

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté de Médecine
Département de Médecine

THESE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences médicales

PROFIL DE LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Présentée par le Dr TAGZOUT Dalila

Maitre assistante en Hépatogastroentérologie

Soutenue publiquement le 05-01-2017

Rapporteur : Pr Benfenatki Nacera

Présidente : Pr Oumnia Nadia

Membres du Jury : Pr Benserai Fatima Zohra

Pr Chibane Ahcene

Pr Benameur Mustapha



Année 2017

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE : ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. Définition	5
II. Epidémiologie	6
1. Prévalence	6
2. Incidence	7
3. Maladie coeliaque au pourtour méditerranéen	7
III. Physiopathologie	8
1. Facteurs intervenant dans la pathogénie de la maladie coeliaque	8
1.1. Composante génétique	8
1.2. Composante environnementale	9
1.3. Autres facteurs	11
2. Mécanismes physiopathologiques	12
IV. Diagnostic	13
1. Sur le plan clinique	13
1.1. Circonstances révélatrices de la maladie coeliaque	13
1.2. Formes cliniques révélatrices de la maladie coeliaque	14
1.2.1. Forme classique	14
1.2.2. Formes pauci-symptomatiques	14
1.2.2.1. Forme gastro-intestinale	14
1.2.2.2. Formes extra-digestives	14
1.2.3. Formes à révélation biologique	15
1.2.4. Diagnostic chez les groupes à risque	15
2. Sur le plan paraclinique	16
2.1. Tests sérologiques	16

2.1.1. Différents anticorps produits au cours de la maladie cœliaque	16
2.1.2. Test de dépistage rapide	18
2.1.3. Test salivaire	18
2.1.4. Indications des tests sérologiques	18
2.2. Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque	20
2.2.1. Endoscopie digestive haute	20
2.2.2. Vidéo-capsule endoscopique	21
2.2.3. Entéroscopie	21
2.3. Aspects anatomo-pathologiques de la maladie cœliaque	21
2.3.1. Lésions histologiques	22
2.3.2. Classifications histopatologiques de la maladie cœliaque	22
2.3.2.1. Classification de Marsh 1992	22
2.3.2.2. Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999	23
2.3.2.3. Classification de Corazza et Villanacci 2005	25
2.3.2.4. Classification d'Ensari 2010	25
2.4. Test thérapeutique au régime sans gluten	27
2.5. Typage HLA	27
2.6. Nouvelles méthodes diagnostiques	28
3. Recommandations diagnostiques de la maladie cœliaque	29
V. Diagnostic différentiel	32
1. Selon la clinique	32
2. Selon l'histologie	32
VI. Formes cliniques de la maladie cœliaque	32
1. Classification de la maladie cœliaque	32
1.1. La maladie cœliaque classique	32
1.2. La maladie cœliaque non classique	32
1.3. La maladie cœliaque infra-clinique	33
1.4. La maladie cœliaque potentielle	33
2. Evaluation pratique de la classification de la maladie cœliaque	34
VII. Maladie cœliaque et ostéoporose	35
VIII. Maladie cœliaque, fertilité et anomalies gynéco-obstétricales	37
IX. Maladie cœliaque et affections auto-immunes	41

1. Maladie cœliaque et diabète type1	42
2. Maladie cœliaque et maladie d'Addison	42
3. Maladie cœliaque et désordres thyroïdiens	43
4. Maladie cœliaque et désordres hépatiques	43
5. Maladie cœliaque et désordres rhumatologiques	44
6. Maladie cœliaque et désordres dermatologiques	44
7. Effet du RSG sur les troubles auto-immuns	46
X. Maladie cœliaque et cancer	47
XI. Maladie cœliaque et accidents cardiovasculaires	49
XII. Traitement de la maladie cœliaque	51
1. Le régime sans gluten	51
2. Prise en charge et suivi des malades sous régime sans gluten	52
3. Apport du régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque	54
4. Evaluation pratique du traitement par régime sans gluten	55
4.1. Des symptômes	56
4.2. Diététique	56
4.3. Sérologique	56
4.4. Histologique	57
5. Difficultés thérapeutiques et complications	58
5.1. Etiologies et conséquences de la non observance au régime sans gluten	58
5.2. Résistance au régime sans gluten	59
5.3. La maladie cœliaque réfractaire ou sprue réfractaire et ses complications	60
6. La maladie cœliaque peut-elle guérir ?	61
XIII. Dépistage de la maladie cœliaque	62
1. Qui tester ?	62
1.1. Le dépistage de masse	62
1.2. Le dépistage ciblé	63
1.3. Recommandations internationales 2013	64
2. Quels moyens utiliser pour le dépistage ?	64
3. Quel est le risque de ne pas traiter une maladie cœliaque asymptomatique ?	65
XIV. Quelle est la dose minimale de gluten inductrice de lésions intestinales ?	65
XV. Prévention de la maladie cœliaque	66

1. Primaire	66
2. Secondaire	67
3. Tertiaire	67
XVI. Axes de recherche	67
PROBLEMATIQUE	69
ETUDE PRATIQUE	72
I. Objectifs de l'étude	73
1. Objectif principal	73
2. Objectifs secondaires	73
II. Patients et méthodes	74
1. Type et période du travail	74
2. Population étudiée	74
2.1. Critères d'inclusion	74
2.2. Critères d'exclusion	74
2.3. Taille de l'échantillon	74
III. Paramètres évalués	75
1. Paramètres cliniques	75
2. Paramètres paracliniques	75
IV. Critères étudiés	75
V. Méthodes de travail	76
1. Nature et méthode de recueil des données	76
2. Moyens humains	76
3. Moyens matériels	77
4. Collaboration scientifique	78
5. Méthodes statistiques utilisées	78
VI. Résultats de l'étude	79
1. Caractéristiques générales des patients adultes avec maladie coeliaque	79
1,1. Sexe	79
1,2. Age	79
1,3. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	80

1.4. Lieu de recrutement des patients cœliaques	81
1.5. Origine géographique des patients selon leur wilaya de résidence	81
1.6. Situation familiale	83
1.7. Niveau d'instruction	84
1.8. Niveau socio-économique	86
1.9. Etude des antécédents pathologiques	87
1.9.1. Personnels	87
1.9.2. Familiaux	89
1.9.2.1. Les formes familiales de la maladie cœliaque	89
1.9.2.1.1. Prévalence des formes familiales de maladie cœliaque	89
1.9.2.1.2. Lien de parenté des cœliaques dans la famille	90
1.9.2.2. Pathologie auto-immune dans la famille des malades cœliaques	90
1.9.2.3. Pathologie cancéreuse dans la famille des malades cœliaques	91
2. Age au diagnostic de la maladie cœliaque de l'adulte	93
3. Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque de l'adulte	95
4. Présentation de la maladie cœliaque de l'adulte au diagnostic	96
4.1. Clinique	96
4.1.1. Signes généraux	96
4.1.2. Signes fonctionnels	96
4.1.3. Signes physiques	97
4.1.3.1. Taille des patients	97
4.1.3.2. BMI des patients	100
4.1.3.3. Syndrome anémique	102
4.1.3.4. Autres signes	103
4.2. Biologique	105
4.2.1. Examens pratiqués à la recherche du syndrome carenciel	105
4.2.2. Résultats du bilan biologique du syndrome carenciel	106
4.2.2.1. Numération formule sanguine	106
4.2.2.2. Frottis sanguin	108
4.2.2.3. Bilan et étiologies de l'anémie	109
4.2.2.4. Etiologies des anomalies des plaquettes et/ou des GB	112

4.2.2.5. Le syndrome carentiel biologique	112
5. Sérologie de la maladie cœliaque de l'adulte	113
5.1. Les AATGt	115
5.2. Les AAE	115
5.3. Les AAGD	116
5.4. Les AAG	116
5.5. Récapitulatif des tests sérologiques réalisés	116
5.6. Résultats selon la combinaison des tests sérologiques	118
5.6.1. IgA ATGt et AAE de type IgA	118
5.6.2. IgA ATGt et AAG de type IgA	118
5.6.3. AAG de type IgA et AAE de type IgA	119
5.6.4. Les autres combinaisons sérologiques	119
6. Aspects endoscopiques de la maladie cœliaque de l'adulte	120
6.1. Anomalies endoscopiques duodénales	120
6.1.1. Aspects du plissement duodéal	120
6.1.2. Aspects de la muqueuse duodénale	120
6.2. Anomalies endoscopiques associées	122
6.2.1. Au niveau de l'œsophage	122
6.2.2. Au niveau de l'estomac	124
6.2.3. Au niveau du bulbe duodéal	125
6.2.4. Récapitulatif des anomalies endoscopiques associées	125
7. Aspects histologiques de la maladie cœliaque de l'adulte	126
7.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale	126
7.1.1. Stade de l'atrophie villositaire selon la classification de Marsh modifiée	126
7.1.2. L'hyperplasie des cryptes	128
7.1.3. L'infiltrat inflammatoire du chorion	128
7.1.4. L'indice lympho-épithélial	128
7.1.5. Etude des corrélations	129
7.1.5.1. Sérologie cœliaque et histologie duodénale	129
7.1.5.2. Endoscopie et histologie duodénales	131
7.1.5.3. Degré de l'AV et la lymphocytose intra épithéliale	133
7.2. Lésions histologiques associées	133

8. Bilan des anomalies associées	133
8.1. Examens réalisés en dehors du syndrome carentiel	133
8.2. Bilan hépatique	134
8.3. Bilan thyroïdien	135
8.4. Bilan d'auto-immunité	135
8.5. Sérologies virales	136
8.6. Dosage de l'alpha foeto-protéine	136
8.7. Tableau récapitulatif des examens biologiques pratiqués en dehors du bilan carentiel	136
8.8. Ostéodensitométrie	137
9. Les formes graves de la maladie cœliaque de l'adulte	138
10. Classification clinique de la maladie cœliaque de l'adulte	139
10.1. Présentation clinique au diagnostic	139
10.1.1. Forme typique	139
10.1.2. formes atypiques	139
10.2. Présentation clinique à l'âge au diagnostic	140
10.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial	141
11. Maladie cœliaque de l'adulte et comorbidités	142
11.1. Pathologies auto-immunes associées	142
11.1.1. Prévalence des différentes maladies auto-immunes associées	142
11.1.2. Délai entre les diagnostics de la maladie cœliaque et auto-immune associée	143
11.2. Pathologies non auto-immunes associées	145
11.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque	146
11.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique	146
11.3.2. Hépatopathies chroniques associées	146
11.3.2.1. Caractéristiques	146
11.3.2.2. Manifestations et complications	147
11.4. Maladie thrombotique au cours de la maladie cœliaque	148
11.4.1. Sièges de la thrombose	148
11.4.2. Délai entre les diagnostics de la maladie cœliaque et de la thrombose	148
11.4.3. Bilan de thrombophilie	148

11.5. Maladie cœliaque et cancers	149
12. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la maladie cœliaque	150
12.1. Reproduction chez les patients cœliaques	150
12.1.1. Stérilité	150
12.1.2. Nombre de grossesses	151
12.1.3. Modalités d'accouchement chez les patientes cœliaques	151
12.2. Types d'anomalies obstétricales observées	151
12.3. Troubles génitaux chez les patients cœliaques	154
12.3.1. Anomalies de la puberté	154
12.3.2. Anomalies gynécologiques au cours de la maladie cœliaque	154
12.3.3. Troubles du cycle menstruel au cours de la maladie cœliaque	155
12.4. Récapitulatif des anomalies gynécologiques, obstétricales et de fertilité chez la femme cœliaque	156
13. Signes associés et comorbidité au cours de la maladie cœliaque	156
14. Délai diagnostique de la maladie cœliaque	158
14.1. Selon la forme clinique	158
14.2. Selon l'âge au diagnostic	158
14.3. Selon les conditions socio-économiques	159
14.4. Selon l'existence de maladie cœliaque familiale	159
14.5. Selon le sexe	159
14.6. Selon le niveau d'instruction	160
15. Évaluation des patients cœliaques à 12 mois du suivi et étude des corrélations	160
15.1. Suivi du RSG	160
15.1.1. Observance au RSG	161
15.1.2. Causes de non observance	161
15.1.3. Etude des corrélations	162
15.1.3.1. Suivi du RSG et âge au diagnostic initial de la MC	162
15.1.3.2. Suivi du RSG et niveau d'instruction	163
15.1.3.3. Suivi du RSG et sexe	164
15.1.3.4. Suivi du RSG et situation familiale	164
15.1.3.5. Suivi du RSG et pathologies associées	164
15.1.3.5.1. MAI associées	164

15.1.3.5.2. Thromboses associées	164
15.1.3.6. Suivi du RSG et formes graves ou compliquées d'emblée	165
15.2. Evaluation clinique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	165
15.3. Evaluation biologique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	167
15.3.1. Taux d'Hb	167
15.3.2. Syndrome carenciel	167
15.3.3. Sérologique	169
15.4. Evaluation endoscopique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	169
15.5. Evaluation histologique des patients cœliaques à 12 mois du suivi	170
15.6. Etude des corrélations	172
15.6.1. Taux d'Hb et évolution sérologique	172
15.6.2. Taux d'Hb et évolution histologique	172
15.6.3. Réponse sérologique et évolution histologique	174
15.6.4. Aspect endoscopique et évolution histologique	174
15.6.5. Apport du RSG sur l'évolution sérologique	175
15.6.6. Apport du RSG sur l'évolution histologique	176
15.6.7. Effet du RSG sur l'évolution des maladies auto-immunes	176
15.7. Conséquences de la non observance au RSG	177
16. Devenir du patient cœliaque adulte	177
VII. Discussion	179
1. Les limites de l'étude	179
2. Caractéristiques générales des patients avec maladie cœliaque	180
2.1. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	180
2.2. Répartition des patients selon le lieu de résidence	180
2.3. Niveau d'instruction	181
2.4. Situation familiale	181
2.5. Niveau socio-économique	181
3. Etude des antécédents pathologiques personnels et familiaux	181
3.1. Antécédents pathologiques personnels	181
3.2. Antécédents pathologiques familiaux	183
3.2.1. Les formes familiales de la maladie cœliaque	183
3.2.2. Pathologies auto-immunes dans la famille des malades cœliaques	183

3.2.3. Pathologies cancéreuses dans la famille des malades cœliaques	184
4. Diagnostic positif de la maladie cœliaque	185
4.1. Age au diagnostic de la maladie cœliaque	185
4.2. Maladie cœliaque connue depuis l'enfance	185
4.3. Circonstances diagnostiques de la maladie cœliaque	186
4.4. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic	189
4.4.1. Signes généraux	189
4.4.2. Signes fonctionnels	189
4.4.3. Signes physiques	191
4.5. Présentation biologique de la maladie cœliaque	192
4.6. Anomalies osseuses au cours de la maladie cœliaque	194
4.7. Sérologie de la maladie cœliaque	195
4.8. Aspects endoscopiques au cours de la maladie cœliaque	196
4.8.1. Anomalies endoscopiques duodénales	196
4.8.2. Anomalies endoscopiques associées	196
4.9. Aspects histologiques de la maladie cœliaque	196
4.9.1. Aspects histologiques de la muqueuse duodénale	196
4.9.2. Lésions histologiques associées	197
4.10. Gravité de la maladie cœliaque	197
4.11. Formes cliniques de la maladie cœliaque	198
4.11.1. Présentation clinique de la maladie cœliaque au diagnostic	198
4.11.2. Présentation clinique et âge au diagnostic	198
4.11.3. Formes cliniques selon l'âge au diagnostic initial	198
5. Maladie cœliaque et comorbidités	199
5.1. Pathologies non auto-immunes associées à la maladie cœliaque	199
5.2. Pathologies auto-immunes associées à la maladie cœliaque	200
5.3. Anomalies hépatiques au cours de la maladie cœliaque	205
5.3.1. Hypertransaminasémie cryptogénétique	205
5.3.2. Hépatopathies chroniques associées	206
5.4. Maladie thrombotique au cours de la maladie cœliaque	208
5.5. Maladie cœliaque et cancers	208

5.6. Les complications néoplasiques et non néoplasiques au cours de la maladie coeliaque	211
6. Délai diagnostique de la maladie coeliaque	212
7. Anomalies gynéco-obstétricales et de fertilité au cours de la maladie coeliaque	213
7.1. Reproduction chez les patients coeliaques	213
7.2. Types d'anomalies obstétricales observées	213
7.3. Troubles génitaux chez les patients coeliaques	215
8. Prise en charge thérapeutique du patient coeliaque	215
8.1. L'adhérence au régime sans gluten	215
8.2. Evaluation des patients à 12 mois du suivi	217
8.3. Devenir des patients coeliaques à une année d'évolution	220
CONCLUSION	222
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	227
Recommandations	228
Perspectives	229
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	230
ANNEXES	260
Annexe 1 : Fiche technique	261
Annexe 2 : Expression qualitative des Ac de la sérologie coeliaque	268
Annexe 3 : Classification de Marsh modifiée par Oberhuber 1999 (Marsh-Oberhuber)	269
Annexe 4 : Index des figures	270
Annexe 5 : Index des graphes	272
Annexe 6 : Index des tableaux	273
RESUME	279

RESUME

Introduction

La maladie coéliqua (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par un tableau de malabsorption liée à une atrophie villositaire totale ou partielle de l'intestin grêle. Cette entéropathie est régressive sous régime sans gluten (RSG).

L'objectif de notre travail est d'évaluer le profil de la MC de l'adulte.

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive prospective, multicentrique portant sur une cohorte de 154 patients présentant une MC confirmée.

Résultats

Une nette prédominance féminine est notée avec un sexe ratio de 0,37. 6/7 de nos patients (85%) sont âgés entre 16 et 45 ans. L'âge moyen au diagnostic est de $(36,1 \pm 13,6)$ ans et les âges extrêmes sont 16 et 83 ans. La différence entre les moyennes d'âge des hommes et des femmes dans la série est statistiquement non significative ($p=0,57$). 93,5% des patients ont été scolarisés et près de la moitié d'entre eux (45,8%) ont un niveau secondaire. Le niveau de vie est satisfaisant dans 82,5% des cas. L'étude des antécédents personnels révèle la notion d'anémie chronique (53,2%), de stérilité (8,3%), de retard pubertaire (46,8%) et des troubles du cycle menstruel (36,6%) non documentés. Des antécédents gynéco-obstétricaux sont retrouvés chez 35 patientes (31,2%) avec des anomalies obstétricales dans 53,7% des cas. Des formes familiales de MC sont notées dans 26,6% ($n=41$) des cas, une pathologie auto-immune et la notion de cancer dans la famille de nos patients respectivement dans 9,7% ($n=15$) et 9,1% ($n=14$) des cas. L'étude de nos 154 cas de MC a permis de recenser un total de 191 cas ($154 + 37$) de MC. Plus des 2 tiers des patients recensés dans la famille de nos patients avec MC, ont un lien de parenté de premier degré (67,2%), essentiellement dans la fratrie (56,7%). La classification clinique en subphénotypes retrouve 66,2% de formes atypiques. Le délai diagnostique moyen était de $10,9 \pm 18,3$ mois (extrêmes 0-120 mois) et était significativement plus prolongé dans la forme atypique par rapport à la forme classique ($p<0,001$). L'anémie de gravité variable est mise en évidence dans 85,1% des cas (131/154). L'anémie carencielle est le paramètre biologique le plus constant du syndrome de

malabsorption (92,4%), et la carence en fer le plus souvent en cause (84,7%). L'ostéodensitométrie, réalisée chez 34 patients (22%) est revenue pathologique dans 30 cas (88,3%). Une hypertransaminasémie cryptogénétique associée à la MC a été retrouvée dans 12,3% des cas, une cirrhose dans 5,8% (n=9) dont 1,9% révélatrice de la MC. Trente-deux patients (20,8%) présentaient au moins une MAI associée, la thrombose vasculaire a été notée chez 13 patients (8,4%) révélant la MC chez 5 patients (3,2%). Quatre cas de cancer ont été répertoriés, 42,2% (n=65) des patients cœliaques, ont présenté d'emblée une forme grave au diagnostic, 98,7% des MC de l'adulte sont séropositives. L'étude anatomopathologique retrouve un stade 3c de Marsh modifié dans 56,5%, un stade 3b dans 30,5% et un stade 3a dans 13% des cas. Le taux d'observance du RSG était de 56,5%. Un lien significatif entre l'observance du RSG et l'âge au diagnostic, le niveau d'instruction, et l'entrée dans la maladie avec un tableau sévère a été établi.

Conclusion

Notre étude confirme la diversité et le spectre de manifestations cliniques très large et la grande fréquence des formes atypiques de la MC de l'adulte. Elle souligne également l'intérêt d'un dépistage ciblé d'une part devant certaines manifestations cliniques et / ou biologiques, d'autre part dans la famille des cœliaques et notamment les apparentés du premier degré. Un diagnostic et une prise en charge précoces permettront de prévenir les complications et améliorer le pronostic de l'affection.

Mots clés

Maladie cœliaque, forme atypique, stérilité, anémie, maladie auto-immune, thrombose, cancer, formes familiales, anticorps anti transglutaminase, biopsie duodénale, régime sans gluten, dépistage ciblé