne | Moyenne | Mauvaise |
|---------------|-------|---------|----------|
| Effectifs     | 14    | 11      | 03       |
| Pourcentage % | 50%   | 39%     | 11%      |

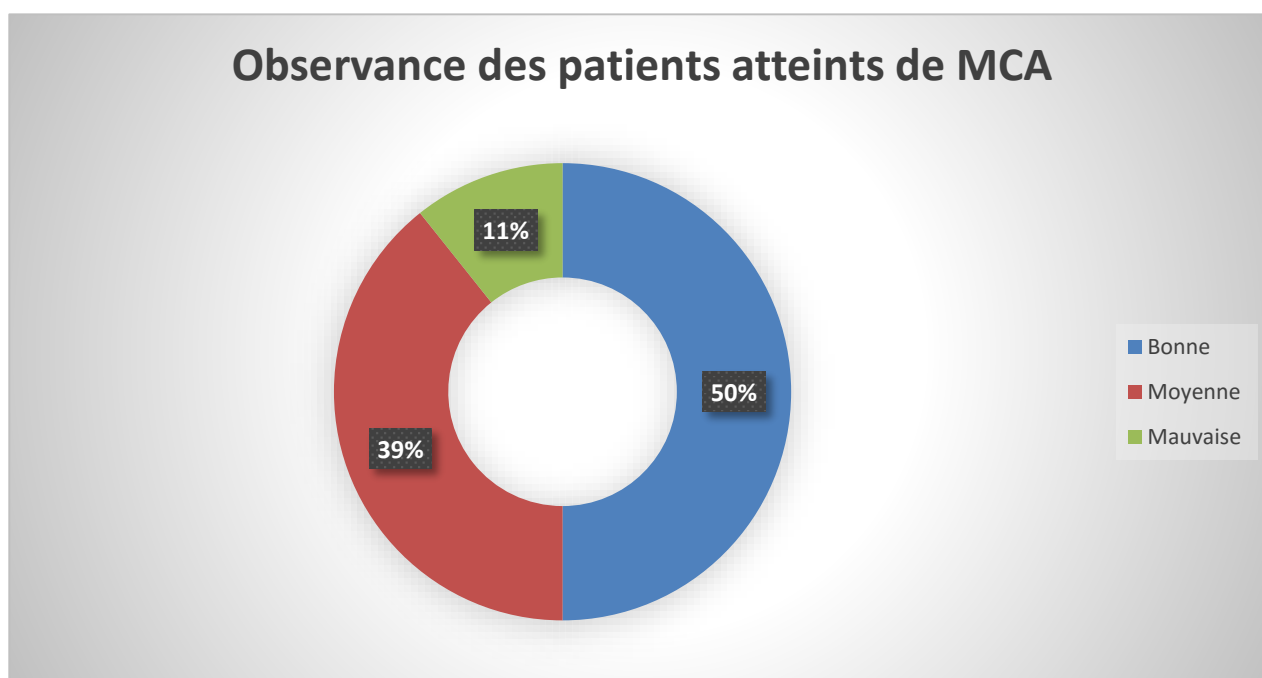


Diagramme 16 : Répartition de l'observance des patients dans la série étudiée

### Commentaire :

Dans notre étude, on note que :

- ½ des patients ont une bonne observance.
- 11 patients, soit 39 % ont une moyenne observance.
- 03 patients, soit 11% ont une mauvaise observance

## 20 Répartition de l'évolution à court terme des patients dans la série étudiée

Tableau XV : Répartition de l'évolution à court terme des patients dans la série étudiée

| Evolution     | Bonne | Fruste |
|---------------|-------|--------|
| Effectifs     | 24    | 4      |
| Pourcentage % | 85,7% | 14,3%  |

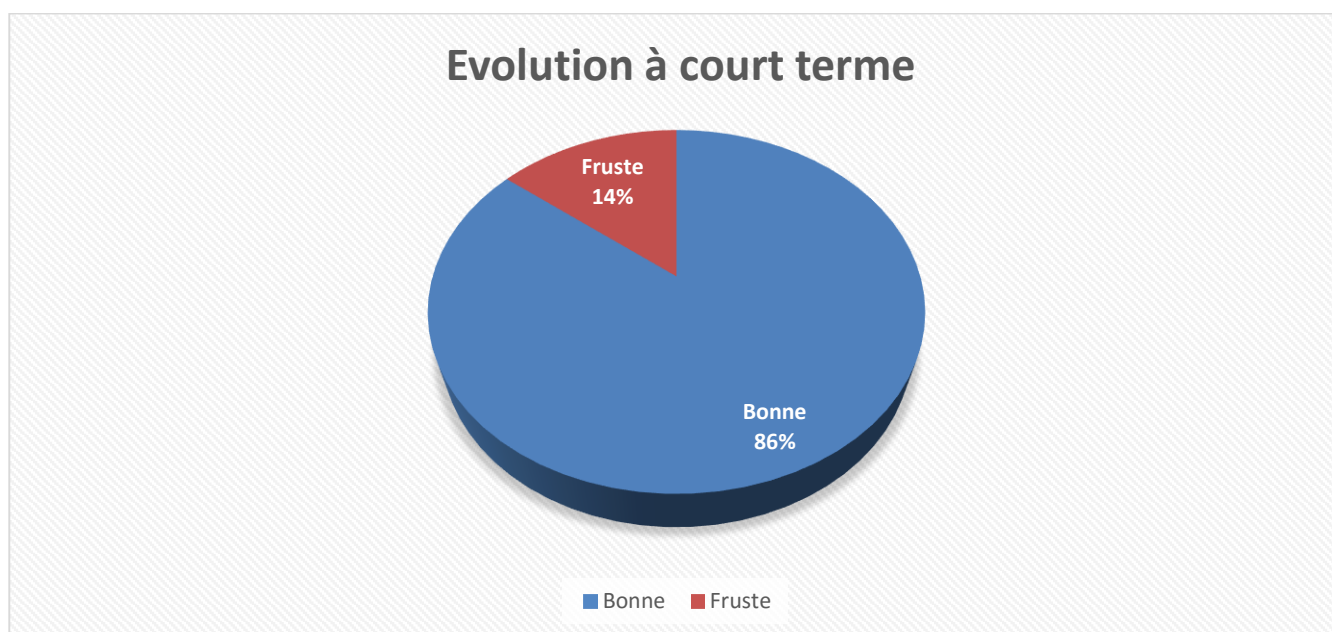


Diagramme 20 : Répartition de l'évolution à court terme dans la série étudiée

### Commentaire :

Dans notre étude, on note que :

- 24 patients soit 86% ont mené une bonne évolution
- 04 patients soit 14% avait une évolution fruste

## 21 Discussion :

Nous avons rapporté dans cette étude 28 cas présentant une maladie cœliaque chez l'adulte sur une période de 06 ans ; il s'agit d'une étude observationnelle, unicentrique, rétrospective sur dossier de malades hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat anciennement l'EPH de Laghouat. La prévalence hospitalière de la maladie était de 1% dans notre étude. D'une manière générale la prévalence de cette affection est globalement faible dans les différentes séries publiées. Elle était en Afrique du Nord estimée à environ 1/200 à 1/100 [23]. Des études séroépidémiologiques récentes font état d'une prévalence identique

en Europe et aux États-Unis[23]. Ce qui concorde parfaitement avec notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 32,33 ans, extrêmes [17-57]. Elle était majoritairement retrouvée avant l'âge de 45 ans. Cette constatation est identique à celle retrouvée dans l'étude transversale observationnelle et prospective de la maladie cœliaque chez l'adulte dans le service de gastroentérologie du CHU de Bab- El-oued en 2015, avec un âge moyen de 31,64 ans et des extrêmes allant de 17 à 72 ans, avec un pic de fréquence entre 25 et 40 ans [24]. La maladie cœliaque est donc une maladie de l'adulte jeune avant 45 ans. Nous avons noté une nette prédominance féminine dans notre étude avec un sex-ratio (01H/06F) estimée à 0,16. Ce qui rejoint les résultats de Boutaleb et al du CHU de Bab- El-oued en 2015 qui a retrouvé une nette prédominance féminine avec un sex-ratio est de 0,28[24]. Les manifestations révélatrices de la maladie cœliaque dans notre étude sont très variées, elles peuvent être digestives, extra digestives ou associées. On a donc le syndrome de l'intestin irritable majoritairement retrouvé dans 46,4% (n=13), l'altération de l'état général dans 42,9 % (n=12), l'anémie chronique dans 39,3% (n=11), la diarrhée chronique dans 21,4% (n=6), les atteintes neurologiques étaient révélatrices de la maladie cœliaque dans 04 cas (14,3%), isolées dans les deux premiers cas (1<sup>er</sup> cas : Céphalée, 2<sup>ème</sup> cas : crise convulsive) et associées à des manifestations digestives dans 02 cas (1<sup>er</sup> cas : tremblement de repos, 2<sup>ème</sup> cas hémiparésie). La thrombose veineuse profonde du membre inférieur était présente dans 3,6% des cas (n=01) avec cliniquement un tableau d'un membre inférieur douloureux, chaud et tuméfié. La seule complication dégénérative révélatrice de la maladie cœliaque dans notre étude était LMNH à cellules T dans 3,6% (n=01), témoignant du retard diagnostique. Cette variation concorde parfaitement avec les données de la littérature. Selon G. Malamut et al, en 2011, la MCA est une maladie extrêmement protéiforme, le diagnostic peut être évoqué devant une augmentation des transaminases, une hépatopathie sévère inexplicée, une anémie isolée, ou encore des troubles fonctionnels intestinaux. Ils ont constatées aussi que des manifestations extradigestives sont également fréquemment révélatrices de la maladie, il s'agit, parfois de troubles neurologiques isolés constituant un véritable défi diagnostique (épilepsie, neuropathie périphérique d'origine carencielle, migraine ou ataxie) [23]. Concernant le diagnostic positif, un dosage des AC a été demandé chez tous nos patients. Il était positif chez 100% des cas. AC anti-transglutaminase II, positif dans plus de 2/3 des patients, soit 68% (n= 19). AC anti-endomysium et AC anti-gliadine désaminée ont été retrouvés respectivement chez environ 30% et 20% des cas, demandés chez les patients ayant un déficit en IgA. Ceci n'a pas été constaté dans l'étude de Boutaleb et al réalisée à Bab El oued en 2015 qui retrouve des AC anti-gliadine désaminés majoritaires dans ¾ des cas [24]. Cette discordance pourrait être expliquée par l'ancienneté de l'étude ayant débuté en 2009. En effet, Husby S, et al dans European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease en 2012, ont publié que les anticorps anti-gliadine, de type IgA et IgG, ont été les premiers mis en évidence dans la maladie cœliaque et largement utilisés pour son diagnostic. Néanmoins, en raison de leur manque de sensibilité et de spécificité, ils ne sont plus recommandés ni remboursés. La recherche d'IgA anti-endomysium (anti-EMA) a une excellente sensibilité et spécificité mais nécessite des techniques d'immunofluorescence indirecte, plus coûteuses. Les anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti- TG2), détectés facilement par une technique ELISA, ont une excellente sensibilité (85 à 98 %) et spécificité (94 à 98 %). Les recommandations actuelles préconisent en première intention le dosage des anticorps IgA anti-TGII en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. La recherche des IgA anti-EMA est préconisée en deuxième intention [25]. Ce qui rejoint les résultats de notre étude et reconforte nos pratiques. Tous nos patients, soit 100% des cas (n=28) ont bénéficié d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec étude anatomo-pathologique. La progression de l'endoscope a été faite jusqu'au deuxième duodénum, au moins 04 fragments biopsiques ont été réalisés à des sites différents du deuxième duodénum et du bulbe ; la fixation se fait au formol à 10 %. L'examen anatomopathologique était positif dans tous nos cas ; avec une prédominance du type III de la classification de Marsh retrouvée dans 96% des cas (n=27). Seuls les types II et III de Marsh

sont couramment utilisés dans les séries retrouvées[26], ce qui réconforte nos résultats. Deux tableaux cliniques ont été individualisés : classique et atypique. La forme classique, constatée chez 10 patients (35,7%), est caractérisée par : les signes digestifs. Alors que la forme non classique ou dite atypique, a été retrouvée chez 18 patients (64,3 %). Cette constatation est identique à celle retrouvée dans l'étude de Benmediouni et al, publiée en 2013, dans la revue algérienne de médecine interne où la forme classique, a été retrouvée dans près d'un tiers des cas. Quant à la forme non classique, dominée essentiellement par les signes extra intestinaux, en rapport ou non avec une maladie auto-immune associée, a été notée chez deux tiers des patients[27]. L'atteinte neurologique au cours de notre étude n'était pas rare, estimée à 29% (n=08). Les symptômes les plus fréquents sont les céphalées (03 cas) et les paresthésies (02 cas). L'enquête étiologique de cette atteinte neurologique a retrouvé que quel que soit le tableau clinique, l'étiologie est carencielle, d'où l'intérêt de poser précocement le diagnostic de MC et d'instaurer un régime afin d'éviter les complications. Les mécanismes étiopathogéniques retrouvés sont, la thrombose veineuse cérébrale dans 02 cas soit 7,2%, l'accident vasculaire cérébral ischémique dans un cas soit 3,6%, l'encéphalopathie de Gayet Wernicke avec déficit en vitamine B1 et B6 dans un cas soit 3,6 %, la polyneuropathie sensitive axonale chez 02 patients soit 7,2%, le tremblement de repos dans un cas soit 3,8% probablement carenciel, aucun mécanisme n'a été identifié chez une patiente qui présente des céphalées isolées soit 3,6 % des cas. Ce qui rejoint les résultats de Bouhnik Y. et al dans les manifestations systémiques associées à la maladie cœliaque de l'adulte, qui a estimé la prévalence de l'atteinte neurologique entre 5 à 37.5% des cas [27]. Toutefois, la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique au cours d'une MCA reste une situation rare. L'hyperhomocystéinémie, secondaire à une carence en vitamine B12 et en acide folique, est un facteur de risque connu dans la survenue des accidents ischémiques cérébraux. Plusieurs études contrôlées ont démontré un risque d'AVCI multiplié par deux lorsqu'il existe une hyperhomocystéinémie pathologique. Récemment, l'hypothèse d'une angiopathie cérébrale a été incriminée dans la genèse de certaines manifestations neurologiques de la MCA. En effet, la substance tTG présente dans le tissu cérébral du sujet sain joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité endothéliale et dans le métabolisme des cellules neuronales. Pour certains, Les anticorps IgA anti-tTG dirigés contre la transglutaminase endothéliale pourraient être responsables d'une angiopathie cérébrale auto-immune et être à l'origine de l'AVCI [27]. La survenue d'une thrombose veineuse des MI était estimée à 4% dans notre série. Par ailleurs Z. Mezalek T et al, dans sa série de 02 cas de TVP MI publiée en 2014, il a rapporté que le risque de survenue d'une thrombose veineuse était 1,5 à deux fois plus élevé que dans la population générale. Plusieurs mécanismes ont été suggérés : une malabsorption de vitamine K, qui serait responsable d'un déficit acquis en protéines C et S ; une hyperhomocystéinémie secondaire à un déficit en acide folique ou en vitamine B12 ou une thrombocytose réactionnelle à une anémie ferriprive ou asplénie[28]. L'association de la maladie cœliaque et du syndrome auto-immun multiple (SAIM), a été retrouvée dans un seul cas. Le SAIM reste une entité rare et sous diagnostiquée. Ainsi, chez les patients atteints d'une maladie cœliaque, la recherche systématique d'autres atteintes auto-immunes est indispensable. La maladie cœliaque a été associée à d'autres pathologies dans 71% des cas (n=20). L'atteinte hépatique était fréquemment retrouvée : hypertransaminasémie inexplicée dans notre étude était la seule manifestation hépatique retrouvée dans 36% (n= 10). Alors que dans l'étude de Benmediouni et al, publié en 2013, l'hypertransaminasémie inexplicée, était retrouvée que dans 10% des cas, et c'était la CBP la pathologie hépatique la plus fréquemment retrouvée dans sa série[27]. Dans la plupart des cas rapportés, le RSG était efficace sur les signes digestifs mais il n'influçait pas ou peu l'évolution de l'hépatopathie. L'association de la maladie cœliaque à la dysthyroïdie type thyroïdite auto-immune dans notre étude a été fréquemment retrouvée dans 11% des cas (n=03). Ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature. Dans l'étude américaine réalisée par Counsell, la prévalence de l'atteinte thyroïdienne auto-immune dans une population de 107 patients cœliaques, a été estimée à 14% [27], par ailleurs dans la série d'Ellul,

l'association MCA-thyroidite auto-immune a été estimée à 9,2% [27], les deux études concordent parfaitement avec nos résultats. Dans notre étude le diabète type I a été estimé à 7% (n=02), une association très bien connue dans la littérature. Dans l'étude de Collin intéressant une cohorte de 335 cas comparés à une population appariée pour le sexe et l'âge, la prévalence du diabète type I a été plus élevée chez les malades cœliaques, en effet, la prévalence du diabète type I a été estimée à 5,4% versus 1,5% dans la population générale[27]. Dans une étude tunisienne réalisée par Gueddana, l'association de diabète type I et maladie cœliaque a été retrouvée dans 2,5% des cas [27] et dans une étude maltaise réalisée par Ellul et al, cette association a été notée dans 3,8%[27]. Ces chiffres sont en parfait accord avec nos données et renforcent les résultats enregistrés dans notre étude. Concernant l'atteinte cutanéomuqueuse, le psoriasis a été retrouvé dans 02 cas, soit 07%. E. Delaporte et al en 2012 ont publié un article sur psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif, ou ils ont discuté le lien entre psoriasis et maladie cœliaque à travers les résultats d'une étude de cohorte effectuée en Suède, ayant renforcé l'idée d'un lien, en démontrant que les sujets atteints de maladie cœliaque ont un risque multiplié par 1,7 de développer un psoriasis, que ce soit avant ou après l'apparition de la maladie digestive. Inversement, les patients ayant un psoriasis ont un risque multiplié par 2 de développer une maladie cœliaque [29]. L'association de la maladie cœliaque à un syndrome des ovaires polykystique dans notre série était estimée à 4% (n=01). A notre connaissance aucun cas à ce jour n'a été publié dans la littérature concernant cette association, s'agit-il d'une association fortuite! ou existe-il un lien étiopathogénique ? L'association de la maladie cœliaque à une tuberculose péritonéo-ganglionnaire était présente chez 01 cas (4%). Par ailleurs Ludvigsson JF et al en 2007 dans l'article de maladie cœliaque et risque de tuberculose, une grande étude de cohorte décrit que l'existence d'un lien entre la tuberculose et la maladie cœliaque a été évoquée depuis plus d'un demi-siècle et l'analyse par le modèle de Cox a montré que la maladie cœliaque augmente le risque de tuberculose d'un facteur x 3 à x 4. D'autres auteurs font l'hypothèse que cette association est en rapport avec un déficit en vitamine D. Sur le plan pratique, il faut savoir que la maladie cœliaque peut induire une malabsorption des antituberculeux, raison pour laquelle il faut rester en alerte et envisager ce diagnostic chez les sujets ayant une tuberculose[30]. Tous nos patients, 28 cas, soit 100% ont été mis sous régime sans gluten. Une fiche de régime et une éducation thérapeutique ont été procurées à chaque patient avec des explications détaillées. L'observance du régime sans gluten chez nos patients était bonne dans la moitié des cas (n=14), elle était moyenne dans plus 1/3 des cas (n=11) et mauvaise dans 11% des cas (n=03) : compliquée par un syndrome carenciel fait d'une anémie sévère avec une hypoferritinémie nécessitant une hospitalisation pour des cures de fer injectable en IV dans le premier cas, une TVP chronique du MI nécessitant une hospitalisation pour ajustement du traitement anticoagulant dans le 2ème cas et une encéphalopathie de Gayet Wernicke avec déficit en vitamine B1 et B6 a été retrouvée nécessitant une hospitalisation et prise en charge en urgence dans le 3ème cas. Les 03 patientes ont bénéficié au niveau du service de médecine interne de Laghouat d'une éducation thérapeutique et nutritionnelle pour assurer l'observance et éviter les récurrences. Nos résultats restent meilleurs par rapport à la dernière étude menée dans la ville de Tébessa sur l'observance du régime sans gluten et ses conséquences sur l'état nutritionnel et la santé chez 100 malades cœliaques en 2014, où seulement 19% des cas étaient jugés comme des bons observateurs. Ce constat déclaratif a été confirmé par la présence de nombreux symptômes cliniques, ainsi que par le fait que 64% des patients présentent une anémie contre 39% dans notre série[31]. Pour les complications dégénératives de la maladie cœliaque, deux cas de LMNH ont été recensés dans notre série. Le premier était le lymphome T intestinal révélateur de la maladie témoignant du retard diagnostique. Le deuxième cas était diagnostiqué dans le cadre d'un tableau sub-occlusif chez un patient connu comme cœliaque avec une tuberculose jéjunale. J. Cosnes et al, dans l'article des complications de la maladie cœliaque publiée en 2011, décrit que le risque relatif de lymphome dans la population cœliaque est augmentée de trois à 80 selon les études. Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal (enteropathy-associated T cell

lymphoma [EATL]), qui est une complication très particulière. Le risque individuel d'EATL est de l'ordre de 1/1000, et l'incidence annuelle de 1/10 000[30]. Par ailleurs, S. Lepers et al, en 2004 ont publié dans la revue française de médecine interne qu'il s'agit dans 90% des cas d'un lymphome de type T dérivant des lymphocytes intraépithéliaux, ce qui concorde avec nos résultats. La localisation préférentielle de ces lymphomes est l'intestin grêle proximal au niveau du jéjunum et de la première anse iléale, et c'est le cas de nos deux patients. Lorsque le lymphome est révélateur de la MC, les tableaux cliniques retrouvés sont : l'occlusion, la perforation intestinale ou la découverte d'une masse abdominale, comme constaté chez notre patiente, dont le lymphome a révélé sa maladie cœliaque[16]. L'évolution était bonne chez 24 patients soit 86% des cas avec amélioration de l'état général, correction du syndrome carenciel et régression de la majorité des pathologies associées. Malgré une éducation thérapeutique et nutritionnelle au moment du diagnostic, 04 cas soit 14% ont présenté une évolution défavorable faite d'une anémie chronique sévère ferriprive corrigée après administration du fer injectable en IV dans un cas, une TVP chronique du membre inférieur mise sous traitement anticoagulant, une encéphalopathie de Gayet et Wernicke chez une patiente jugulée après hospitalisation en réanimation et une dégénérescence type LMNH chez un seul patient hospitalisé à l'heure actuelle au service de chirurgie.

# **Conclusion**

La maladie cœliaque, appelée aussi sprue cœliaque est une maladie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés.

C'est une maladie protéiforme dont les manifestations cliniques sont très variées.

Il s'agit d'un problème de santé public en expansion, la maladie cœliaque entraîne une morbi-mortalité non négligeable et perturbe la qualité de vie des malades.

A l'heure actuelle, la maladie cœliaque ne semble pas avoir encore livré tous ses secrets.

Sa prévalence hospitalière dans notre service de médecine interne était de 01 %. Elle est considérablement sous diagnostiquée que ce soit dans les pays développés ou en voie de développement.

Il est complexe d'établir de façon précise le nombre de personnes souffrant de maladie cœliaque car 70 à 80% des cas échappent encore au diagnostic.

Le concept du modèle de l'iceberg a ainsi été développé pour décrire ce problème de santé publique.

Il existe une nette prédominance féminine de la maladie cœliaque avec un sex-ratio estimé à 0,16 dans notre étude, en particulier chez l'adulte jeune avant l'âge de 45 ans.

Les manifestations révélatrices de la maladie cœliaque sont très variées, elles peuvent être digestives, extra digestives ou associées.

Deux tableaux cliniques ont été individualisés : classique caractérisée par les signes digestifs ou non classique dite atypique, et plus fréquente qui constitue un véritable défi diagnostique.

Concernant le diagnostic positif, le dosage des anticorps IgA anti-TGII est préconisé en première intention en raison de sa facilité, sa fiabilité et son coût modéré. L'endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) doit être réalisée avec des biopsies et une étude anatomopathologique afin de compléter ce diagnostic.

De nos jours, le seul traitement médical de la maladie cœliaque est le régime sans gluten avec toutes ses dimensions.

L'éducation thérapeutique et nutritionnelle du patient est une pratique courante durant son séjour au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat. Ceci permettra d'assurer l'observance et d'éviter les récurrences et les complications engageant le pronostic vital.

# **Bibliographie**

- [1] B. Akila. La maladie cœliaque, université Abou Baker Belkaid faculté de médecine de Tlemcen ; 2017.
- [2] A. Bousquet, la maladie cœliaque, du diagnostic a sa prise en charge : un nouvel espoir thérapeutique ? ; 2015.
- [3] A. F. Boutaleb. Maladie cœliaque de l'adulte formes atypiques et extra-intestinales, université Benyoucef Benkhada faculté de médecine d'Alger ; 2015.
- [4] A. Pointcheval. Maladie de cœliaque : de la clinique à la prise en charge à l'officine, université d'Aix-Marseille faculté de Pharmacie ; 2019.
- [5] M. Abouelaraïs. La maladie coeliaque de l'adulte : a propos de 47 cas, université Cady Ayad faculté de médecine de Marrekach ; 2009.
- [6] A. Pointcheval. Maladie de cœliaque : de la clinique à la prise en charge à l'officine, université d'Aix-Marseille faculté de Pharmacie ; 2019.
- [7] B. Akila. La maladie cœliaque, université Abou Baker Belkaid faculté de médecine de Tlemcen ; 2017.
- [8] B. Akila. La maladie cœliaque, université Abou Baker Belkaid faculté de médecine de Tlemcen ; 2017.
- [9] A. Pointcheval. Maladie de cœliaque : de la clinique à la prise en charge à l'officine, université d'Aix-Marseille faculté de Pharmacie ; 2019.
- [10] Julio C, et al. Maladie cœliaque, World Gastroenterology Organisation ; 2016.
- [11] A. F. Boutaleb. Maladie cœliaque de l'adulte formes atypiques et extra-intestinales, université Benyoucef Benkhada faculté de médecine d'Alger ; 2015.
- [12] A. Bousquet, la maladie cœliaque, du diagnostic a sa prise en charge : un nouvel espoir thérapeutique ? ; 2015.
- [13] B. Akila. La maladie cœliaque, université Abou Baker Belkaid faculté de médecine de Tlemcen ; 2017.
- [14] A. F. Boutaleb. Maladie cœliaque de l'adulte formes atypiques et extra-intestinales, université Benyoucef Benkhada faculté de médecine d'Alger ; 2015.
- [15] M. Abouelaraïs. La maladie coeliaque de l'adulte : a propos de 47 cas, université Cady Ayad faculté de médecine de Marrekach ; 2009.
- [16] S. Lepers et al. La maladie cœliaque de l'adulte : aspects nouveaux, *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 1, p. 22- 34, janv. 2004.
- [17] Greenson, J. K. (2015). The biopsy pathology of non-coeliac enteropathy. *Histopathology*, 66(1), 29–36. doi:10.1111/his.12522
- [18] B. Akila. La maladie cœliaque, université Abou Baker Belkaid faculté de médecine de Tlemcen ; 2017.
- [19] M. Abouelaraïs. La maladie coeliaque de l'adulte : a propos de 47 cas, université Cady Ayad faculté de médecine de Marrekach ; 2009.
- [20] A. Bousquet, la maladie cœliaque, du diagnostic a sa prise en charge : un nouvel espoir thérapeutique ? ; 2015.
- [21] Hallert C et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:933-8.
- [22] A. Pointcheval. Maladie de cœliaque : de la clinique à la prise en charge à l'officine, université d'Aix-Marseille faculté de Pharmacie ; 2019.
- [23] G. Malamut et C. Cellier. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte, *Pathol. Biol.*, vol. 61, n° 3, p. e47- e51, juin 2013.
- [24] A. F. Boutaleb. Maladie cœliaque de l'adulte formes atypiques et extra-intestinales, université Benyoucef Benkhada faculté de médecine d'Alger ; 2015.
- [25] Husby S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54:136-60.
- [26] V. Verkarre et N. Brousse. Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque, *Pathol. Biol.*, vol. 61, n° 2, p. e13- e19, avr. 2013.

- [27] Benmediouni et al. Les aspects particuliers de la maladie cœliaque de l'adulte : a propos de 80 cas. *Revus Algérienne de Médecine interne*, 2013 ; 66 (2) : 20-28.
- [28] Z. Tazi Mezalek, et al. Thromboses veineuses révélant une maladie cœliaque. À propos de 3 cas, *J. Mal. Vasc.*, vol. 39, n° 5, p. 350, oct. 2014.
- [29] E. Delaporte. Psoriasis et maladies inflammatoires du tube digestif, *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 139, p. S46- S52, avr. 2012.
- [30] Ludvigsson JF, et al. Maladie cœliaque et risque de tuberculose : une grande étude de cohorte ; 62(1) : 23-8 ; 2007.
- [31] F. Boukezoula et al. Observance du régime sans gluten et ses conséquences sur l'état nutritionnel et la santé chez 100 malades cœliaques à Tébessa, Algérie, *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 8, n° 4, p. 440- 444, sept. 2014.

## **Les annexes**

## Annexe 1 : Classification de Marsh

| Marsh Type | Forme histologique | Lymphocytes intra-épithéliaux par 100 entérocytes | Cryptes     | Villosités        |
|------------|--------------------|---|-------------|-------------------|
| 0          | Préinfiltratif     | <30   | Normales    | Normales          |
| 1          | Infiltratif        | >30   | Normales    | Normales          |
| 2          | Hyperplasique      | >30   | Hyperplasie | Normales          |
| 3a         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie légère   |
| 3b         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie modérée  |
| 3c         | Destructif         | >30   | Hyperplasie | Atrophie complète |
| 4          | Hypoplasique       | >30   | Hyperplasie | Atrophie complète |

## Annexe 2 : Régime sans gluten

| Aliments        | Autorisés   | Interdits   |
|-----------------|---|---|
| Laits           | -Entier, demi-écrémé, écrémé,<br>-Liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT<br>-Lait de chèvre et brebis<br>-Lait fermenté nature | -Laits parfumés*  |
| Dérivés du lait | -Yaourts, suisses, fromages blancs naturels et aromatisés.<br>-Fromages : pâte molle, pâte cuite, Fermentés   | -Yaourts aux fruits*<br>-Fromage à tartiner*<br>-Fromage à moisissures*<br>-Fromages panés<br>-Desserts frais lactés*<br>-Desserts lactés à base de céréales et de muesli |
| Viandes         | -Fraîches<br>- Surgelées au naturel<br>-Conserves au naturel  | -Cuisinées du traiteur, surgelées ou en conserve*<br>-Steak haché*<br>-Quenelles  |
|                 | -Jambon blanc, cru, bacon, jambonneau   | -Jambonneau pané*<br>-Pâtés et galantines*  |

|                              |  |   |
|------------------------------|--|---|
| Charcuteries                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>non pané. -Poitrine salée, fumée ou non</li> <li>-Lardons</li> <li>-Epaule cuite</li> <li>-Faites maison sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcutière du commerce</li> <li>-Industrielles : rillettes, confit de foie gras ou naturel</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Chorizo, cervelas ,salami*</li> <li>-Farce charcutière*</li> <li>-Boudin noir et blanc*</li> <li>-Purée et mousse de foie gras*</li> <li>-Saucisson, saucisses séchées*</li> <li>-Pâté en crouste, friand, quiche, bouchée à la reine</li> <li>-Autres charcuteries*</li> </ul>   |
| Produits de la mer           | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons frais, salés, fumés</li> <li>-Tous les poissons surgelés au naturel</li> <li>-Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc</li> <li>-Crustacés, mollusques, tous les oeufs de poisson</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons panés, fumés et panés</li> <li>- Quenelles</li> <li>-Bouchés, crêpes, quiche aux fruits de mer</li> <li>-Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)*</li> <li>-Beurre de poisson et de crustacés, tarama*</li> </ul>   |
| Œufs                         | -Tous autorisés  | -Omelette du commerce   |
| Féculeux, farineux, céréales | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide</li> <li>-Fécule de pomme de terre</li> <li>-Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz</li> <li>- Légume secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs</li> <li>-Soja et farine de soja</li> <li>-Châtaignes et leurs farines (pures)</li> <li>-Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains</li> <li>-Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison</li> <li>-Millet et dérivés : semoule</li> <li>-Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca</li> <li>-Sorgho</li> <li>-Arrow root</li> <li>-Igneame</li> <li>-Patate douce</li> <li>-Topinambour</li> <li>-Fruits à pain</li> <li>-Quinoa</li> <li>-Extrait malt</li> <li>-Amidon extrait d'une</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelées*, pommes dauphines, pommes noisettes*, frites*, ragoût et gratin de pomme de terre</li> <li>-Autres préparations à base de pomme de terre* (traiteur, surgelées ou en conserve), chips*, purée en flacons*. - Blé et ses dérivés: farine, froment, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, aux noix, au chocolat, viennois ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, triscottes, cracottes, jaccotes, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure, pain azyne</li> <li>-Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt. -Seigle et ses dérivés :</li> </ul> |

|                                   |  |  |
|-----------------------------------|--|--|
|                                   | céréale autorisé   | farine, pain, pain d'épices, crack- pain. -Avoine et ses dérivés : farine bouillie et toute autre préparation<br>Gallettes du commerce et des crêperies à base de blé, riz*, millet et sarrasin. -Céréales soufflées*.-Epeautre, Kamut, Triticale. -Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée. |
| Légumes et fruits                 | -Tous les légumes verts : frais, surgelés au naturel, en conserve au naturel   | -Légumes verts cuisinés : du traiteur, en conserve ou surgelés*<br>-Potage et soupe en sachet ou en boîte*   |
| Fruits frais<br>Fruits oléagineux | -Tous autorisés frais, en conserve, confits<br>-Noix, noisettes, cacahuètes, amandes, pistaches : frais ou grillés, nature ou nature + sel<br>-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<br>- Miel, confiture et gelées, pur fruit, pur sucre<br>- Pâtes de fruits<br>-Cacao pur | -Sucre glace*, sucre vanillé*<br>-Crème de marrons*<br>-Dragées<br>-Nougats<br>-Poudres instantanées pour petit déjeuner*<br>-Pâte d'amande*, chewinggum*<br>-Autres chocolats et friandises*  |
| Desserts                          | -Sorbets de fruits   | -Pâtes surgelées ou en boîte pour tarte<br>-Dessert glacé*<br>-Préparations industrielles en poudre pour dessert lacté* (crème, flan, entremets)<br>-Entremets en boîte*   |
| Amuse-gueule pour apéritif        | -Fruits oléagineux, olives, pistaches, amandes cacahuètes  | -Biscuits salés*<br>-Autres spécialités*<br>-Fromages fondus*  |
|                                   | -Eau du robinet<br>- Eaux minérales ou de source<br>- Jus de fruits, sodas aux   | -Bière<br>-Panaché<br>-Poudres pour boissons*  |



- Notion de fausse couche ou de mort in utérus :

- G P A C

- Notion de contraception :

**C- Pathologiques :**

**1- Médicaux :**

.....  
.....

**2- Chirurgicaux**

.....  
.....

**2- Familiaux :**

Notion de maladie cœliaque dans la famille

.....

Notion de maladie auto-immune ou inflammatoire dans la famille

.....

**4. Circonstances de découverte :**

**-Signes généraux :** Asthénie                      Perte de poids chiffrée à : ..... Anorexie : ..... Fièvre :.....

**-Signes digestifs :** Diarrhée Type : Graisseuse    Hydrique            Autre .....

Constipation                      Alternance diarrhée constipation

Ballonnement abdominal            Douleur abdominale                      Autres

.....

**-Signes nutritionnels :** Retard de croissance oui    Non

**-Manifestations extra digestifs :**

- Douleurs osseuses :    Oui                      Non
- Crises de tétanie :    Oui                      Non
- Troubles de fertilité :    Aménorrhée :                      Autres .....
- Signes de malabsorption : S. anémiques    S. œdémateux    S. hémorragiques                      Autres
- Hépatopathies : - syndrome de cytolysé inexpliqué    Oui                      Non
  - cirrhose biliaire primitive    Oui                      Non
  - Hépatopathies chroniques    Oui                      Non
- Endocrinopathies : Diabète type I    Oui                      Non
  - Thyroïdite auto-immune    Oui                      Non
- Signes cutané – muqueux : Troubles des phalanges    Dyschromie    Dermite herpétiforme                      Aphtes buccaux
- AVC :    Oui                      Non
- Thrombose veineuse :    Oui                      Non
- Pancréatite :    Oui                      Non
- Achalasie :    Oui                      Non
- Syndrome de melkerson rosenthal :                      Oui                      Non
- SAPL :    Oui                      Non
- Lupus :    Oui                      Non
- Syndrome de Gougerot Sjogren:    Oui                      Non
- Carcinome épidermoïde de l'intestin grêle :    Oui                      Non
- Lymphomes :    Oui                      Non

---

## **5. Diagnostic positif**

Biologie :.....

Sérologie : Positive    Négative

-AC antigliadine déamidée Ig A : Date..... Ig G : Date.....

- AC antiendomysium Ig A : Date.....

- AC antitransglutaminase Ig A : Date.....

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

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

## **6. Traitement :**

**RSG :**

Date de début .....

Autres mesures thérapeutiques  
.....

**Observance :** Bonne            Moyenne            Mauvaise

## **7. Evolution :**

-Avec RSG :    Amélioration :            Complication :

-Sans RSG :    Complication :

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

Reculé : Oui            Non            pendant :

## **8. Complications :**

- Lymphome : Oui            Non

- Cancer œsophagien : Carcinome épidermoïde    Oui            Non

- LMNH de l'intestin grêle : Oui            Non

- Sprue réfractaire clonale : Oui            Non

- Thrombose veineuse : Oui            Non

- AVC : Oui            Non

- Autres .....