



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

159695

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 37



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Hélène RASQUIN

le 17 mai 2002

**LE LYMPHOME MALIN T COMPLIQUANT
LA MALADIE CÆLIAQUE**

A propos de deux cas.
Circonstances de découverte, moyens diagnostiques,
éléments de surveillance et moyens thérapeutiques.

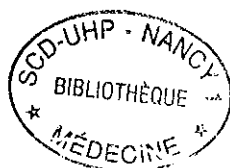
Examineurs de la thèse :

M. GAY G.	Professeur	Président
M. REGENT D.	Professeur	Juge
M. GROSDIDIER G.	Professeur	Juge
M. LABOUYRIE E.	Professeur	Juge
M. LAURENT V.	Docteur en médecine	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 201795 2



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Hélène RASQUIN

le 17 mai 2002

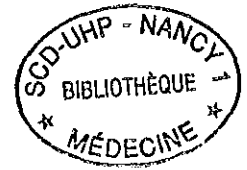
LE LYMPHOME MALIN T COMPLIQUANT LA MALADIE CÉLIAQUE

A propos de deux cas.
Circonstances de découverte, moyens diagnostiques,
éléments de surveillance et moyens thérapeutiques.

Examineurs de la thèse :

M. GAY G.	Professeur	Président
M. REGENT D.	Professeur	Juge
M. GROSDIDIER G.	Professeur	Juge
M. LABOUYRIE E.	Professeur	Juge
M. LAURENT V.	Docteur en médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY



Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

du 2^{ème} Cycle :

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

du 3^{ème} Cycle :

Mr le Professeur Henry COUDANE

de la Vie Facultaire :

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)
Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)
Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)
Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)
Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)
Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBRÈGE
Docteur Louis FRANCO

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A.)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHELSSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A.)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A.)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Dartmouth University, Providence (U.S.A.)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A.)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A.)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A.)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Wurtzbourg (R.F.A.)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A.)</i>	

A notre maître et président de thèse,

*Monsieur le Professeur Gérard GAY,
Professeur de Thérapeutique.*

Il nous a fait la gentillesse et le grand honneur de nous confier ce travail de thèse et d'en présider le jury. Au cours de notre stage d'interne dans son service, il nous a enseigné la rigueur nécessaire dans cette profession et nous avons pu bénéficier de son enseignement de qualité.

Nous le prions de trouver, dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et nos sincères remerciements.

A notre maître et juge,

*Monsieur le Professeur Denis REGENT,
Professeur de radiologie et d'imagerie médicale*

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail. Par la qualité de son enseignement et l'étendue de ses connaissances, il a guidé nos premiers pas dans la radiologie.

Puisse-t-il trouver dans cette thèse, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur Gilles GROSDIDIER,

Professeur d'Anatomie

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être notre juge. Nous avons eu le plaisir de profiter de son enseignement au cours de nos études.

Nous le prions de croire en nos sincères remerciements et en notre profonde estime.

A notre maître et juge,

*Monsieur le Professeur Eric LABOUYRIE,
Professeur d'anatomie et cytologie pathologiques*

Il nous a conseillé lors de la réalisation de ce travail. Il nous a apporté une aide précieuse en nous faisant bénéficier de son expérience. Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de nos juges.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et juge,

*Madame le Docteur Valérie LAURENT,
Docteur en médecine.*

*Nous lui sommes reconnaissante d'avoir accepté de juger notre travail.
Nous la remercions de l'accueil qu'elle nous a réservé et de l'intérêt qu'elle
nous a témoigné. Ses qualités scientifiques ont toujours suscité notre
admiration.*

*Puisse-t-elle trouver dans ce travail, le témoignage de notre sincère
reconnaissance.*

A maman et papa qui m'ont transmis les valeurs de la vie, l'amour du travail et l'honnêteté. Leur tendresse et leurs encouragements m'ont aidée à concrétiser mon rêve d'enfant.

A mon amour, Jean.

A ma sœur et future consœur, Emmanuelle, pour qui les mots sont inutiles...

A mes grands-parents qui n'ont jamais douté de moi.

A toute ma famille qui m'a toujours soutenue en toutes circonstances.

A Ahn Tran, complice de toujours.

A Claire, pour son aide précieuse.

A tous mes amis...

S'ERMENŒT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

1.

SOMMAIRE

	Pages
1. SOMMAIRE	16
2. INTRODUCTION	17
3. PRESENTATION DE CAS CLINIQUES	20
3-1 CAS CLINIQUE N°1	21
3-2 CAS CLINIQUE N°2	42
4. LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE : RAPPELS	64
4-1 EPIDEMIOLOGIE	65
4-2 MACROSCOPIE	67
4-3 SIEGE DES LESIONS	67
4-4 HISTO-PATHOLOGIE	68
4-5 GENETIQUE ET IMMUNO-GENETIQUE	70
4-6 PHYSIO-PATHOLOGIE	71
4-7 MANIFESTATIONS CLINIQUES	75
4-8 DIAGNOSTIC POSITIF	83
4-9 COMPLICATIONS	93
4-10 TRAITEMENT : LE REGIME SANS GLUTEN	98
5. LYMPHOME MALIN T NON HODGKINIEN COMPLIQUANT LA MALADIE CŒLIAQUE : RAPPELS	110
5-1 EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIO-PATHOLOGIE	111
5-2 SIEGE	112
5-3 MANIFESTATIONS CLINIQUES	112
5-4 MACROSCOPIE	114
5-5 HISTO-PATHOLOGIE	114
5-6 IMMUNO-PHENOTYPE	115
5-7 BIOLOGIE MOLECULAIRE	116
5-8 GENETIQUE	116
5-9 ROLE DE L'IMAGERIE MEDICALE DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF	117
5-10 TRAITEMENT ET PRONOSTIC	120
5-11 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	121
6. DISCUSSION	122
6-1 CONTROVERSE : EST-CE LE LYMPHOME QUI COMPLIQUE LA MALADIE CŒLIAQUE ?	123
6-2 LE CHAINON MANQUANT ENTRE MALADIE CŒLIAQUE ET LYMPHOME T	127
6-3 LE SUIVI DES PATIENTS	128
6-4 LA VALEUR DES TRAITEMENTS PROPOSES	131
7. CONCLUSION	134
8. BIBLIOGRAPHIE	137
9. TABLE DES MATIERES	158



2.

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) de l'adulte est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par une lésion atrophique caractéristique, au moins de la muqueuse du grêle proximal, régressive après exclusion alimentaire de gluten de blé et des prolamines des autres céréales réputées toxiques (le seigle, l'orge et l'avoine...) (1) (2).

Plusieurs ordres de faits tendent à élargir et/ou à modifier cette définition :

- a) Des lésions intestinales modérées, dites "pré-atrophiques" de type hyperlymphocytose intra-épithéliale, et qualifiées d'entéropathies "légères", peuvent entrer dans la définition, à la stricte condition d'être régressives sous régime sans gluten (RSG) (3).
- b) La toxicité de l'avoine est actuellement remise en cause (4). Le terme d'entéropathie sensible au gluten de l'adulte pour l'avenir, est plus adapté que celui de MC, puisqu'il désigne aussi bien les formes classiques, que les formes silencieuses (infra-cliniques, mais histologiquement patentes) et les formes latentes ou potentielles (sans lésion histologique caractéristique) probablement plus fréquentes (5).
- c) Classiquement, la sprue réfractaire est une atrophie villositaire symptomatique évocatrice d'une MC résistante au régime sans gluten, qui pourrait constituer une forme de passage entre la MC et le lymphome invasif.
- d) La MC traitée ou non par un régime sans gluten, peut évoluer vers des lésions malignes. Il s'agit la plupart du temps de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) de type T, de siège surtout intestinal. Ce type de

lymphome est une complication rare, mais grave, de diagnostic souvent difficile.

Dans ce contexte de perception nouvelle de la maladie cœliaque , il nous a été donné d'observer deux cas cliniques de MC associée à un lymphome T. Nous nous proposons, après avoir rapporté ces deux observations, de faire un rappel sur la maladie cœliaque et le lymphome T. Nous vérifierons s'il s'agissait bien d'un lymphome T associé à une MC, en se basant sur les données cliniques, morphologiques, radiologiques, et anatomo-pathologiques. Nous préciserons les moyens diagnostiques pour dépister le lymphome T chez les patients atteints par la MC. Et enfin, nous discuterons les possibilités thérapeutiques actuelles dont on peut déjà dire qu'elles sont limitées.

3.
PRESENTATION
DE CAS
CLINIQUES

3-1 Cas clinique n°1

Mr A., âgé de 61 ans, agriculteur retraité, est hospitalisé dans le service de Médecine Interne J de la Tour Drouet, au CHU de NANCY-BRABOIS, du 17/07/00 au 02/08/00 pour la réalisation d'une vidéo-entérocopie poussée (VEP) devant la suspicion d'une récurrence d'un lymphome du grêle de type T.

- ANTECEDENTS

chirurgicaux :

- Hypertrophie prostatique (adénome central de 10g) traitée par résection trans-urétrale,
- Amputation de la dernière phalange du médus droit en 1976,
- Brûlure des deux mains, au deuxième degré,
- Cure de hernie inguinale compliquée d'un abcès de cicatrice.

médicaux :

- Reflux gastro-oesophagien,
- Oesophagite peptique,
- Hernie hiatale,
- Ulcère duodénal,
- Hypertension artérielle,
- Colique néphrétique gauche,
- Insuffisance veineuse,
- Hémorroïdes,
- Erysipèle de la jambe droite, compliquée d'une paraphlébite,
- Pas d'allergie connue,
- Pas d'intoxication éthylo-tabagique.

- HISTOIRE DE LA MALADIE

du 10 au 17 Février 1999

Mr A. est admis dans le service de Médecine B, à orientation Gastro-Entérologique, du Centre Hospitalier de Neufchâteau pour la prise en charge de douleurs épigastriques post-prandiales tardives à type de crampes associées à la notion d'un amaigrissement de 10 kg en trois mois.

Le bilan morphologique pratiqué (abdomen sans préparation, échographie abdomino-pelvienne, tomodensitométrie abdomino-pelvienne) revient négatif. Il est évoqué une claudication de l'artère mésentérique supérieure.

2 Mars 1999

Mr A. est convoqué pour la réalisation d'un **transit du grêle**. Celui-ci met en évidence une sténose irrégulière, ayant un aspect plus ou moins en « trognon de pomme », situé au niveau de la jonction jéjuno-iléale, étendue sur 5 cm environ, associée à une distension intestinale en amont, ainsi qu'en aval. Ceci fait évoquer une lésion néoplasique.

Mars 1999

Mr A. est pris en charge par le service de Chirurgie A où il bénéficie d'une résection tumorale.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire met en évidence un lymphome malin non hodgkinien de haut grade de malignité de

phénotype T8 cytotoxique d'environ 15 cm. La résection est considérée comme complète.

Avril 1999

Un traitement par chimiothérapie de type CHOP fait suite à la chirurgie. Il se compose de 4 cycles associant : ENDOXAN[®] – ADRIBLASTINE[®] – ONCOVIN[®] et SOLUMEDROL[®], prévus d'Avril à Juillet 1999.

Le soir même de la première cure, Mr A. présente une douleur abdominale sus-pubienne avec un épisode de vomissement. Elle est apparue brutalement dans la nuit, d'abord localisée en sus-pubienne, puis généralisée avec quelques épisodes de sueurs.

L'examen clinique retrouve un abdomen souple, mais sensible dans la région sus-ombilicale. On ne note pas de troubles du transit. Le patient est apyrétique.

Sur le plan biologique, la Protéine C Réactive (PCR) s'est élevée à 128 mg/l, 24 heures après l'hospitalisation pour se normaliser spontanément dès le lendemain.

Sur le plan morphologique, l'échographie abdomino-pelvienne et l'abdomen sans préparation sont normaux.

Les douleurs abdominales s'améliorent progressivement, sans traitement particulier, en dehors du SPASFON®.

L'hypothèse d'un épisode sub-occlusif lié à l'ONCOVIN®, ou encore d'une petite occlusion sur bride ayant cédé spontanément, est posée.

Juillet 1999

Les quatre cures du protocole CHOP sont terminées. L'état général du patient est alors satisfaisant, mais au niveau biologique les lactates déshydrogénases (LDH) sont augmentées à 428 UI/l, pour une valeur normale comprise entre 210 et 400 UI/l, et la béta-2-microglobuline à 2,78 mg/l pour une valeur normale inférieure à 2,2 mg/l.

1^{er} Mars 2000

Mr A. est réhospitalisé dans le service de Chirurgie A pour prise en charge d'un épisode occlusif résolutif après aspiration digestive et traitement symptomatique.

Sur le plan morphologique, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne est réalisée. Celle-ci émet un doute quant à une récurrence de son lymphome grêle. Un bilan complémentaire s'avère nécessaire. Une nouvelle tomodensitométrie abdomino-pelvienne, une oeso-gastro-duodénoscopie, une coloscopie totale et un bilan biologique sont alors réalisés.

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne retrouve une dilatation modérée des anses grêles pré-anastomotiques avec cependant des anses post-anastomotiques bien opacifiées dans un délai normal, sans signe en

faveur d'une reprise évolutive à ce niveau : à noter, des formations hypodenses hépatiques évoquant des kystes.

L'oeso-gastro-duodénoscopie ne met pas en évidence de signe indirect de lymphome évolutif. **La coloscopie totale** est également normale.

Le bilan biologique laisse apparaître une PCR augmentée à 35 mg/l ainsi que la bêta-2-microglobuline à 3,92 mg/l.

Le patient retourne donc à domicile, sans traitement particulier.

du 9 au 16 juin 2000

Un nouvel épisode de douleurs abdominales avec vomissements évoquant une sub-occlusion nécessite une hospitalisation de Mr A. dans le service de Médecine A du Centre Hospitalier de Neufchâteau.

Ces douleurs sont apparues 48 heures auparavant, ne cédant pas sous traitement classique par anti-spasmodiques et antalgiques. Il y a également un arrêt complet des matières et des gaz associé à des vomissements.

L'examen clinique d'entrée retrouve un abdomen sensible au niveau du creux épigastrique et en péri-ombilical, sans contracture, ni défense. Le reste de l'examen était sans particularité.

Sur le plan biologique, la PCR est augmentée à 51 mg/l et la bêta-2-microglobuline élevée à 3,96 mg/l.

Sur le plan morphologique :

- **L'abdomen sans préparation** montre de nombreux niveaux coliques.
- **L'échographie abdomino-pelvienne** retrouve des anses intestinales distendues.
- **Le transit du grêle** met en évidence un rétrécissement irrégulier non obstructif de la dernière anse jéjunale, étendu sur 5 cm environ avec dilatation en amont pouvant correspondre à une récurrence locale.
- **La tomodensitométrie abdomino-pelvienne**, quant à elle, confirme un épaississement circonférenciel régulier d'une anse de l'intestin grêle en regard du rein gauche, sans autre anomalie par ailleurs.

En vue de la réalisation d'une VEP avec biopsies, Mr A. est adressé dans le service de Médecine Interne J.

- EXAMEN CLINIQUE

A l'admission, l'état général du patient est conservé. Il se plaint surtout de douleurs post-prandiales de localisation épigastrique de type tiraillement avec quelques nausées sans vomissement, sans trouble du transit. L'abdomen est souple à la palpation. Il n'y a pas de défense, de contracture.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Biologie (cf. tableau n°1)

L'ensemble des résultats biologiques est résumé dans le tableau n°1.

Les points caractéristiques dans le cadre d'une atrophie villositaire (AV) avec sténose digestive sont une anémie à 12,4 g/dl d'hémoglobine, microcytaire à 74,9 fl, ferriprive associée à un syndrome inflammatoire (PCR à 80,6 mg/l, alpha-1-globuline à 4,6 %, alpha-2-globuline à 15,6 %, une vitesse de sédimentation (VS) à 14 mm la 1^{ère} heure et 31 mm la 2^{ème} heure, un fibrinogène à 5,1 g/l, des LDH augmentées à 365 UI/l et la bêta-2-microglobuline à 4 mg/l).

Les protéines plasmatiques sont normales à 70 g/l.

Le dosage pondéral des Immunoglobulines retrouve des Immunoglobulines G (IgG) à 9,38 g/l (N : 6,9 – 14 g/l), des Immunoglobulines A (IgA) à 1,64 g/l (N : 0,7 – 4,1 g/l) et des Immunoglobulines M (IgM) à 0,43 g/l (N : 0,4 – 2,4).

Le dosage des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase est positif, alors que les anticorps anti-gliadine et anti-réticuline sont négatifs*.

() : pour le dosage de ces anticorps, le laboratoire nous donne soit le dosage qualitatif et quantitatif, soit qualitatif.*

Tableau n°1

RESULTATS DES EXAMENS BIOLOGIQUES

	Valeurs normales	17/07/2000
Hématies T/l	4,7 – 6,1	5,14
Hémoglobine g/dl	14 – 18	12,4
Hématocrite %	42 – 52	38,5
TGMHB pg	27 – 32	24,1
VGM fl	80 – 94	74,9
CCHM g/dl	32 – 37	32,2
Plaquettes G/l	150 – 400	301
Leucocytes G/l	4,8 – 10,8	7,36
Polynucléaires neutrophiles %	40 – 74	73,9
soit G/l	1,9 – 8	5,44
Polynucléaires éosinophiles %	0 – 7	0,9
soit G/l	0 – 0,8	0,0662
Polynucléaires basophiles %	0 – 1,5	0,5
soit G/l	0 – 0,2	0,0368
Lymphocytes %	19 – 48	1,5
soit G/l	0,9 – 5,2	0,957
Monocytes %	3,4 – 9	14,7
soit G/l	0,16 – 1	0,788
Temps de céphaline activateur 5	Témoin = 37	39
Cholestérol total g/l	1,5 – 2,8	2,76
Triglycérides g/l	0,5 – 1,7	0,83
Acide urique mg/l	20 – 70	49
Phosphore mg/l	22 – 39	44
Calcium mg/l	85 – 105	86
Phosphatases alcalines UI/l	70 – 260	164
Bilirubine totale mg/l	2 – 11	6
Transaminases GP (ALAT) UI/l	5 – 40	12
Transaminases GO (ASAT) UI/l	5 – 35	11
α-amylase UI/l	< 95	37
Gamma-GT UI/l	5 – 50	14
Sodium meq/l	135 – 145	140
Potassium meq/l	3,5 – 5	3,9

	Valeurs normales	17/07/2000
Chlore meq/l	98 – 108	104
Protéines plasmatiques g/l	60 – 75	70
Urée g/l	0,15 – 0,5	0,22
Créatinine mg/l	5 – 15	10
Glucose g/l	0,6 – 1,1	0,95
IG G g/l	6,9 – 14	9,38
IG A g/l	0,7 – 4,1	1,64
IG M g/l	0,4 – 2,4	0,43
PCR mg/l	0 – 5	80,6
Ferritine ng/ml	20 – 300	48,7
Albumine %	60-71	55,7
soit g/l	39 – 46	
α-1globuline %	1,4 – 2,9	4,6
soit g/l	0,9 – 1,9	
α-2globuline %	7 – 11	15,6
soit g/l	5 – 7	
β-globuline %	8 – 13	10,4
soit g/l	5 – 8	
Gamma-globuline %	9 – 16	13,7
soit g/l	6 – 10	
Fer saturation %	30 – 40	-
Fer mg/ml	0,6 – 2	0,21
VS 1 ^{ère} heure	< 10	14
2 ^{ème} heure	< 15	31
LDH UI/l	210 – 400	365
β-2microglobuline mg/l	1,1 – 2,4	4,0
Antigène carbo-hydrate 19.9 U/ml	0 à 33	< 3
Antigène carcino-embryonnaire ng/ml	Fumeurs - Non fumeurs	6,2 3,4
Anticorps anti-gliadine IgA UI		12 = négatif
IgG UI		12 = négatif
Anticorps anti-endomysium (IF - IgA / IgG)		Positif : - Ac de type IgA
Anticorps anti-transglutaminase		Positif faible
Anticorps anti-réticuline (IgA et IgG)		Négatif
Fibrinogène g/l	1,5 – 4,5	3,1

Imagerie

Des examens morphologiques, les éléments significatifs sont les suivants :

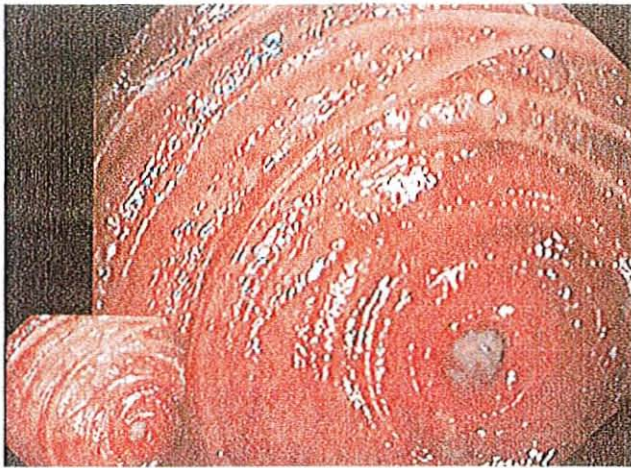
- **L'entéro-scanner** montre une sténose courte circonférencielle jéjunale distale avec un épaissement des plis jéjunaux sans adénopathie abdomino-pelvienne.



- Le transit du grêle met en évidence la sténose jéjunale suspecte d'un lymphome avec une image en « trognon de pomme » sur 1 cm. Il y a également un épaissement des valvules jéjunales, évocateur d'une atrophie villositaire.



➤ La VEP réalisée le 19 Juillet 2000 retrouve au niveau du duodénum une atrophie de la muqueuse. Au niveau du jéjunum, les premières anses jéjunales sont épaissies, infiltrées avec une stase lymphatique. On peut distinguer une première zone ulcérée concentrique avec des nodules évocateurs d'un lymphome (cf. photos ci-dessous). Il est ensuite possible de progresser dans les anses qui sont moins atrophiées, avec des plis moins épaissis. Puis, on observe des anses intestinales qui sont atrophiées, mais avec un espace inter-plis augmenté et des plis qui restent de volume normal. On retrouve la sténose décrite sur l'entéro-scanner au niveau de la dernière anse jéjunale, ulcérée, concentrique qui peut être difficilement franchie sans risque, dans la mesure où il existe une vaste ulcération. Des biopsies sont réalisées au niveau des deux zones ulcérées.



Lésions ulcérées concentriques



Anatomo-Cyto-Pathologie (des biopsies faites lors de l'entéroscopie)

Au niveau du duodénum, les trois prises biopsiques intéressant une muqueuse digestive de type grêle présentent une atrophie subtotale, un net infiltrat inflammatoire interstitiel essentiellement muqueux, et dans une moindre mesure, au niveau de la *muscularis mucosae* ou de la sous-muqueuse attenante. Cet infiltrat inflammatoire s'accompagne d'une atrophie épithéliale nette. On note de nombreux lymphocytes, des plasmocytes associés à quelques polynucléaires neutrophiles et de rares polynucléaires éosinophiles interstitiels. L'étude immuno-histochimique révèle la présence de nombreux lymphocytes T CD₂₀ (L₂₆)⁻, CD₃⁺, CD₄⁻, CD₈⁺, TiA1⁺.

Au niveau du jéjunum, on note une plage fibrino-leucocytaire sustentue par des cellules lymphomateuses et une muqueuse digestive infiltrée par des plages lymphomateuses. Ces cellules lymphomateuses sont constituées de cellules atypiques de grande taille, à noyau hyperchromatique, à cytoplasme abondant faiblement éosinophile, disposées en plages cohésives. L'étude immuno-histochimique révèle la coexpression des antigènes Pan leucocytes (CD₄₅), Pan T CD₃ et CD₄₃, et des granules cyto-toxiques (TiA1) en l'absence d'expression de l'antigène Pan B CD₂₀ (L₂₆), T₄ et CD₅₆. En revanche, l'étude immuno-histochimique avec l'anticorps anti-CD₈ est non contributive.

Etude moléculaire (PCR B et T) sur tissu :

- Analyse des réarrangements des gènes des immunoglobulines : le profil est polyclonal.
- Analyse des réarrangements des gènes du récepteur des lymphocytes T : le profil est polyclonal.

Au total : Il existe une MC au niveau duodénal et un lymphome malin non hodgkinien de haut grade de malignité de phénotype T₈, CD₃⁺ et CD₈⁺ au niveau du jéjunum.

- TRAITEMENT

Mr A. est alors transféré dans le service de Chirurgie Digestive et Générale C de l'Hôpital de Brabois. Au décours d'une laparotomie réalisée le 03/08/2000, on retrouve cinq sténoses grêliques nécessitant une résection jéjunale de 50 cm et deux résections courtes en aval.

L'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires montre qu'une des résections passe en zone lymphomateuse et qu'il y a en amont des sténoses, une entéropathie de type maladie cœliaque.

Dans ce contexte, un régime sans gluten est débuté.

- EVOLUTION

du 10 au 12 Août 2000

Après son séjour en Chirurgie, Mr A. regagne le service de Médecine Interne J. Les suites opératoires sont satisfaisantes.

Il sort avec le traitement suivant :

- un régime sans gluten
- AMLOR[®] : 5mg le matin
- FUMAFER[®] : 100 mg le matin et le soir
- OFLOCET[®] : 200mg le matin et le soir, pour 8 jours, commencé le 28/07/2000, suite au « Breath Test » positif, montrant une pullulation microbienne.

du 8 au 12 Novembre 2000

Mr A. bénéficie de la **première cure de chimiothérapie** selon le protocole ESCHAP qui associe VEPESIDE[®] à la dose de 40g/m² de J1 à J4, SOLUMEDROL[®] à 400 mg de J1 à J5, ARACYTINE[®] à 1g/m²/12h à J5, CISPLATINE[®] à 25 mg/m² de J1 à J4.

Mr A. reçoit également des facteurs de croissance à la dose de 300 µg/l en injectable de J6 à J12 de chaque cure et de l'isotrétinoïne (ROACCUTANE[®]) à la dose de 0,5 mg/kg/j per os pendant toute la durée du traitement.

Sur le plan biologique, le contrôle des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium, anti-réticuline et anti-transglutaminase montre :

- des anticorps anti-gliadine IgA négatifs à 22 UI/l et IgG positifs à 140 UI/l,
- des anticorps anti-endomysium IF – IgA et IgG négatifs*,
- des anticorps anti-transglutaminase IgA négatifs à 6 EIA, et des IgG positifs à 31 EIA,
- des anticorps anti-réticuline négatifs.

() : pour le dosage de ces anticorps, le laboratoire nous donne soit le dosage qualitatif et quantitatif, soit que qualitatif.*

du 21 au 26 Novembre 2000

A la suite de cette première cure, Mr A. a présenté une aplasie fébrile. Il est alors hospitalisé dans le service de Médecine Interne J pour prise en charge. Une antibiothérapie (CIFLOX[®] et TAZOCILLINE[®] intraveineux (i.v.) puis poursuite per os du CIFLOX[®]) est instaurée du fait de la positivité des hémocultures à pyocyanique.

Sur le plan biologique, il existe toujours une anémie microcytaire associée à un syndrome inflammatoire.

L'évolution est satisfaisante et le 26 Novembre, le patient peut regagner son domicile avec le traitement suivant :

- Régime sans gluten
- CIFLOX[®] : 500 mg matin et soir
- AMLOR[®] : 5mg le matin

du 5 au 11 Décembre 2000

2^{ème} cure de chimiothérapie : la dose est diminuée de 25 % du fait de l'aplasie fébrile lors de la première cure.

Sur le plan biologique, il existe toujours une anémie microcytaire, les LDH sont à 446 UI/l et la bêta-2-microglobuline à 2,8 mg/l.

du 2 au 8 Janvier 2001

La 3^{ème} cure de chimiothérapie se déroule sans anomalie.

du 22 Janvier au 5 Février 2001

Mr A. est hospitalisé dans le service de Médecine Interne J pour sa 4^{ème} cure de chimiothérapie et pour réévaluation du lymphome malin non hodgkinien.

L'examen clinique retrouve un patient en bon état général.

Le bilan biologique montre une anémie à 10,9 g/dl d'hémoglobine, microcytaire avec un VGM à 77 fl et une leucopénie à 3,58 G/l, avec un syndrome inflammatoire, un fer à 0,47 mg/l, des LDH à 526 UI/l et la bêta-2-microglobuline à 31 mg/l. Les anticorps anti-transglutaminase sont négatifs, ainsi que les anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-réticuline.

Le "Breath Test " est négatif.

Sur le plan morphologique, **la tomodensitométrie abdominale** ne permet pas de voir de récurrence de lymphome, ni d'adénopathie profonde.

La VEP réalisée le 24 Janvier retrouve au niveau du duodénum, un aspect évocateur de la MC avec un effacement des plis. Au niveau du jéjunum, la muqueuse est atrophique, typique d'une maladie cœliaque. L'anastomose chirurgicale ne présente pas de lésion bourgeonnante. Des prélèvements sont réalisés à ce niveau. L'anse afférente à celle-ci présente une muqueuse normale. Un tel aspect endoscopique n'est pas en faveur d'une récurrence de son lymphome.

L'étude anatomo-pathologique des prélèvements réalisés tant au niveau de l'anse afférente qu'au niveau de l'anse efférente grêles, révèle une muqueuse digestive non atrophique, revêtue de villosités de hauteur normale et comportant des cryptes de bonne profondeur. Par ailleurs, le chorion muqueux présente un infiltrat inflammatoire d'intensité normale.

L'étude immuno-histochimique révèle cependant la présence d'un nombre élevé de lymphocytes intra-épithéliaux $CD3^+$, $CD43^+$, $TiA1^+$, $CD8^+$ en l'absence de cellule lymphomateuse.

La surveillance du patient au cours des mois qui ont suivi le diagnostic de MC au niveau biologique a consisté en la recherche des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium, anti-réticuline, anti-transglutaminase. Leur cinétique est illustrée par le tableau n°2.

du 26 Février au 4 mars 2001

La 5^{ème} cure de chimiothérapie se déroule sans anomalie.

Tableau n°2

**EVOLUTION DES ANTICORPS SERIQUES,
ANTI-GLIADINE, ANTI-RETICULINE, ANTI-ENDOMYSIUM
ET ANTI-TRANSGLUTAMINASE AU COURS DU TEMPS**

Date	Ac anti-endomysium		Ac anti-gliadine		Ac anti-réticuline		Ac anti-transglutaminase	
	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG
17/07/00 *	-	+	-	-	-	-	+	
09/08/00	-		-	-	-		+	
31/10/00	-		-	-	-	-	-	
08/11/00	-	-	-	+	-	-	-	+
15/01/01	-	-			-	taux limite	-	-
23/01/01 **	-	-	-	-	-		-	-

Légende :

* : début du régime sans gluten

** : stabilité de la maladie

+ : positif

- : négatif

22 Mars 2001

Mr A. est hospitalisé dans le service de Médecine Interne J pour prise en charge d'un syndrome pseudo-grippal et des paresthésies du membre inférieur droit. Ce tableau se complète rapidement par l'apparition d'une monoplégie du membre inférieur droit et d'une diplopie horizontale associée à de nombreux troubles de la déglutition transitoire.

La tomодensitométrie et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrales ne montrent pas de foyer tumoral macroscopique, mais la ponction lombaire retrouve des cellules lymphomateuses au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) alors que le patient reste somnolent et que les troubles neurologiques ne régressent pas.

Un traitement chimiothérapique intrathécal par ARACYTINE[®], METHOTREXATE[®] et HYDROCORTISONE[®] permet de faire disparaître les cellules malignes à la ponction lombaire, sans toutefois permettre une amélioration du point de vue clinique. Mais avant l'irradiation prévue au niveau cérébral, Mr A. présente une agranulocytose accompagnée d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.V.D.).

Dans ce contexte de lymphome, d'échappement thérapeutique, d'agranulocytose et de C.I.V.D., le traitement se limite alors à des soins palliatifs en accord avec la famille.

Le décès de Mr A. survient le 8 Avril 2001.

- CONCLUSION

Patient de 61 ans présentant une maladie cœliaque révélée suite au diagnostic d'un lymphome du grêle de type T, non hodgkinien, de haut grade de malignité, dont l'évolution clinique n'a pas été favorable, malgré un traitement par chirurgie et chimiothérapie.

3-2 Cas clinique n°2

Mr B. âgé de 55 ans, d'origine algérienne, ancien manoeuvre, est hospitalisé dans le service de Médecine Interne J de la Tour Drouet, au CHU de NANCY-BRABOIS du 29/05/2001 au 05/06/2001 pour prise en charge diagnostique d'une hyperéosinophilie associée à une masse ganglionnaire mésentérique satellite d'un épaissement iléal.

- **ANTECEDENTS**

- Ulcère gastrique en 1980,
- Pousée de pancréatite non documentée,
- Tuberculose pulmonaire en 1985,
- Ponction-biopsie hépatique en 1985 pour une étiologie non connue.

- HISTOIRE DE LA MALADIE

du 10 avril au 25 mai 2001

Mr B. est hospitalisé à l'Hôpital d'Instruction des Armées LEGOUEST de METZ suite à l'apparition depuis mars 2001 d'une asthénie accompagnée d'anorexie, avec amaigrissement de 5 kg en 1 mois, fièvre, sueurs nocturnes, prurit, et douleurs abdominales (hypogastriques et du flanc droit), sans trouble du transit.

L'examen clinique d'entrée révèle un patient asthénique. La palpation abdominale retrouve une masse du flanc droit avec un débord hépatique, sans splénomégalie, ni adénopathie périphérique.

Sur le plan biologique, la NFS montre une hyperéosinophilie à 4G/l, une hyperplaquettose à 924 G/l et une lymphopénie à 0,9 G/l. Il existe également une cytolyse hépatique, une cholestase anictérique sans insuffisance hépato-cellulaire. Les sérologies des virus hépatotropes sont négatives. Le bilan martial et la cuprémie sont normaux. L'électrophorèse des protéines sériques retrouve une hyper-alpha-2globuline et des gamma-globulines avec un profil oligo-clonal. Les LDH et la bêta-2-microglobuline sont à quatre fois la normale. De plus, il existe un syndrome inflammatoire.

Le myélogramme met en évidence une hyperplasie de la lignée éosinophilique sans forme jeune ou immature.

La ponction-biopsie osseuse ne retrouve pas de signe d'envahissement.

Sur le plan morphologique, **la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne** montre une infiltration des chaînes mésentériques avec épaissement iléal distal.

Les examens endoscopiques par oeso-gastro-duodéno-scopie et iléo-coloscopie avec biopsies étagées sont normaux.

Le 26 Avril 2001, **une laparotomie exploratrice** est réalisée. Elle retrouve des lésions suspectes du grêle distal et des adénopathies de la racine du mésentère qui ont été biopsiées (il n'y a pas eu de prélèvement au niveau du grêle). **L'anatomo-pathologie** de ces adénopathies montre une infiltration plasmocytaire et éosinophile sans argument immuno-chimique pour une prolifération clonale de type lymphomateux.

L'évolution, sur le plan clinique, s'est traduite par une progression du syndrome tumoral avec altération de l'état général, un fébricule permanent et sur le plan biologique par une hyperéosinophilie stable, l'apparition d'une anémie normocytaire régénérative non hémolytique ayant nécessité la transfusion de trois culots globulaires.

Mr B. est alors adressé au service de Médecine Interne J pour la réalisation d'une **VEP**.

- EXAMEN CLINIQUE

A l'admission, il existe une altération de l'état général du patient. La palpation abdominale retrouve toujours une masse du flanc droit avec un débord hépatique. Le reste de l'examen est sans particularité.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Biologie

L'ensemble des résultats biologiques est résumé dans le tableau n°3.

Nous constatons qu'il existe toujours un syndrome inflammatoire, que les LDH sont augmentées à 564 UI/l, ainsi que la 5' nucléotidase à 20 UI/l. Le dosage pondéral des immunoglobulines retrouve des taux normaux : IgG à 12,4 g/l (N : 6,9 – 14), IgA à 3,23 g/l (N : 0,7 – 4,1), IgM à 0,86 g/l (N : 0,4 – 2,4). Les protéines plasmatiques sont normales à 62 g/l. Les anticorps anti-transglutaminase sont très élevés à 109 EIA. Les anticorps anti-gliadine sont positifs*. Les anticorps anti-endomysium et anti-réticuline sont négatifs*.

() : pour le dosage de ces anticorps, le laboratoire nous donne soit le dosage qualitatif et quantitatif, soit qualitatif.*

Tableau n°3

RESULTATS DES EXAMENS BIOLOGIQUES

	Valeurs normales	01/06/01
Hématies T/l	4,7 – 6,1	4,42
Hémoglobine g/dl	14 – 18	<u>12</u>
Hématocrite %	42 – 52	<u>37</u>
TGMHB pg	27 – 32	27
VGM fl	80 – 94	84
CClHM g/dl	32 – 37	32
Plaquettes G/l	150 – 400	<u>643</u>
Leucocytes G/l	4,8 – 10,8	<u>31,2</u>
Polynucléaires neutrophiles %	40 – 74	42
soit G/l	1,9 – 8	<u>13,40</u>
Polynucléaires éosinophiles %	0 – 7	<u>50</u>
soit G/l	0 – 0,8	<u>15,95</u>
Polynucléaires basophiles %	0 – 1,5	1
soit G/l	0 – 0,2	<u>0,32</u>
Lymphocytes %	19 – 48	<u>3</u>
soit G/l	0,9 – 5,2	0,96
Monocytes %	3,4 – 9	4
soit G/l	0,16 – 1	<u>1,23</u>
Temps de céphaline activateur 5	Témoin = 37	27,2
Cholestérol total g/l	1,5 – 2,8	1,48
Triglycérides g/l	0,5 – 1,7	0,91
Acide urique mg/l	20 – 70	28
Phosphore mg/l	22 – 39	<u>40</u>
Calcium mg/l	85 – 105	87
Phosphatases alcalines UI/l	70 – 260	<u>990</u>
Bilirubine totale mg/l	2 – 11	2
Transaminases GP (ALAT) UI/l	5 – 40	<u>70</u>
Transaminases GO (ASAT) UI/l	5 – 35	28
α-amylase UI/l	< 95	-
Gamma-GT UI/l	5 – 50	-
Folates érythrocytaires nmol/l	330 – 1200	678
Vitamine B12 pmol/l	156 – 674	182
Folates sériques nmol/l	6 – 36	4,7
Hépatite B		Négatif
Hépatite C		Négatif
Sodium meq/l	135 – 145	138
Potassium meq/l	3,5 – 5	4,5

	Valeurs normales	01/06/01
Chlore meq/l	98 – 108	102
Protéines plasmatiques g/l	60 – 75	62
Urée g/l	0,15 – 0,5	0,36
Créatinine mg/l	5 – 15	7
Glucose g/l	0,6 – 1,1	0,6
IG G g/l	6,9 – 14	12,4
IG A g/l	0,7 – 4,1	3,23
IG M g/l	0,4 – 2,4	0,86
PCR mg/l	0 – 5	<u>50</u>
Ferritine ng/ml	20 – 300	
5' Nucléotidase UI/l	0 – 9	<u>20</u>
Albumine %	60-71	37
soit g/l	39 – 46	
α-1globuline %	1,4 – 2,9	<u>0,2</u>
soit g/l	0,9 – 1,9	
α-2globuline %	7 – 11	<u>17,2</u>
soit g/l	5 – 7	
β-globuline %	8 – 13	<u>17,2</u>
soit g/l	5 – 8	
Gamma-globuline %	9 – 16	<u>21,0</u>
soit g/l	6 – 10	
Fer saturation %	30 – 40	
Fer mg/ml	0,6 – 2	<u>0,37</u>
VS 1 ^{ère} heure	< 10	<u>26</u>
2 ^{ème} heure	< 15	<u>54</u>
LDH UI/l	210 – 400	<u>564</u>
β-2microglobuline mg/l	1,1 – 2,4	<u>6,0</u>
CA 19.9 U/ml	0 à 33	< 3
Antigène carcino-embryonnaire ng/ml		
Fumeurs	6,2	0,3
Non fumeurs	3,4	
Anticorps anti-gliadine (Dot IgA)		<u>56 = Positif</u>
Anticorps anti-endomysium (IF – IgA / IgG)		<u>IgA = Positif</u> <u>IgG = Négatif</u>
Anticorps anti-transglutaminase (Dot IgA)		<u>109 ELA = Positif</u>
Anticorps anti-réticuline IgA		<u>Positif</u>
IgG		<u>Négatif</u>
Fibrinogène g/l	1,5 – 4,5	<u>5,23</u>

Imagerie

La VEP réalisée le 30/05/2001 retrouve :

- Au niveau du corps gastrique : une gastrite atrophique et nodulaire,
- Au niveau du cadre duodénal (D1, D2, D3, D4) : une atrophie totale de la muqueuse avec aspect épaissi, crénelé des plis restants,
- Au niveau du jéjunum : une dilatation avec un aspect épaissi des plis encochés et un aspect de muqueuse en mosaïque,
- Au niveau de l'iléon, un aspect de jéjunisation avec le même aspect d'atrophie, de nodules et d'encoches des valvules conniventes restantes qui sont épaissies.

Au niveau de la partie moyenne de l'iléon, il est possible de trouver la tumeur infiltrée, en "lobe d'oreille" qui évoque un aspect néoplasique (cf. photo ci-dessous). Aucune biopsie n'a pu être réalisée.



Dans ce contexte, deux hypothèses apparaissent. Il s'agit soit d'un adénocarcinome, soit d'un lymphome T compliquant une MC.

- TRAITEMENT

Au cours de cette hospitalisation, Mr B. présente une symptomatologie fébrile élevée à 39,5°C. Les étiologies peuvent être multiples compte tenu du déficit immunitaire, par exemple une surinfection locale, une pullulation microbienne d'amont liée à la stase. Une antibiothérapie débute donc par AUGMENTIN[®] 1g x 3/j, FLAGYL[®] 500 mg x3/j et CIFLOX[®] 500mg x2/j per os.

Suite à cet épisode, la décision est prise de réséquer cette masse grêle de façon à autoriser une alimentation orale et à mettre en route une chimiothérapie complémentaire.

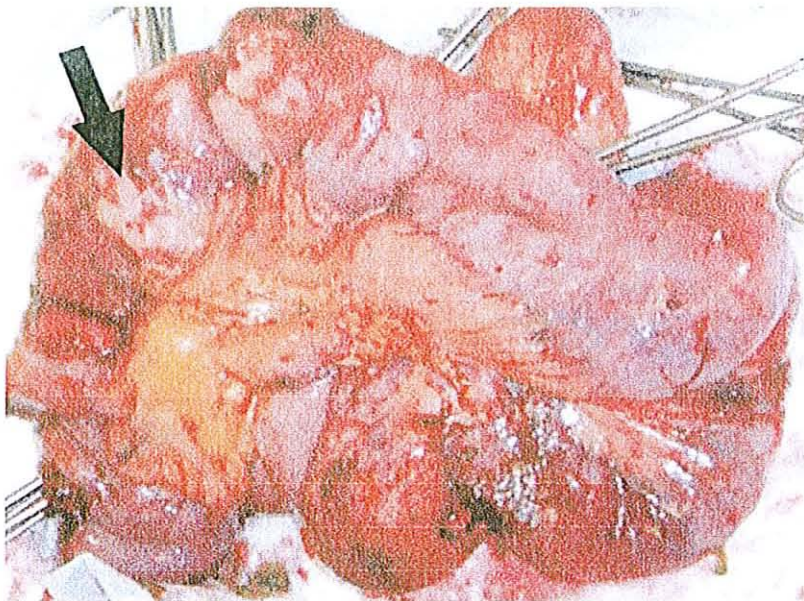
Mr B. est donc transféré dans le service de Chirurgie Générale et Urgences de l'Hôpital Central avec le traitement suivant :

- Régime sans gluten
- AUGMENTIN[®] : 1g x 3/j
- FLAGYL[®] : 500 mg x 3/j
- CIFLOX[®] : 500 mg x 2/j
- SKENAN[®] : 30mg x 2/j
- LEXOMIL[®] : 1,5 mg le matin et 3 mg le soir
- DUPHALAC[®] : 10 mg le matin et le soir

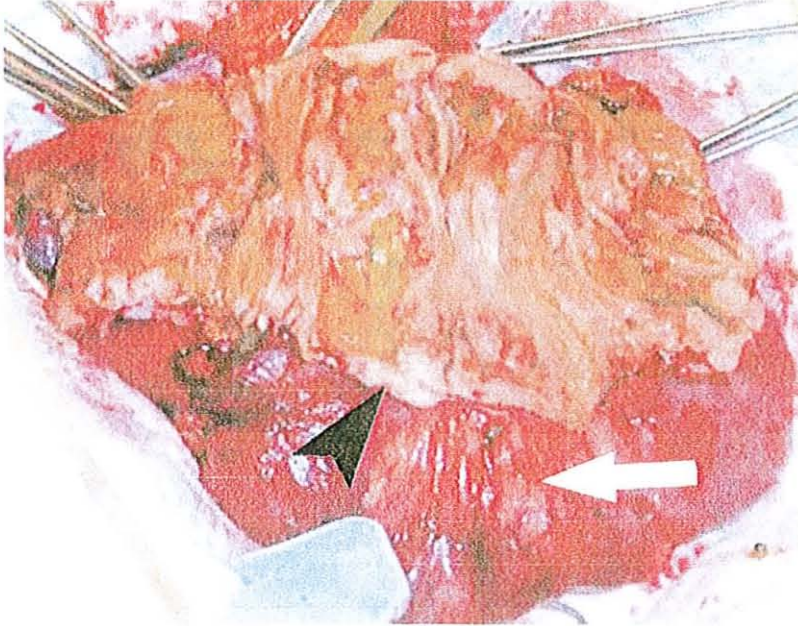
du 6 juin au 4 juillet 2001

Ainsi le 8 Juin, une entérectomie massive est réalisée par laparotomie. Celle-ci, médiane à cheval sur l'ombilic, met en évidence une volumineuse masse fixée dans la paroi à droite (cf. photos ci-dessous). La libération de cette masse impose une résection de la quasi-totalité de l'intestin, ménageant les deux premières anses jéjunales et les deux dernières anses iléales.

Pièce opératoire vue de l'extérieur : masse fixée dans la paroi



Pièce opératoire vue de l'intérieur :
Modifications de la muqueuse intestinale



Les suites opératoires sont marquées par un état septique et un pneumo-péritoine de moyenne abondance. Une nouvelle intervention chirurgicale en urgence montre une plaie du grêle pour laquelle est réalisée une suture par épiploplastie.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire révèle la présence d'une infiltration transmurale massive de la paroi intestinale par des cellules de grande taille aux noyaux polylobés d'aspect anaplasique évoluant sur une atrophie de type MC (cf. photos n° 1, 2 et 3).

Photo n°1 Tumeur infiltrant la paroi en violet
avec disparition des villosités

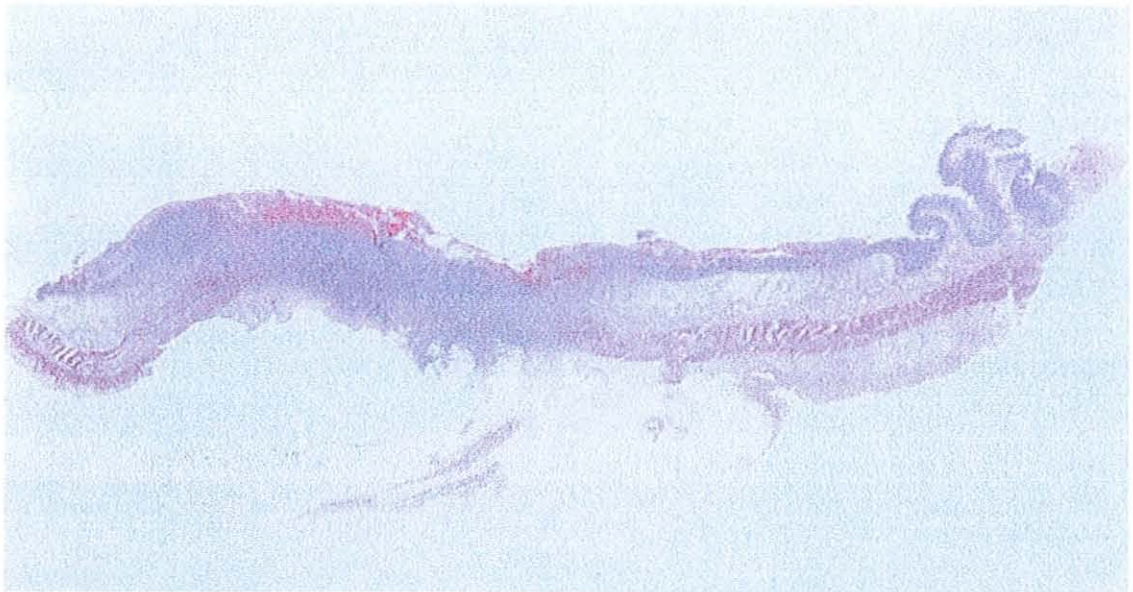


Photo n°2

**Architecture diffuse des cellules néoplasiques
entre lesquelles on note des vaisseaux congestifs**

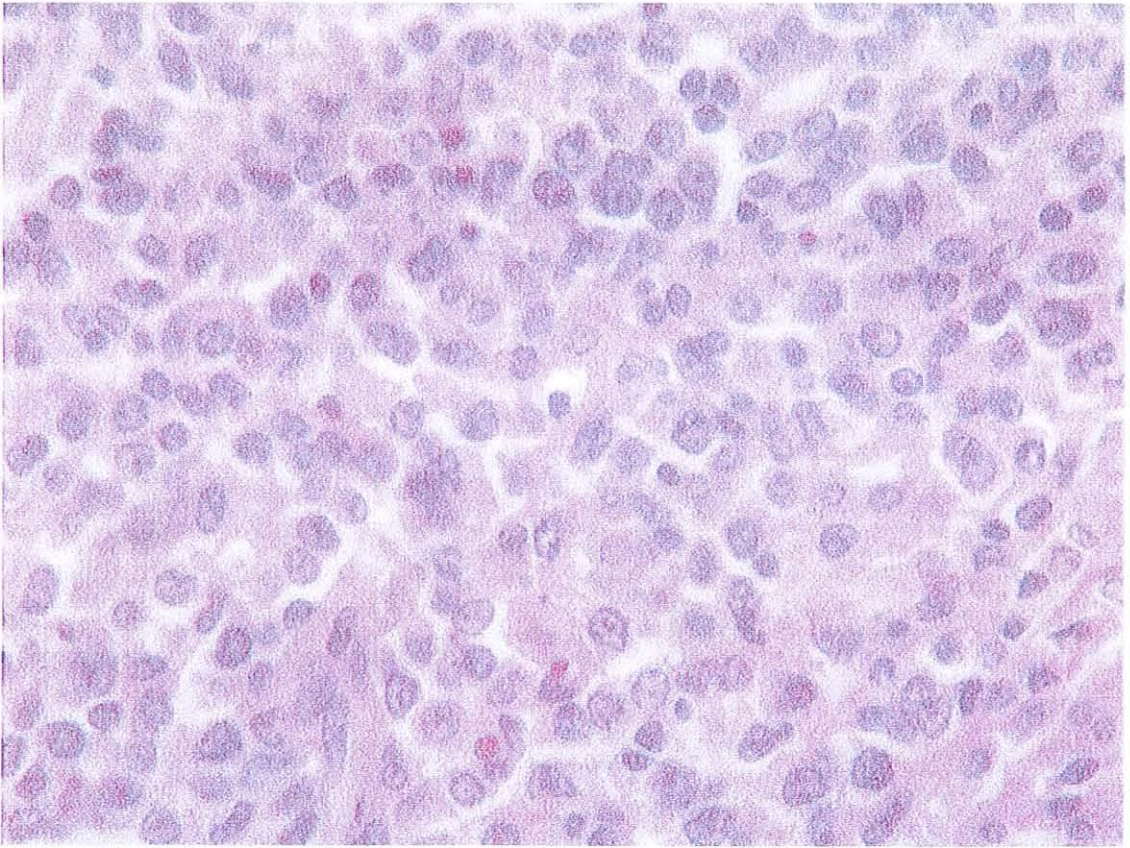
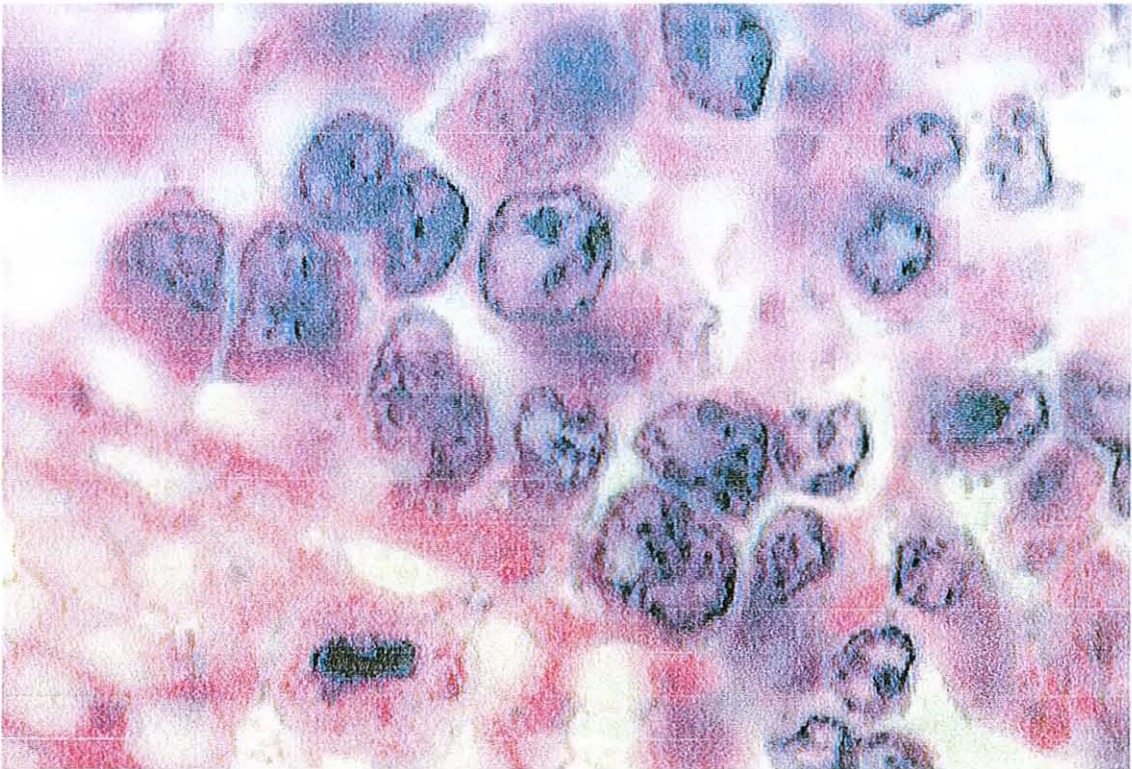


Photo n°3

Cellules néoplasiques avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé

Le noyau vésiculaire est rond ou angulé
avec un cytoplasme faiblement éosinophile

c



L'étude immuno-histochimique montre le phénotype TCD₃⁺, CD₅⁺, CD₈⁺, CD₄₅⁺, CD₄₃⁺, en l'absence de marquages avec les anticorps KL1 (cytokératine) et CD₄ (cf. photos n°4 et 5). Quelques cellules anaplasiques expriment l'antigène CD₃₀ (BERH2), les cellules néoplasiques expriment l'antigène CD₅₆, spécifique des cellules NK. Il y a également un marquage inhabituel des cellules néoplasiques avec l'anticorps L₂₆ (CD₂₀), en l'absence de coexpression de l'antigène PAN B,C,D 79α.

Photo n°4

**Immuno-histochimie Ac anti-CD3
biotine-streptavidine-peroxidase (DAB) x400**

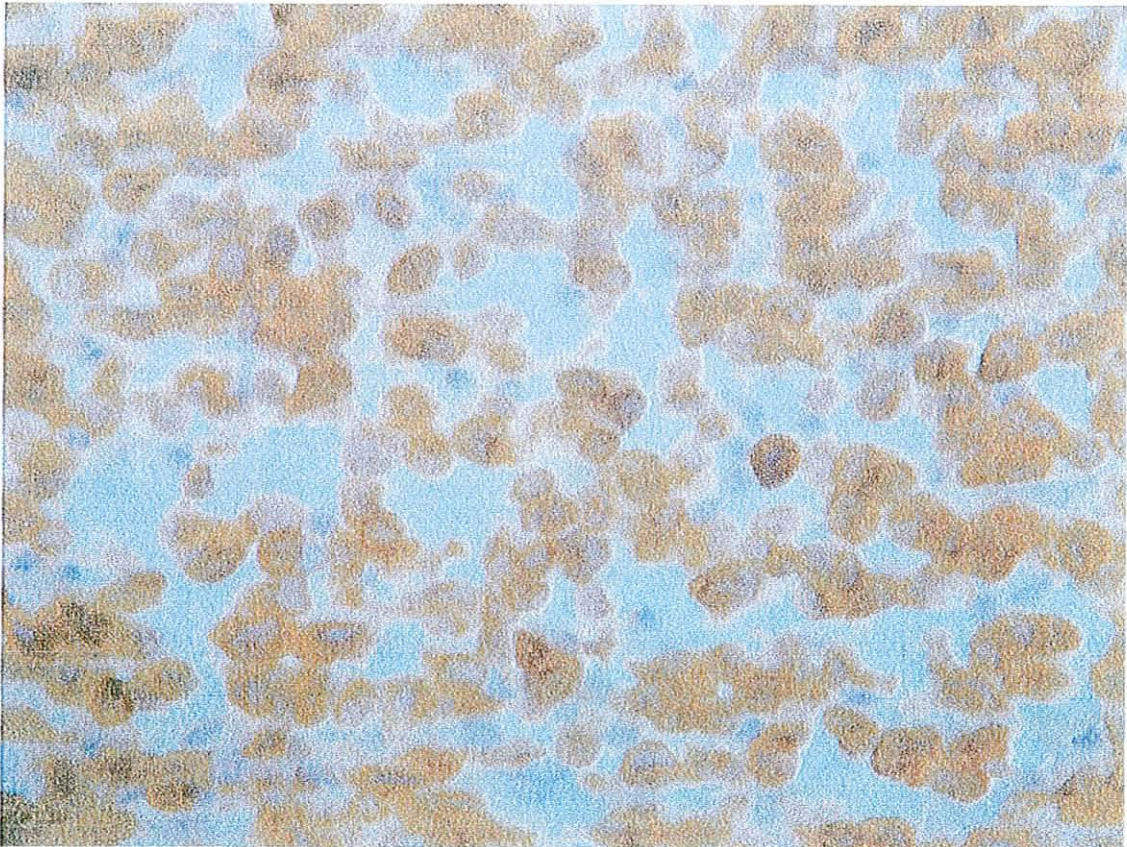
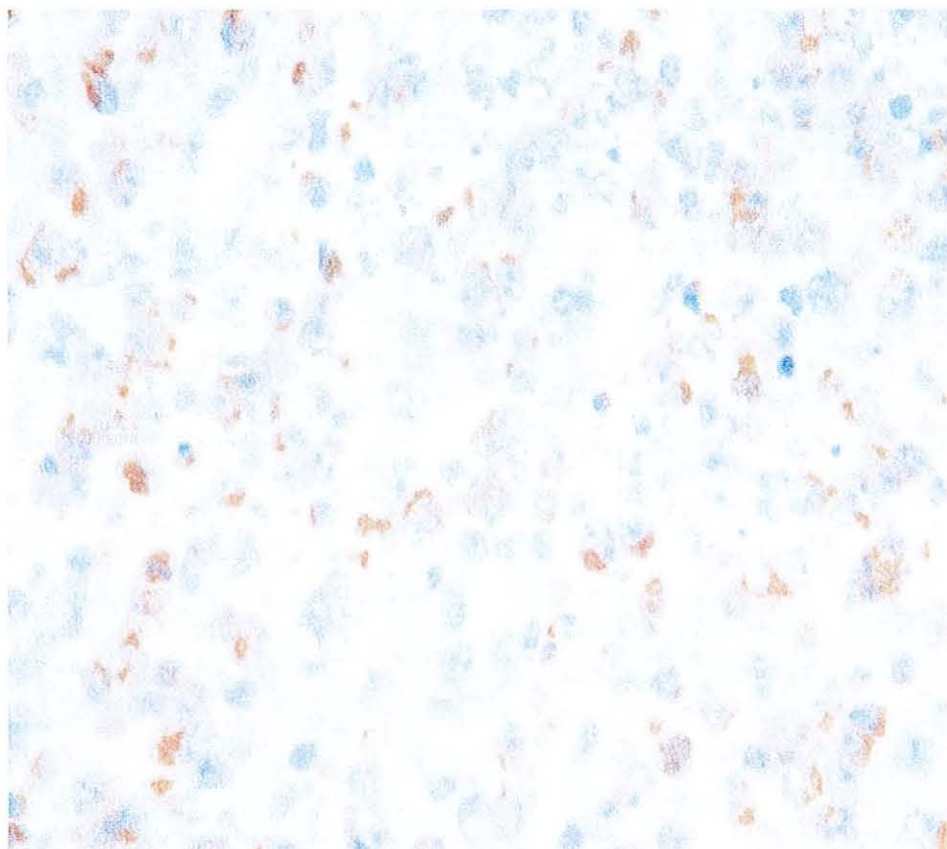


Photo n°5

**Immuno-histochimie Ac primaire TiA1
biotine-streptavidine-peroxidase x 400
Marquage intense cytoplasmique granulaire
des cellules néoplasiques**



En conclusion, compte tenu de l'histoire clinique du bilan biologique et de l'aspect endoscopique au niveau gastrique et duodénal, il s'agit probablement d'un lymphome T CD_8^+ à grandes cellules compliquant "vraisemblablement" une maladie cœliaque ignorée.

- EVOLUTION

du 4 juillet au 8 octobre 2001

Après son séjour dans le service de Chirurgie Générale et Urgences, Mr B. regagne le service de Médecine Interne J. Sur le plan clinique, il présente une diarrhée chronique en rapport avec un syndrome du grêle court, puisqu'il ne lui reste que 70 cm d'intestin grêle.

Quelques jours après son retour, il présente des douleurs abdominales. On retrouve alors à la palpation abdominale, une masse ferme située au niveau du flanc droit.

La tomodynamométrie abdomino-pelvienne montre un épaissement important de la paroi intestinale avec la présence d'adénopathies profondes. Les biopsies à l'aiguille fine permettent de confirmer la récurrence de son lymphome.



Le 27 Juillet, Mr B. bénéficie alors d'une **première cure de COP** (ENDOXAN[®], ONCOVIN[®], SOLUMEDROL[®]). Celle-ci se révèle inefficace puisque la masse continue à progresser d'environ 20 pour 100, visualisée à la tomodensitométrie abdomino-pelvienne le 9 Août 2001.

du 8 Octobre au 14 Novembre 2001

Mr B. est transféré dans le service des Maladies du Sang du CHRU de LILLE pour rapprochement familial.

Il reçoit dans ce service une première cure de chimiothérapie selon le protocole CHOP. A la suite de cette dernière, aucune régression tumorale n'est constatée. Une nouvelle cure est réalisée le 31 Octobre 2001.

L'évolution dans le service est marquée par l'apparition d'une aplasie fébrile nécessitant une antibiothérapie par CLAFORAN[®] et NEBCINE[®]. 72 heures plus tard, le patient est apyrétique et on note dès le 6 Novembre 2001, une augmentation de la taille de la tumeur abdominale avec apparition d'une tuméfaction de l'hypochondre droit, inflammatoire, molle et douloureuse évoquant un abcès sous-cutané. La mise à plat de la tuméfaction permet une libération d'air. D'après la tomodensitométrie abdominale réalisée, une communication entre la tuméfaction et le côlon paraît très probable.

Le bilan biologique réalisé le 13 Novembre 2001 révèle alors une leucopénie à 1,87 G/l, une anémie à 8,4 g/dl d'hémoglobine et des Plaquettes à 17 G/l. Le reste du bilan est sans particularité. Il n'est pas réalisé de dosage des anticorps spécifiques de la MC.

Compte tenu de l'altération progressive de l'état général de Mr B., du pronostic très péjoratif de sa pathologie et de son caractère réfractaire à la chimiothérapie, le patient retourne à domicile.

Son traitement de sortie comprend :

- OFLOCET[®] : 200 mg x 2/j i.v.
- SPASFON[®] : 6 ampoules/24 h
- TAZOCILLINE[®] : 4g x 3/j i.v.
- FLAGYL[®] : 500 mg x 3/j i.v.
- DUROGESIC[®] patch : 100 µg/72 h
- EFFERALGAN[®] codéiné : 500 mg x 2 x 3/j per os

La surveillance du patient, au cours des mois qui ont suivi le diagnostic de maladie cœliaque au niveau biologique, a consisté en la recherche des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium, anti-réticuline, et anti-transglutaminase, mais surtout leur cinétique illustrée par le tableau n°4.

Décembre 2001

Mr B. décide d'interrompre tout traitement. Il décède fin décembre 2001.

Tableau n°4

**EVOLUTION DES ANTICORPS SERIQUES,
ANTI-GLIADINE, ANTI-RETICULINE, ANTI-ENDOMYSIUM
ET ANTI-TRANSGLUTAMINASE AU COURS DU TEMPS**

Date	Ac anti-endomysium		Ac anti-gliadine		Ac anti-réticuline		Ac anti-transglutaminase	
	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG	IgA	IgG
31/05/01 *	+	-	+		+	-	+++	
08/06/01			-	-	-		+	
15/06/01 **			+	-			+	+
05/07/01	+	-	-	-	-	-	+	
06/08/01	+	+	-	Tx limite	-		+	+
10/09/01	+		-	-	-		-	+
04/10/01	+	+	Tx limite	Tx limite	-		+	-

Légende :

* : début du régime sans gluten

** : stabilité de la maladie

+ : positif

- : négatif

- CONCLUSION

Patient de 55 ans présentant une maladie cœliaque révélée suite au diagnostic d'un lymphome malin non hodgkinien de phénotype T, de localisation digestive d'évolution défavorable malgré un traitement chirurgical et chimiothérapique.

Dans ces deux observations, le lymphome T complique à priori une maladie cœliaque ignorée jusqu'alors. Le pronostic très péjoratif de ce type de lymphome nous incite, après un rappel sur la MC et le lymphome T, à comprendre les liens qui unissent ces deux pathologies, à discuter les moyens diagnostiques et préciser l'état du traitement actuel.

4.

**LA MALADIE
CŒLIAQUE
DE L'ADULTE :
RAPPELS**

4-1. EPIDEMIOLOGIE

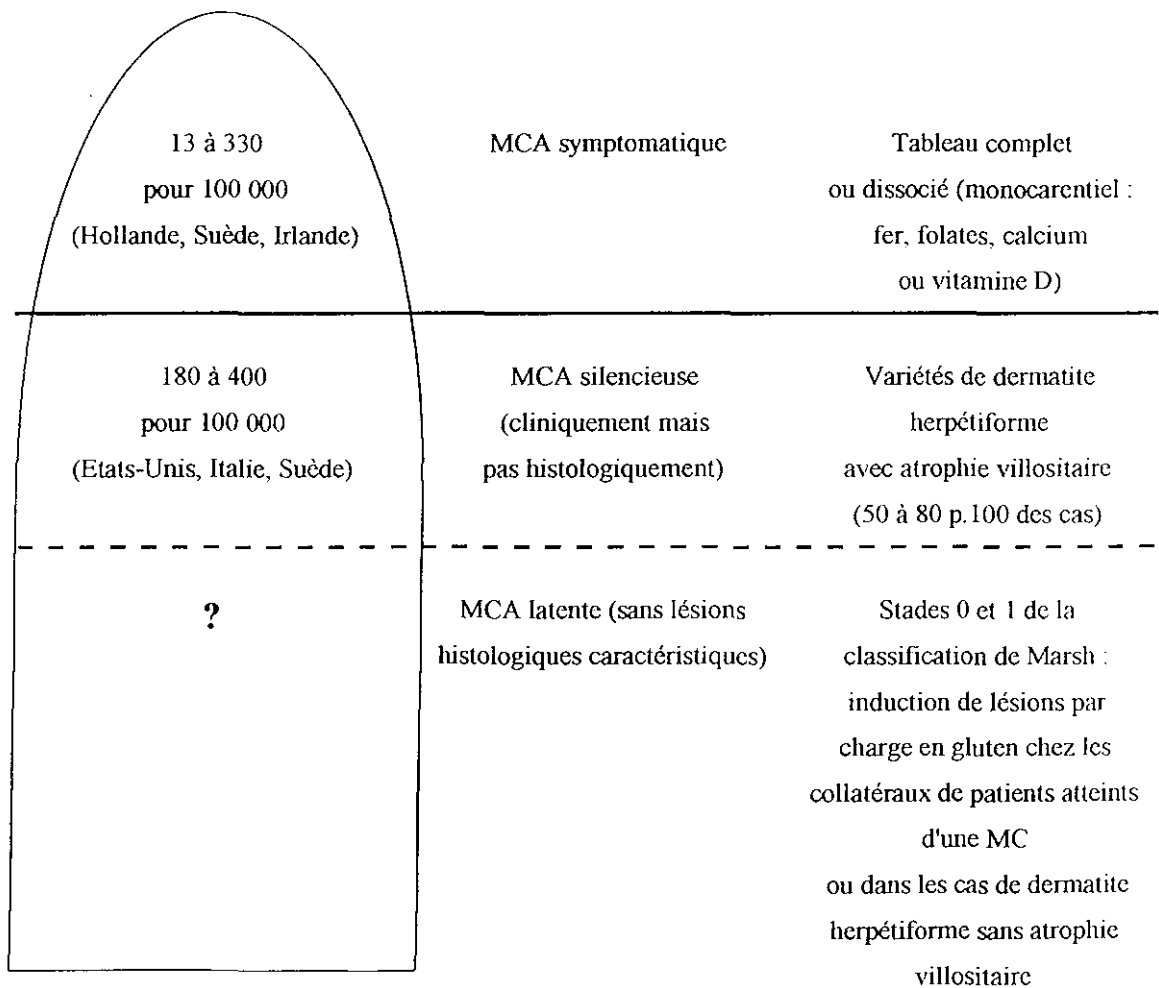
A travers le monde, la maladie cœliaque frappe surtout la population de race blanche. Présente, néanmoins chez les Indiens et les Pakistanais, elle paraît plus rare chez l'Africain Noir, au Japon et en Chine. En France, les chiffres de prévalence chez l'adulte (2 à 10 pour 100 000) remontent à 1974 et sont à l'évidence sous-estimés (6). La prévalence est évoluée à 13 pour 100 000 en Hollande (7), à 95 pour 100 000 en Suède (8) et même à 330 pour 100 000 en Irlande occidentale (9).

Cependant, ces chiffres ne concernent que les formes symptomatiques de la maladie cœliaque, alors que les formes asymptomatiques, silencieuses et latentes représentant la « portion immergée de l'iceberg », seraient beaucoup plus fréquentes (1) (10).

Ainsi dans une population à risque, par exemple chez les parents au premier degré de malades présentant la MC, la prévalence évaluée par des tests de dépistage sérologique chez les seuls sujets asymptomatiques était dix fois supérieure à celle observée dans la population des donneurs de sang (11). Finalement, selon des résultats récents de dépistage systématique, la prévalence globale de la maladie cœliaque serait bien plus forte que celle qui fut précédemment rapportée, son taux atteignant 500 pour 100 000 chez les adolescents italiens et 400 pour 100 000 chez des donneurs de sang nord-américains (1) (12) (cf. tableau n°5).

Maladie cœliaque, silencieuse ou latente : l'"iceberg " (2)

(MCA : maladie cœliaque de l'adulte)



Ce schéma montre bien que la MC symptomatique n'est que la partie visible de l'"iceberg". La partie immergée, qui correspond aux patients asymptomatiques et MC latente, est beaucoup plus importante.

4-2. MACROSCOPIE

La définition de la MC repose sur des lésions morphologiques au niveau de la muqueuse intestinale. Les signes évoquant une atrophie villositaire sont par ordre de fréquence : une diminution du plissement valvulaire, l'aspect en "mosaïque", l'aspect en "écaille" et le plus rarement l'aspect en "fond d'œil" avec une trop bonne visibilité des vaisseaux sanguins. Nous étudierons en détail tous ces signes en [8-1].

4-3. SIEGE DES LESIONS

L'extension des lésions se fait avec le temps, du duodénum vers l'iléon. Le duodénum est toujours atteint, parfois de façon localisée (duodénum proximal, lésions en plage).

L'atteinte duodéno-jéjunale est responsable des troubles oligo-carentiels et des symptômes digestifs non spécifiques. Lorsque le jéjunum distal et l'iléon proximal sont atteints, apparaît le tableau classique de la MC.

La raison de l'extension des lésions reste obscure. De nombreuses formes restent localisées, latentes ou pauci-symptomatiques, d'autres deviennent symptomatiques à la faveur des éléments déclenchants comme le stress métabolique, une chirurgie digestive haute, les suites de couche, des infections systématiques sévères, une gastro-entérite... (13).

L'atteinte du grêle peut s'associer dans 10 à 30 pour 100 des cas à une gastrite et/ou à une colite lymphocytaire, spontanée, induite ou aggravée par une charge en gluten (14) (15).

4-4. HISTO-PATHOLOGIE

4-4-1. Forme classique :

La lésion caractéristique classique de la muqueuse intestinale associée :

- **Une atrophie villositaire totale ou sub-totale**, de siège au moins proximal (duodéal ou duodéno-jéjunal),
- **Des altérations épithéliales** faites d'une double composante, des **entérocytes aplatis et cuboïdaux, pseudo-stratifiés** voire desquamés et une **augmentation des lymphocytes** intra-épithéliaux (intéressant les cellules de phénotype CD_3^+ , CD_8^+ , $TcR\alpha/\beta^+$, celles de phénotype CD_3^+ , CD_8^- , CD_4^- , $TcR\gamma/\delta^+$ - surtout $V\delta_1^+$),
- **Une hypertrophie cryptique**,
- **Une hypercellularité** de la *lamina propria*, faite de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires éosinophiles.

L'étude morphologique par analyse d'images (16) a montré qu'au cours de la MC classique, le volume entérocytaire de surface était réduit de 25 pour 100 et celui de l'épithélium de 80 pour 100, la densité des lymphocytes intra-épithéliaux étant multipliée par 5.

4-4-2. Autres formes

Il existe à côté de la forme classique précédente (*type 3 « atrophique, hyperplasique »*, dans la classification de Marsh) (17) un éventail histopathologique allant de formes dites « latentes », dépistées chez des sujets à risque (la dermatite herpétiforme, chez les parents au premier degré de MC avérée) à des formes très sévères.

Cet éventail correspond à **quatre autres types de muqueuses du grêle dans la classification de Marsh :**

- *Le type 0 « pré-infiltratif »* répond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra-épithéliale.
- *Le type 1 « infiltratif »* est une muqueuse quasi-normale dont la seule anomalie est une hyperlymphocytose intra-épithéliale spontanée.
- *Le type 2 « infiltratif-hyperplasique »* comporte en plus du précédent, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion.
- *Le type 4 « atrophie-hypoplasique »* associe l'atrophie villositaire totale et l'hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, chez des sujets habituellement résistants au régime sans gluten.

4-4-3. Evolution sous régime sans gluten

Sous un régime sans gluten strictement suivi, les lésions épithéliales se réparent en quelques jours, parallèlement aux lésions inflammatoires de la *lamina propria* ; l'hyperlymphocytose intra-épithéliale de type CD₃⁺ TcR α/β ⁺ régresse, alors que celle à CD₃⁺ TcR γ/δ ⁺ persiste.

L'atrophie villositaire se répare de bas en haut en six mois à un an, et de façon incomplète dans 50 pour 100 des cas, ce qui n'empêche par une réponse clinique complète ou presque.

En cas de rechute latente, les lésions de la *lamina propria* et des entérocytes sont les premières en date (en quelques heures à quelques jours), l'atrophie villositaire pouvant n'apparaître qu'après plusieurs mois : l'hyperlymphocytose intra-épithéliale CD₃⁺ TcR α/β ⁺ réapparaît précocement lors des phases actives de la maladie (18).

4-5. GENETIQUE ET IMMUNO-GENETIQUE

La MC est liée au complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) notamment avec les gènes HLA de classe II qui incluent DR, DQ et DP sur le bras court du chromosome 6 (19) (20).

La prévalence familiale de la MC chez les parents au premier degré des patients atteints par cette maladie, est de 8 à 12 pour 100 (extrêmes : 2 à 20 pour 100). La concordance des jumeaux homozygotes pour la maladie est de 70 pour 100, alors qu'elle est de 30 pour 100 dans une fratrie de germains HLA identiques (21).

L'HLA DQ2 est retrouvée chez 95 pour 100 des patients porteurs d'une MC et l'HLA DQ8 chez les 5 pour 100 restants. L'HLA DQ2 peut être codée soit en position "vs" soit en position "trans" (19).

De meilleures associations sont retrouvées avec les haplotypes de susceptibilité HLA DR3 ou HLA DR5/DR7 exprimant une même molécule DQ, l'hétérodimère DQ ($\alpha 1$ 0501, $\beta 1^*$ 0201) (22). Il est présent chez 82 à 99 pour 100 des patients porteurs d'une MC étudiée (versus 25 pour 100 des témoins). La valeur prédictive négative de l'hétérodimère n'est donc pas de 100 pour 100 et le fait qu'elle soit négative ne permet pas d'exclure formellement la maladie (23).

Le mécanisme le plus probable par lequel les associations HLA prédisposent à la MC correspond à la fixation de la molécule DQ ($\alpha 1^*$ 0501, $\beta 1^*$ 0201) avec un peptide issu de la gliadine qui la présentera aux cellules T (1).

4-6. PHYSIO-PATHOLOGIE (cf. schéma p.74)

In vitro, la gliadine, mise au contact de biopsies intestinales issues de malades porteurs d'une MC non traitée ou sous régime sans gluten, induit la production locale d'anticorps anti-endomysium (AEM) (24).

L'antigène reconnu par les AEM est un antigène jéjunal situé sous la membrane basale des cellules épithéliales ; or les AEM sont aussi dirigés contre des protéines de la matrice extra-cellulaire qui agiraient comme auto-antigène (25) (26). Cet auto-antigène récemment identifié correspondrait à une transglutaminase (TG) tissulaire, enzyme assez

ubiquitaire, notamment libérée par les macrophages et les entérocytes, et déjà connue pour avoir la gliadine parmi son petit nombre de substrats (27).

Il est actuellement retenu que l'activation cellulaire T, lésion immuno-pathologique première de la MC, siègerait non pas dans l'épithélium de surface, mais dans le chorion. A la faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale, soit chez les sujets prédisposés, soit induite par une infection intestinale (ou autre), les peptides de la gliadine vont traverser l'épithélium et atteindre la *lamina propria*. A ce niveau, la gliadine va être dé-amidée par la TG (28) (29).

Les complexes gliadine TG vont être captés par les macrophages et les cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 (ou DQ8) puis présentés à des lymphocytes CD_4^+ spécifiques du chorion. Les lymphocytes CD_4^+ exprimant le récepteur cellulaire T (TCR) α/β , vont :

a) Induire une réponse en cytokines de type Th 2 avec sécrétion d'interleukines (IL) 4, 5, 10 et 13 qui, par la stimulation des lymphocytes B puis des plasmocytes, aboutit à la production d'anticorps anti-gliadine (AG) et anti-TG (ATG) (30).

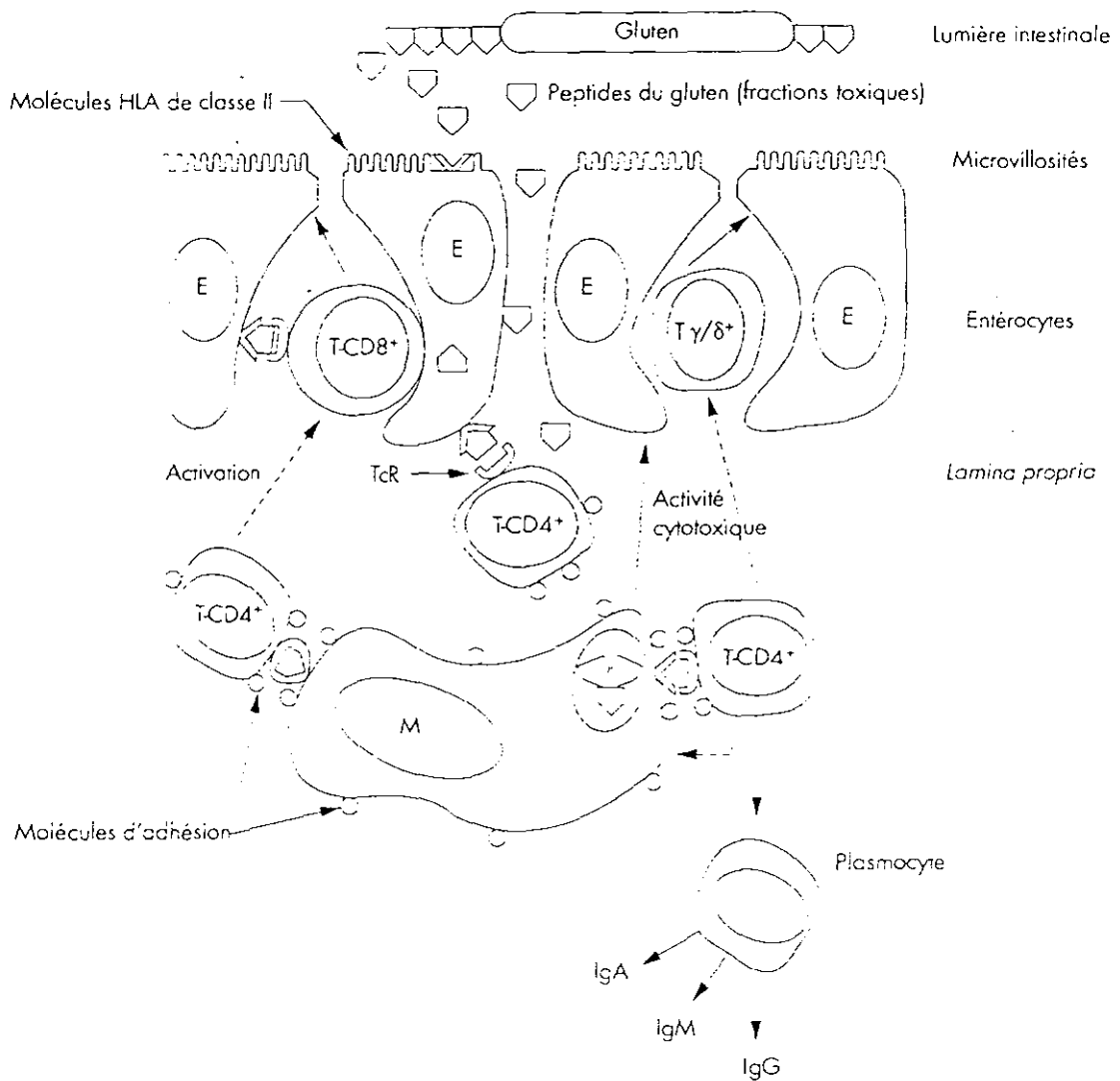
b) Stimuler un profil de sécrétion cytokinique par les lymphocytes CD_4^+ activés spécifiques. Les cytokines pro-inflammatoires ainsi produites (TNF α , Interferon γ notamment) peuvent alors activer des lymphocytes intra-épithéliaux CD_8^+ cytotoxiques et recruter d'autres cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages, monocytes). Tous ces faits contribuent aux lésions entérocytaires (30).

c) Stimuler les fibroblastes, à l'origine d'une amplification de la production de TG par augmentation de l'expression entérocytaire des antigènes HLA-DR, mais également une sécrétion de métalloprotéinases de type 1 et 3, responsables des modifications architecturales de la muqueuse entérocytaire, à savoir l'AV et l'hypertrophie des cryptes (30).

Selon le mécanisme, tous les composants d'une maladie auto-immune seraient ainsi réunis : le stimulus (la gliadine), la susceptibilité des gènes du complexe majeur d'histo-compatibilité de classe II (DQ) et l'auto-antigène (TG) (27).

La maladie auto-immune serait entretenue tant que le stimulus, la gliadine, n'est pas supprimé : l'effet principal de celle-ci, dont la haute affinité pour la réticuline de la *lamina propria* du jéjunum est établie, est de démasquer des épitopes endomysiaux et réticuliniques (TG). Ces derniers sont pris en charge par des molécules spécifiques de classe II situées sur les cellules présentant les antigènes à une population cellulaire T auto-réactive et auto-entretenu (25).

SCHEMA PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES PROCESSUS IMMUNS DE LA MUQUEUSE INTESTINALE AU COURS DE LA MALADIE CÉLIAQUE (2)



La digestion du gluten libère des peptides à courte chaîne passant par l'épithélium entérocytaire. Les peptides toxiques suivent un processus défini de liaison aux molécules HLA de classe II, puis de présentation par les macrophages (M) de la *lamina propria* aux cellules T-CD4⁺ spécifiques d'antigènes. Leur activation conduit à la production de cytokines, notamment d'interféron γ , qui mène, à son tour, à l'activation d'autres cellules immunes de la muqueuse, incluant les macrophages, les lymphocytes intra-épithéliaux cytotoxiques T-CD8⁺, les lymphocytes intra-épithéliaux ayant le récepteur cellulaire T (TcR) $\gamma\delta^+$, et les plasmocytes du chorion. La production locale de cytokines augmente l'expression des molécules HLA de classe II par les entérocytes, celle de molécules d'adhésion au sein de la *lamina propria*, et la prolifération cellulaire des cryptes. La surexpression des molécules HLA de classe II facilite le cheminement de l'antigène et sa présentation par les entérocytes, amplifiant encore la réponse immune aux peptides du gluten. L'altération des entérocytes peut relever de la production locale de médiateurs toxiques, à la fois dans la *lamina propria* et dans l'épithélium, mais aussi de mécanismes directs de cytotoxicité. Le rôle des lymphocytes intra-épithéliaux TcR $\gamma\delta^+$ n'est pas connu, qu'il se fasse dans le sens d'une cytotoxicité ou dans celui d'une cytoprotection.

4-7. MANIFESTATIONS CLINIQUES

4-7-1. Manifestations révélatrices

Le tableau clinique caractéristique et classique de la MC regroupe : **une diarrhée, une stéatorrhée, un amaigrissement.**

Cette triade doit conduire à la réalisation de biopsies intestinales. Mais, il existe des signes cliniques moins francs (31).

Tableau n°6 (31)

Symptômes typiques (fréquence en %)	Manifestations atypiques
<ul style="list-style-type: none">▪ Diarrhée chronique (53-80 %)▪ Asthénie (61-79 %)▪ Amaigrissement (41-70 %)▪ Distension abdominale (18-70%)▪ Douleurs abdominales (26-50 %)▪ Constipation (3-33 %)▪ Nausées, vomissements (18-32 %)▪ Oedèmes (5-32 %)▪ Retard de croissance (6-19 %)	<p>1) secondaires à la malabsorption</p> <ul style="list-style-type: none">▪ petite taille▪ ostéopénie, douleurs osseuses▪ fausse-couches récidivantes▪ stéatose hépatique▪ douleurs abdominales récidivantes▪ flatulence▪ Anémie ferriprive▪ Crampes, tétanie▪ Alopécie <p>2) indépendantes de la malabsorption</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Hypoplasie de l'émail dentaire▪ Ataxie▪ Hypertransaminémie inexplicquée▪ Aphotose buccale récidivante▪ Myasthénie▪ Psoriasis▪ Polyneuropathie

Le diagnostic se fait à tout âge, mais il existe un pic de fréquence au niveau de la 4^{ème}-5^{ème} décennie chez la femme, 5^{ème}-6^{ème} chez l'homme. Le sex ratio (F/H) de la MC est de 2. Pour un tiers des malades, les symptômes sont présents dans l'enfance (32).

4-7-2. Manifestations associées

De nombreuses affections sont décrites en association avec la MC (cf. tableau n°7). Pour quatre d'entre elles, l'association a été significativement démontrée. Il s'agit de la dermatite herpétiforme, du diabète insulino-dépendant, d'un déficit sélectif en IgA et d'une cirrhose biliaire primitive (32).

Un dépistage sérologique de la MC devra être ainsi systématiquement proposé dans ces affections.

Nous allons reprendre les plus fréquentes en les détaillant.

4-7-2-1. Atteintes cutanéomuqueuses

➤ La dermatite herpétiforme :

L'atteinte la plus fréquente correspond à la dermatite herpétiforme (DH). La fréquence de la MC au cours de celle-ci est de 70 à 100 pour 100, mais à l'inverse, la DH est exceptionnelle dans les statistiques de la MC.

La DH est une dermatose inflammatoire chronique bénigne, associant des vésicules ou des bulles avec des érosions groupées en placards prurigineux.

Sur le plan histologique, on retrouve des décollements sous-épidermiques, avec des micro-abcès au sommet des papilles, faits d'un infiltrat dense de polynucléaires neutrophiles et d'un nombre variable d'éosinophiles.

En immuno-fluorescence, on peut voir des dépôts micro-granulaires d'Immunoglobulines A dans le derme papillaire au niveau de la jonction dermo-épidermique (33).

Il existe une évolution favorable de ces lésions sous régime sans gluten.

➤ *Autres atteintes cutané-muqueuses :*

On peut observer également une vascularite cutanée nécrotique avec des nodules hypodermiques et un purpura (34). L'hippocratisme digital quant à lui, est retrouvé dans 20 pour 100 des cas de MC et s'améliore nettement sous régime sans gluten. L'hyper-pigmentation cutanée et parfois de la muqueuse buccale, lichen plan et *pyoderma gangrenosum* sont parfois présents.

La MC s'associe également à une aphtose buccale récurrente que l'on appelle la sprue cœliaque qui régresse sous régime sans gluten (35) (21).

Une alopecie, parfois à type de pelade décalvante peut être associée à la MC (dans 1,2 pour 100 des cas) (36).

4-7-2-2. Endocrinopathies

Au cours de la MC, leur prévalence est significativement augmentée (11,9 pour 100) alors que pour une population normale, elle est de 4,3 pour 100 (37).

En ce qui concerne le diabète insulino-dépendant, sa prévalence est importante au cours de la MC (5,4 pour 100 versus 1,5 pour 100 dans la population témoin). Et inversement, la prévalence de la MC au cours d'un diabète insulino-dépendant est significativement augmentée (2,2 à 4 pour 100 en Europe et 6,4 pour 100 aux Etats-Unis) (38) (39). Le régime sans gluten augmente les besoins en insuline après correction de la malabsorption.

On peut également constater que la prévalence d'une affection thyroïdienne augmente au cours d'une MC (5,4 à 14 pour 100 versus 3 pour 100 dans une population témoin) (40). Elles correspondent à des thyroïdes avec hypo et hyperthyroïdie dans respectivement 10,3 et 3,7 pour 100 des cas.

4-7-2-3. Atteintes neurologiques

Les atteintes centrales ou périphériques sont rares, bien qu'une prévalence de 5 à 8 pour 100 ait été rapportée dans une population de malades avec MC, suivis depuis plus de dix ans (41). Les hommes et les sujets âgés sont préférentiellement atteints. On observe donc les atteintes centrales et les atteintes périphériques.

En ce qui concerne l'atteinte centrale, les signes cliniques sont bilatéraux et symétriques avec par ordre de fréquence décroissante, des syndromes

cérébelleux, cordonaux postérieurs et le syndrome d'ataxie-myoclonie progressive. L'évolution, lente et grave, se fait vers une démence terminale.

En ce qui concerne l'atteinte périphérique, la topographie diffère de celle observée lors des neuropathies carencielles (dénutrition, pellagre, alcoolisme chronique). Cependant, malgré une stricte observance du régime sans gluten, et d'une polyvitaminothérapie à dose maximale, on peut voir apparaître des complications.

La MC pourrait également expliquer de nombreux cas de syndrome atypique de Sturge-Weber, comportant des calcifications cérébrales et une comitialité, sans angiome cutané, notamment facial.

Un syndrome dépressif ou une anxiété peuvent être remarqués dans la MC (42).

Le régime sans gluten aurait amélioré les troubles psychiques dans quelques cas anecdotiques.

4-7-2-4. Atteintes ostéo-articulaires

Elles sont rares. La principale atteinte est l'oligo-arthrite inflammatoire généralement séro-négative, touchant les chevilles, les genoux, les hanches et/ou le rachis lombaire. Ces signes articulaires peuvent régresser partiellement sous régime sans gluten (43). La pathogénie est inconnue. L'ostéopathie de la MC associe de façon variée, ostéoporose, ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire ou fonctionnelle. Elles sont présentes chez 40 pour 100 des adultes avec MC.

4-7-2-5. Pathologie hépato-biliaire

On peut constater une élévation modérée des transaminases, associée à des signes histologiques d'hépatite non spécifique chez 50 pour 100 des malades avec MC suivant mal le RSG (44).

Au cours de l'hypertransaminasémie apparemment cryptogénétique, la fréquence de la MC a été évaluée à 9 pour 100. Cette anomalie est réversible sous régime sans gluten bien suivi (34).

Parmi les lésions hépatiques décrites en association à la MC comme l'hépatite chronique auto-immune, cirrhose auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, seule la dernière a été confirmée de façon significative (45).

4-7-2-6. Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique

La MC expliquerait 70 pour 100 de l'ensemble des cas d'hyposplénisme (anomalies fonctionnelles liées à l'atrophie acquise de la rate).

Les signes de celui-ci, lorsqu'ils sont systématiquement recherchés sur un frottis sanguin (corps de Howell-Jolly, acanthocytes, plaquettes géantes, hyperplaquettose) sont décelés dans 30 à 35 pour 100 des cas de MC : inversement quand on découvre de telles anomalies sur un frottis, on recherche une MC (46).

L'hyposplénisme est responsable d'infections graves. Il est significativement associé à la présence d'auto-anticorps de la MC (59 pour 100 des cas) ; il s'associe dans 22 pour 100 des cas à une maladie auto-immune patente (46). Comme les auto-anticorps, il peut régresser sous régime sans gluten (34).

Au cours de la MC, l'atrophie splénique peut n'être qu'un élément d'une atteinte plus généralisée du système réticulo-endothélial, telle que la cavitation ganglionnaire mésentérique constamment associée à une atrophie splénique (47) ; les lésions mésentériques ne répondent au régime sans gluten que dans moins d'un cas sur deux.

La thrombocytose, observée dans plus de 50 pour 100 des cas de MC non traitée, peut s'intégrer dans l'hyposplénisme, mais ne lui est pas significativement associée et reste le mécanisme souvent inexplicable (34).

4-7-2-7. Autres manifestations associées

On peut citer des broncho-pneumopathies, des collagénoses dont le syndrome de Gougerot-Sjögren, des polymyosites, une entérocolite cryptogénétique, un purpura rhumatoïde, un purpura thrombopénique, une maladie de Biermer, une péricardite récurrente et la néphropathie mésangiale (48).

Tableau n°7

**LES PRINCIPALES AFFECTIONS
DONT L'ASSOCIATION A LA MALADIE CŒLIAQUE
DE L'ADULTE EST JUGEE CERTAINE OU POSSIBLE (2)**

Principales affections	Dépistage sérologique nécessaire
▪ Diabète insulino-dépendant	
▪ Déficit sélectif en IgA	X
▪ Dermate herpétiforme	X
▪ Cirrhose biliaire primitive	
▪ Thyroïdite avec dysthyroïdie	X
▪ Epilepsie et calcification cérébrales	X
▪ Polyneuropathies	X
▪ Néphropathie mésangiale à IgA	X
▪ Polyarthrite inflammatoire	
▪ Polyarthrite rhumatoïde	X
▪ Maladie du poumon de fermier	
▪ Maladie des éleveurs d'oiseaux	
▪ Maladie d'Addison	
▪ Trisomie 21	X
▪ Syndrome de Turner	
▪ Syndrome de Sjögren	
▪ Malformations cardiaques congénitales	
▪ Gastrite atrophique auto-immune	
▪ Sarcoidose	
▪ Ataxie-myoclonie progressive	

4-8. DIAGNOSTIC POSITIF

4-8-1. La vidéo-entéroscopie poussée (VEP) associée à des biopsies intestinales

La MC est une affection qui est caractérisée par des lésions morphologiques au niveau du duodénum visibles par exploration endoscopique avant le régime sans gluten.

Le renouveau est venu du développement de l'entéroscopie poussée dans les années 1990. L'exploration du jéjunum est possible avec un coloscope, mais reste limitée à la première anse intestinale. La mise au point d'entérosopes semi-longs (2,40 m à 2,60 m) par les filiales européennes d'Olympus et de Pentax a renouvelé le concept d'entéroscopie poussée par voie haute, puisque le jéjunum proximal et moyen peuvent être examinés. Les anses iléales le sont également dans le même temps ou lors d'une deuxième investigation, grâce à la méthode de l'entéroscopie poussée par double voie. Dans ces conditions, une exploration totale est possible dans 30 pour 100 des cas. Complète ou non, la résolution du problème clinique posé l'est dans 70 pour 100 des cas (49) (50).

Au cours de cet examen, des biopsies sont réalisées. Dans le cadre d'une MC, celles-ci sont en moyenne au nombre de six, prélevées au niveau du 2^{ème}, 3^{ème}, voire du 4^{ème} duodénum.

L'aspect endoscopique de la muqueuse duodénale d'un patient porteur d'une MC est très évocateur. Plusieurs études ont montré que la réduction de la hauteur et du nombre des plis de la muqueuse intestinale est le signe endoscopique le plus courant chez l'adulte. Cependant, d'autres signes sont

retrouvés comme le signe de Gasbarrini (aspect en "écaille"), l'aspect en "mosaïque", l'aspect en "fond d'œil" avec une trop bonne visibilité des vaisseaux sanguins (52).

Le tableau n°8 résume les résultats d'une étude faite à partir d'une petite série de patients atteints d'une MC (51).

Tableau n°8

SENSIBILITE ET SPECIFICITE DES LESIONS ENDOSCOPIQUES CARACTERISTIQUES DE LA MC (51)

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
<i>Diminution du plissement valvulaire</i>		
Brocchi et al, N Engl Med (1988)	88	83
Mc Ityre et al, Gastrointest Endosc (1992)	73	97
Van Bergeijk et al, J Clin Nutr Gastroenterol (1993)	75	100
Maurino et al, Dig Dis Sci (1993)	76	98
<i>Signe de Gasbarrini</i>		
Jabbari et al, Gastroenterology (1988) ; adult celiac disease	78	
Corazza et al, Gastrointest Endosc (1993) ; childhood celiac disease	88	87
<i>Diminution du plissement valvulaire + aspect en mosaïque</i>		
Rossini et al, Clin Gastroenterol (1996)	92	97
<i>Diminution du plissement valvulaire + signe de Gasbarrini + aspect en mosaïque</i>		
Magazzu et al, J Clin Gastroenterol (1994)	100	99
<i>Diminution du plissement valvulaire + signe de Gasbarrini + aspect en mosaïque + bonne visibilité des vaisseaux sanguins</i>		
Maurino et al, Dig Dis Sci (1993)	94	92

4-8-2. Les marqueurs sérologiques

De nombreuses études ont mis en évidence des titres élevés d'anticorps sériques, anti-gliadine (AG), anti-réticuline (AR) et anti-endomysium (AEM) au cours de la maladie cœliaque.

Ils ont un grand intérêt dans le repérage des nouveaux cas de MC, dans le suivi et la surveillance des patients atteints par une MC connue.

Les AEM sont, comme les AR, dirigés contre les fibres de type réticulinique, argentaffine, du tissu conjonctif. Mais, alors que les AR réagissent avec divers tissus humains et de rongeurs, les AEM sont plus spécifiques d'espèce et ne réagissent qu'avec le tissu conjonctif (l'endomysium) qui engaine les faisceaux de fibres musculaires lisses du tractus digestif de primates.

Les anticorps spécifiques d'organes, décrits comme anti-jéjunum de classe IgA, sont en fait identiques aux AEM : ceci s'accorde avec la libération totale d'AEM lors du contact direct in vitro de la gliadine avec la muqueuse jéjunale des patients atteints par la maladie et suggère un rôle pathogène des AEM (24) (26).

Le dépistage sérologique augmenterait de 12 pour 100 l'incidence de détection de la MC (53).

Le tableau n°9 résume les résultats récents de sensibilité et de spécificité des tests sérologiques de dépistage de la MC. Ils ont été confirmés par une étude en région parisienne (54)

Tableau n°9

**PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES
DES TESTS SÉRIQUES DE DÉTECTION
DE LA MALADIE CÉLIAQUE NON TRAITÉE
(valeurs extrêmes des données de la littérature)***

	Anticorps anti-endomysium	Anticorps anti-transglutaminase	Anticorps anti-gliadine		Anticorps anti-réticuline	
	IgA	IgA	IgA	IgG	IgA	IgG
Sensibilité %	74-91	> 90 %	52-93	59-81	47-91	44
Spécificité %	100	> 99 %	90-100	79-84	90-100	100
Valeur prédictive positive %	100	-	-	-	-	-
Valeur prédictive négative %	96	-	-	-	-	-

(-) : non disponible

(*) : D'après FERREIRA M. et al (55), SATEGNA-GUIDETTI C. et al (56), TRIER JS. (21), VALDIMARSSON T. et al (57)

Nous pouvons remarquer que la sensibilité des AEM de classe IgA (AEM-IgA) est la plus élevée, proche de 100 pour 100 lorsque la MC n'est pas traitée ; leur titre diminue, voire s'annule sous régime sans gluten. Leur spécificité est pratiquement de 100 pour 100, alors que celle des AG de classe IgA qui peuvent être détectés dans d'autres affections, telles des maladies bulleuses cutanées sans atrophie villositaire (34) est inférieure.

Récemment, la cible antigénique des anticorps anti-endomysium a été identifiée. Il s'agit de la transglutaminase tissulaire. La détection des anticorps anti-transglutaminase par un test ELISA (enzyme – linked

immunoabsorbent assay) marque simple, reproductible et performante de la MC, va probablement supplanter les autres tests sérologiques (34) (55). Les anticorps anti-transglutaminase IgA ont une sensibilité supérieure à 90 pour 100 et une spécificité de 99 pour 100.

La corrélation entre AEM et anticorps anti-transglutaminase (ATG) dans le dépistage de la MC a été décrite comme excellente (58) (59) (60).

Cependant, les performances de ces anticorps varient d'un laboratoire à l'autre, du fait de différences méthodologiques ou dans la sélection des malades.

4-8-3. Autres tests

4-8-3-1. Charge rectale en gluten

La charge rectale en gluten consiste à administrer dans le rectum une quantité connue de gluten (fraction III de Frazer) et d'effectuer 4 à 6 heures plus tard des biopsies rectales.

Dans une étude prospective, la numération des lymphocytes intra-épithéliaux totaux ou de la sous-population de lymphocytes intra-épithéliaux CD₃ γ/δ^+ sur les biopsies rectales apparaissait une excellente méthode pour le diagnostic de MC avec une sensibilité et une spécificité de 90 pour 100 (61). Si ces résultats se confirmaient, l'étude de la muqueuse rectale après charge en gluten pourrait constituer un test diagnostique simple et fiable.

Le principal intérêt de ce test est qu'il permet de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de MC chez des patients déjà sous régime sans gluten, alors que les marqueurs sérologiques et les biopsies duodénales n'ont de valeur, dans cette dernière situation, que s'ils sont positifs.

4-8-3-2. Test au D-Xylose et tests de perméabilité intestinale

Le test au D-Xylose et les tests de perméabilité intestinale sont des examens qui n'ont plus leur place pour le diagnostic de MC. Leur principal intérêt est pour son dépistage. Leur sensibilité pour le diagnostic est de 70 pour 100 et la spécificité est mauvaise.

4-8-3-3. La radiologie

4-8-3-3-1. L'abdomen sans préparation :

La radiographie simple ne présente aucun élément spécifique. Elle peut objectiver une distension aérique grêle plus ou moins importante. Au cours des poussées aiguës, on peut parfois retrouver des niveaux hydro-aériques semblables à ceux d'un syndrome occlusif.

4-8-3-3-2. Le transit du grêle :

Le transit du grêle est utile lorsque le tableau clinique, biologique ou histologique n'est pas typique, mais aussi lorsque le diagnostic d'atrophie villositaire est fait, afin d'éliminer une pathologie associée. Dans 5 à 10 pour 100 des cas de MC, s'observent des anomalies aspécifiques, associant une dilution du produit de contraste et une dilatation modérée des

anses jéjunales. Cet aspect est parfois décrit sous le nom de "grêle fonctionnel". Ce syndrome évoque l'existence d'une malabsorption sans permettre d'en préciser l'étiologie exacte. Il correspond dans 60 pour 100 des cas à une MC, dans 30 pour 100 à une malabsorption d'autre cause (comme la dermatite herpétiforme, la sprue collagène...) et dans 10 % des cas n'a pas de cause précise (62).

Les anomalies objectivées au cours du transit du grêle le seront d'autant mieux que la technique d'entéroclyse aura été réalisée.

Cette technique consiste en une infusion de 1 000 à 1 500 ml de baryte fluide au moyen d'une sonde duodénale placée au-delà de l'Angle de Treitz, puis création d'un double contraste par infusion de Méthylcellulose ou d'eau ou injection d'air (63).

Les signes évocateurs de la maladie cœliaque sont constitués par des invaginations fonctionnelles associées d'une part à une flaccidité pariétale, et d'autre part des altérations des plis.

Les invaginations, transitoires, non obstructives, s'observent une fois sur cinq. Elles sont surtout jéjunales, parfois multiples. En dehors de la MC, elles ont été signalées de façon exceptionnelle chez l'adulte dans des cas de sprue tropicale, de parasitose, d'intolérance au lait de vache et de sclérodermie (62).

La flaccidité pariétale, conséquence d'hypotonie, se manifeste par une coalescence intermittente des parois, induisant des encoches ou des défauts de remplissage aux contours flous, disparaissant ou s'accentuant selon la

position des anses et le degré de compression. Ces aspects peuvent être considérés comme le premier stade d'une invagination (62).

Les plis du duodénum sont épaissis trois fois sur quatre et ceux du jéjunum mesurent une fois sur deux, plus de 2 mm. L'espace inter-anses est discrètement élargi. L'aspect le plus caractéristique de la maladie cœliaque associe la diminution de la hauteur des plis, mesurée sur le bord des anses jéjunales, et leur raréfaction appréciée par la mesure des espaces inter-plies. Après entéroclyse, Herlinger considère la maladie comme très probable s'il existe moins de trois plis par 25 mm. Dans les formes sévères, les plis duodénaux sont épaissis et raréfiés, tandis que les plis jéjunaux sont totalement effacés. Une augmentation du nombre des plis iléaux s'observe dans les formes anciennes de la maladie, habituellement associée à une importante raréfaction des plis jéjunaux. Elle réalise alors un aspect de "grêle inversé" très évocateur. On admet que cette "jéjunisation" de l'iléon traduit une adaptation fonctionnelle qui compense l'insuffisance d'absorption jéjunale (62).

Un aspect de réticulation formé de mailles de moins d'un millimètre de diamètre traduit parfois, en double contraste, l'atrophie villositaire.

En résumé, le tableau le plus évocateur de la maladie cœliaque est constitué d'une dilution du produit de contraste, d'un élargissement modéré des anses jéjunales, d'une raréfaction ou d'une disparition des plis jéjunaux, d'invaginations transitoires, d'une flaccidité pariétale, de gros plis duodénaux et d'un aspect de "grêle inversé" (62).

Les complications de la MC doivent être systématiquement recherchées : elles sont souvent difficiles à mettre en évidence. Le lymphome échappe

parfois au diagnostic radiologique, du fait de son caractère infiltratif diffus, d'où l'importance de biopsies jéjunales répétées. L'attention peut être attirée par la rigidité des bords du duodénum ou du jéjunum, l'apparition de gros plis nodulaires, l'extension des signes de malabsorption sur l'iléon, l'apparition de sténoses et l'augmentation des espaces inter-anses. L'apparition d'ulcères au cours d'une maladie cœliaque repose le problème du diagnostic : maladie cœliaque compliquée ou autre affection (62).

La grande limite du transit du grêle réside donc dans l'étude endoluminale exclusive des anomalies, ne permettant en aucun cas l'étude de l'environnement et encore moins de préjuger de l'importance d'une pathologie à développement exoluminal.

D'autres examens morphologiques permettent d'accéder à ces données et associent échographie et tomodensitométrie.

4-8-3-3-3. L'échographie :

L'échographie a un rôle limité. Elle peut mettre en évidence l'élargissement des anses et dans les formes sévères, des adénopathies. Cette technique est opérateur dépendant et patient dépendant. Si le patient est obèse ou s'il existe une importante distension gazeuse digestive, l'interprétation de l'examen sera très délicate et surtout limitée.

4-8-3-3-4. La tomodensitométrie :

L'intérêt de la tomodensitométrie est double, puisqu'elle permet l'étude endoluminale, mais aussi d'apprécier l'environnement péri-

intestinal. Dans la maladie cœliaque, on peut visualiser une inversion des plis et la présence d'adénopathies rétro-péritonéales.

L'étude endoluminale de l'intestin grêle sera optimisée par l'utilisation de la technique de l'entéro-scanner qui consiste à mettre en place une sonde naso-jéjunale et une infusion de 1 500 ml à 2 000 ml de sérum physiologique.

Comme dans le transit du grêle, on pourra visualiser une inversion des plis avec l'aspect de grêle inversé.

Seront également objectivées dans de rares cas, des adénopathies rétro-péritonéales qui ne sont pas pathognomoniques de la maladie cœliaque.

4-8-3-4 Biologie moléculaire : la molécule DQ **($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$)**

La caractérisation de la molécule DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$) pourrait devenir, pour la MC, un test équivalent à l'HLA-B27 pour la spondylarthrite ankylosante. Néanmoins, l'étude du génotype HLA n'est pas un test diagnostique formel dans la MC, car sa valeur prédictive négative n'est pas de 100 pour 100 et les haplotypes de susceptibilité sont retrouvés chez 25 pour 100 de la population témoin pour l'hétérodimère DQ α /DQ β , chez 30 pour 100 pour DQ2 et même chez 40 pour 100 pour DR₃/DR₇ (23).

4-9. COMPLICATIONS

4-9-1. Lésions malignes

4-9-1-1. LMNH

Nous étudierons cette complication en [5].

4-9-1-2. Autres néoplasies

Les autres néoplasies les plus fréquentes au cours de la MC sont les carcinomes épithéliaux de l'oro-pharynx et de l'œsophage, ainsi que les adénocarcinomes du grêle, du sein et du testicule. Les carcinomes épithéliaux du tractus digestif supérieur pourraient être liés à la carence chronique en vitamine A (13).

En l'état actuel des connaissances, l'institution d'un régime sans gluten strict et définitif, paraît réduire significativement le risque de survenue de telles lésions (64).

4-9-2. Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales

Des ulcérations segmentaires ou étendues, duodéno-jéjuno-iléales sont connues depuis 1967 comme une complication possible de la MC avérée.

Des patients qui étaient atteints d'une MC en rémission suite au régime sans gluten ont développé des ulcérations au niveau du jéjunum et des

occlusions intestinales. Ils sont décédés à la suite d'une perforation sur une ulcération.

La revue de la littérature a permis de retrouver 15 autres patients atteints de MC qui ont développé des ulcérations ; 12 sont morts suite aux complications de celle-ci. Il semble que ces ulcérations soient une complication de la MC. Deux patients ont survécu car ils ont bénéficié d'une résection chirurgicale.

Elles peuvent évoluer comme nous venons de le voir vers la sténose ou la perforation ; en cas d'échec de la corticothérapie associée à la nutrition parentérale totale, une résection chirurgicale est un traitement possible, envisageable lorsque les lésions sont suffisamment localisées (65).

Les rapports entre MC et les duodéno-jéjuno-iléites ulcéreuses chroniques non granulomateuses sont complexes, parce qu'une AV par plages peut s'y observer en dehors de toute MC et qu'inversement, la MC peut se compliquer d'ulcérations anatomiquement similaires. Les ulcérations siègent souvent en zone non atrophique. Lorsque n'existe aucune évidence de MC antérieure, le diagnostic peut s'aider de la topographie de l'AV, souvent plus homogène et plus proximale dans la MC et plus hétérogène dans les duodéno-jéjuno-iléites ulcéreuses, de la recherche d'anticorps AEM et du phénotype HLA. Un LNH avéré de haut grade peut compliquer ou stimuler une duodéno-jéjuno-iléite ulcéreuse chronique, tout comme une MC. Pour certains, l'entérite ulcéreuse serait l'expression d'un lymphome T de bas grade (66).

4-9-3. Sprue réfractaire et sprue collagène

4-9-3-1. Sprue réfractaire

La sprue réfractaire (SR) est une atrophie villositaire (AV) symptomatique, évocatrice de MC, résistant à un RSG. L'expansion d'une population clonale de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) d'aspect cytologique normal, mais de phénotype aberrant a fait suggérer une forme de passage entre MC et lymphome invasif (67) (68).

L'objectif d'une étude a été de préciser les critères diagnostiques et les différentes formes de SR, en particulier son lien avec la MC et le risque de lymphome invasif, à partir d'une série de nombreux malades.

En conclusion, ce travail suggère que le syndrome de SR regroupe plusieurs entités. La plus fréquente est la SR apparentée à la MC. Une population lymphocytaire clonale intra-épithéliale de phénotype aberrant, souvent diffuse au tube digestif et à d'autres organes, y est observée dans plus de 80 pour 100 des cas et associée à une évolution fréquente vers une jéjunite ulcéraire (JU) et/ou un lymphome invasif.

Dans environ 20 pour 100 des cas, d'autres formes de SR regroupent des pathologies non liées à la MC qui sont :

- Les proliférations intestinales diffuses monoclonales de petits lymphocytes T (le plus souvent CD₄⁺) infiltrant le chorion (IPSID T).
- L'entéropathie auto-immune (EAI) avec présence d'anticorps anti-entérocyte.
- Le déficit immunitaire de type commun variable (DCV).

Leur diagnostic nécessite une étude phénotypique et moléculaire spécifique (69).

En fait, l'aspect histologique de la SR est identique à celui observé au cours de la MC sensible au RSG, avec une atrophie villositaire totale ou subtotale associée à une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux. Cependant, le phénotype de LIE est anormal : en effet, les LIE expriment le CD₃ de façon intra-cytoplasmique mais non les autres marqueurs TCD₄ ou CD₈ correspondant au "trou phénotypique", ou les chaînes α β ou γ δ du récepteur cellulaire T, habituellement retrouvés au cours de la MC active. De plus, il existe un réarrangement monoclonal du gène du TCR γ , évocateur d'un potentiel lymphomateux (70).

Ces anomalies phénotypiques et moléculaires ne sont pas retrouvées au cours de la MC sensible au régime sans gluten. La présence de ces anomalies phénotypiques ou "trou phénotypique" (expression de CD₃ sans expression de CD₈) peut être mise en évidence sur coupes fixées, permettant ainsi des études rétrospectives et permettant de différencier simplement la SR de la maladie cœliaque ne suivant pas le régime sans gluten (71).

Sous régime sans gluten, on peut constater une amélioration des lésions histologiques dans 50 pour 100 des cas, une positivité des anticorps anti-endomysium ou anti-gliadine, dans 80 pour 100 des cas avant le régime sans gluten.

L'évolution de la SR peut se faire vers un lymphome invasif intestinal, mais également extra-intestinal. Son pronostic est défavorable. Le décès se fait

souvent suite à un état de dénutrition sévère ou plus rarement suite à l'apparition d'un lymphome (72).

Le traitement de la SR comprend principalement une corticothérapie associée ou non à la nutrition parentérale. Celui-ci permet une amélioration clinique dans environ 70 pour 100 des cas, mais sur le plan histologique, l'amélioration est exceptionnelle (72). On peut également utiliser des immuno-suppresseurs comme l'AZATHIOPRINE® ou la CICLOSPORINE®. Le METHOTREXATE® est en cours d'évaluation.

La SR, dont le diagnostic peut être désormais posé par l'étude immuno-histochimique et moléculaire des biopsies duodénales, semble constituer une forme de passage entre MC et lymphome.

4-9-3-2. Sprue collagène

La sprue collagène est une cause classique de sprue réfractaire.

Elle est caractérisée par l'apparition d'une épaisse bande de matériel hyalin éosinophile dans la *lamina propria* sous-épithéliale.

Si la sprue collagène peut être résistante au régime sans gluten, elle peut apparaître aussi bien chez des sujets ayant fait des écarts répétés au régime sans gluten, que chez des patients l'ayant strictement suivi.

C'est surtout une lésion histologique : une sclérose collagène de la membrane basale, de topographie souvent focale et de faible intensité, qui a été observée dans plus de 30 pour 100 des cas de MC et qui serait réversible sous régime sans gluten ou corticoïdes (73).

4-10. TRAITEMENT : LE REGIME SANS GLUTEN

L'exclusion complète et définitive du gluten est la base du traitement de la MC. Le principe du régime sans gluten repose sur la suppression de tous les aliments contenant les quatre céréales toxiques (blé, seigle, orge et avoine) et leur substitution par d'autres céréales, en particulier le riz et le maïs.

La bonne tolérance de l'avoine a été suggérée chez le patient porteur d'une MC et chez celui atteint de dermatite herpétiforme ; trois études récentes (39) (74) (75) ayant montré que l'ingestion de quantités modérées d'avoine, n'entraînait pas d'aggravation clinique, ni d'altération de l'architecture villositaire chez les patients en rémission sous RSG et n'empêchait pas la réparation histologique de la muqueuse chez les patients nouvellement diagnostiqués et mis sous régime. L'innocuité à long terme des produits à base d'avoine demande néanmoins, à être confirmée (76), en particulier sur le plan immuno-pathologique, avant que n'en soit définitivement autorisée la consommation chez les patients atteints par la maladie.

4-10-1. Mise en œuvre et conduite du régime

L'amélioration clinique et histologique obtenue en quelques semaines avec un RSG fait partie de la définition de la MC. En fait, ce régime paraît simple puisqu'il suffit d'éliminer toute trace de gluten dans l'alimentation. Pourtant celui-ci est très contraignant car le gluten est présent dans de très nombreux aliments, produits et préparations alimentaires des pays occidentaux.

Ce type de régime devient donc difficile à suivre et entraîne une perte de convivialité, voire l'exclusion sociale. Malgré tout, il existe un surcroît des produits de substitution qui n'est pas négligeable.

Si la présence du gluten est connue comme évidente dans les aliments de base comme le pain et les pâtes alimentaires, de nombreux produits de l'industrie agro-alimentaire (en particulier les plats cuisinés, les entremets, les glaces, le chocolat ou diverses sauces) peuvent aussi en contenir. Des additifs sont parfois ajoutés à ces produits pour des raisons de texture ou de stabilité, sans que la présence de gluten y soit nécessairement signalée (il n'y a d'ailleurs pas actuellement d'obligation légale à cette signalisation dans les produits courants du commerce).

Le froment et l'épeautre, autres termes désignant le blé, sont parfois, mais inconstamment signalés, dans la composition de produits alimentaires et sont bien sûr à proscrire. Le malt qui désigne les grains d'orge ayant subi un début de germination, puis un chauffage prolongé, est également à proscrire, ce qui interdit notamment la bière. Le Whisky fabriqué à partir du malt, est autorisé, car sa distillation élimine le gluten.

Une grande vigilance s'impose aussi lorsque des protéines "végétales" entrent dans la composition de certains aliments, car elles sont très souvent dérivées de grains de céréales comme le blé. Les mentions "amidon" et "matières amylacées", figurant sur l'étiquette de certains produits (sauce tomate en conserve, par exemple), doivent à priori faire évoquer la présence de gluten : la directive de 1997/4 du Journal Officiel des Communautés Européennes, concernant l'étiquetage des denrées alimentaires, établit l'obligation nouvelle de compléter la dénomination "amidon" ou "amidon modifié" par l'indication de son végétal d'origine,

puisque cet ingrédient peut contenir du gluten. Les produits dont l'étiquetage n'était pas conforme à cette directive ont été interdits sur le marché à partir du 14 Février 2000.

Enfin, d'autres sources de gluten sont peu connues ou insolites : hostie, chewing-gum, moutarde, excipients de médicaments...

Le patient porteur d'une MC doit donc apprendre à lire les étiquettes des produits alimentaires pour y détecter des traces de gluten, tout comme le médecin doit les reconnaître dans les excipients des médicaments qu'il prescrit (77).

Ces difficultés démontrent la nécessité d'informer et d'éduquer les malades adultes et leurs familles, non seulement sur le régime en lui-même, mais aussi sur les risques néoplasiques au long cours d'un régime non ou mal suivi. Le médecin se doit de motiver les patients et de les convaincre de la rigueur et du caractère définitif du régime sans gluten, y compris lorsqu'ils sont cliniquement asymptomatiques.

L'adhésion aux associations de patients atteints par la MC (AFDIAG : Association Française des Intolérants au Gluten) mérite d'être encouragée, à la fois pour permettre au patient de mieux connaître la maladie et pour lui faciliter le suivi du régime (notamment grâce à la mise à jour régulière de la liste des produits autorisés et interdits, incluant les médicaments).

En 1996, la décision fut prise de prendre en charge partiellement le surcoût du RSG par les organismes de Sécurité Sociale (78).

L'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les patients porteurs d'une MC non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance à ces produits est rapidement améliorée, en quelques jours ou en quelques semaines, par le RSG, sauf en cas de déficit primitif en lactase associé. Il ne convient donc pas d'interdire systématiquement ou définitivement les produits laitiers chez ces malades déjà restreints sur le plan nutritionnel. Les suppléments en fer et folates, ainsi qu'en calcium et en vitamine D chez les malades avec ostéopénie, doivent être adaptés aux besoins.

4-10-2. Critères d'un régime sans gluten strict

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

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

Des tests ELISA d'analyse rapide de la teneur en gluten des aliments, à l'aide de "kits" prêts à l'emploi, ont été proposés. Leur sensibilité varie selon les laboratoires et leur reproductibilité n'a pas été confirmée par plusieurs études (38), le seuil de détection de la gliadine variant de 0,5 à 4 µg.

4-10-3. Réponse au régime et suivi de la maladie cœliaque de l'adulte : délais d'évaluation

4-10-3-1. Objectifs du régime

L'objectif du régime sans gluten chez l'adulte atteint de MC est double :

- Corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie,
- Diminuer le risque de complications à long terme, notamment celui de LMNH de l'intestin grêle (47).

4-10-3-2. Evolution clinique, biologique et histologique

L'évolution de la MC sous un régime strictement suivi et régulièrement vérifié est, par définition bonne, la réponse clinique précédant la correction des anomalies biologiques et histologiques.

Chez l'adulte avec maladie cœliaque, la réponse clinique souvent très vite dessinée (en quelques jours, tout au plus en quelques semaines), s'évalue pendant un laps de temps de 3 à 6 mois ; la réponse biologique (incluant la négativité des anticorps anti-endomysium ou anti-transglutaminase) s'apprécie sur une durée de 6 mois à 1 an.

Sous un régime sans gluten strictement suivi, les lésions épithéliales se réparent en quelques jours, parallèlement aux lésions inflammatoires de la *lamina propria*. L'hyperlymphocytose intra-épithéliale de type CD₈ TcR

α/β régresse, alors que celle de type CD₈ TcR γ/δ persiste. L'atrophie villositaire se répare de bas en haut sur une durée variant de 6 mois à 1 an, et de façon incomplète dans 50 pour 100 des cas. En cas de rechute patente, les lésions de la *lamina propria* et des entérocytes sont les premières à réapparaître (en quelques heures à quelques jours), l'atrophie villositaire pouvant n'apparaître qu'après plusieurs mois : l'hyperlymphocytose intra-épithéliale CD₃ TcR α/β réapparaît lors des phases actives de la maladie (46).

4-10-4. Evaluation de l'observance du régime sans gluten

Chez l'adulte, l'absence de réponse clinique après trois mois de régime sans gluten doit faire rechercher une mauvaise observance, volontaire ou non qui est la principale cause de résistance au traitement ou de rechute après une réponse initiale.

Même si le rôle causal du gluten dans la MC est bien établi, les relations entre les quantités de gluten ingérées et la sévérité des symptômes cliniques et des lésions histologiques ne sont pas claires, tout particulièrement pour les faibles quantités de gluten (79) (80) : un seuil de sensibilité au gluten, variable d'un malade à l'autre, est suggéré par des constatations cliniques, mais n'a jamais été prouvé ni quantifié (1). Ceci confirme la nécessité d'un régime aussi strict que possible ; même si le régime sans gluten strict est considéré comme étant "très faible en gluten", avec une teneur inférieure à 0,02 pour 100, un régime strictement sans gluten semble maintenant possible (1).

Dans une récente étude transversale, 40 pour 100 seulement des adultes avec MC suivaient strictement le RSG prescrit. Par comparaison aux sujets compliants, la mauvaise observance s'accompagnait d'une fréquence significativement plus grande de symptômes cliniques et d'anomalies biologiques de type carenciel et de lésions histologiques sévères (atrophie villositaire) ou simplement d'une hyperlymphocytose intra-épithéliale (81).

Contrairement à leur forte sensibilité et spécificité pour le diagnostic de MC non traitée, les anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase ont dans l'évaluation de l'observance du régime sans gluten, une sensibilité et une valeur prédictive faibles pour la détection d'écarts minimes ou modérés.

Dans une étude portant sur 95 adultes, avec MC, la positivité des anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase de classe IgA était de 86 pour 100 et 80 pour 100 respectivement chez les sujets faisant des écarts importants au régime sans gluten ($> 3\text{g}$ de gluten par jour) mais seulement de 37 pour 100 et 31 pour 100 respectivement chez ceux faisant de faibles écarts ($< 0,3\text{ g/j}$). Ces anticorps ne sont pas un marqueur fiable, des faibles écarts et inversement leur négativité n'atteste pas d'une parfaite observance du régime sans gluten (60).

Deux autres études ont donné des résultats similaires pour les anticorps anti-endomysium, chez les adolescents (82) ou adultes (55) avec MC. Pour ce qui est des anticorps anti-gliadine de classe IgA, leur sensibilité et leur valeur prédictive des faibles écarts au régime sans gluten, sont encore plus faibles, inférieurs à 60 pour 100.

4-10-5. Prévention des complications malignes chez l'adulte

L'effet protecteur du régime sans gluten vis à vis de la survenue de complications malignes au cours de la MC, en particulier d'un LNH de type T, est très fortement suggéré par une étude britannique qui a analysé le suivi de 210 adultes atteints de MC : le risque global de LNH était significativement plus faible, après 5 ans de prescription du régime, chez les malades suivant un régime sans gluten strict que chez ceux ne suivant aucun régime ou un régime simplement appauvri en gluten.

La morbidité par lymphome était cinq fois plus faible chez les sujets sous RSG strict depuis plus de 10 ans que chez les autres (64).

Trois autres études similaires dans la maladie cœliaque (83) et la DH (84) (85) confirment le premier travail.

Pour ce qui est des autres néoplasies dont la prévalence apparaît plus fréquente au cours de la MC, l'institution d'un RSG strict et définitif paraît en réduire significativement le risque de survenue.

4-10-6. Formes latentes : cliniquement et/ou histologiquement

L'indication du régime sans gluten dans les formes dites "latentes" de MC est controversée, car tous les auteurs ne désignent pas les mêmes faits sous ce terme.

Pour nous, les patients porteurs d'une MC "latente" sont des sujets cliniquement asymptomatiques et n'ayant aucune lésion intestinale, mais

qui sont susceptibles de les développer, spontanément ou lors d'une charge en gluten (12). Il peut notamment s'agir de sujets atteints de dermatite herpétiforme n'ayant pas (encore) de lésions histologiques de l'intestin grêle et chez qui le régime sans gluten ne serait pas d'emblée indiqué.

Pour d'autres, les malades "latents" sont des patients cliniquement asymptomatiques, mais présentant déjà des lésions muqueuses, soit discrètes à type d'hyperlymphocytose intra-épithéliale (entéropathies dites "légères") (3) (86), soit très localisées dans le duodénum.

Pour nous, ces patients sont des malades cliniquement "silencieux" mais histologiquement "patents", qui doivent être mis au RSG, attitude fortement suggérée par :

- l'observation d'une plus grande fréquence de LNH, d'une part, tant au cours de la MC (87) que de la dermatite herpétiforme (84) (85), parce que le régime sans gluten est vraisemblablement institué avec retard par rapport à des formes cliniquement parlantes, et d'autre part chez le malade âgé, longtemps cliniquement asymptomatique (88).
- l'apparente diminution au cours de la dermatite herpétiforme traitée par le RSG, du risque de LNH (86).

4-10-7. Résistance au régime sans gluten : sprue réfractaire et pseudo-réfractaire

La résistance vraie est définie par l'absence de réponse clinique et histologique après un délai de respectivement 6 et 12 mois, à un régime

sans gluten, dit "strict", dont la parfaite observance aura pu être régulièrement vérifiée par une diététicienne connaissant bien ce régime et ses pièges. Initiale ou plus souvent secondaire, la résistance vraie au régime sans gluten ne concerne que 5 à 8 pour 100 environ des cas de MC.

Si l'observance du régime sans gluten est effectivement stricte, **les causes de résistance** peuvent être :

- la constitution d'une sprue collagène (89), et/ou celle d'ulcérations du grêle (90),
- des lésions histologiques très sévères avec atrophie irréversible des cryptes (91),
- un lymphome malin ou un adénocarcinome du grêle (92),

Une résistance purement clinique, sous forme d'une diarrhée chronique réfractaire à un régime sans gluten strictement suivi, peut relever d'une insuffisance pancréatique exocrine, d'une malabsorption du lactose ou du fructose ou d'une cause annexe, telle qu'une colite macroscopique ou un syndrome du côlon irritable (93).

En cas de résistance vraie (clinique et histologique), et si la recherche d'un lymphome reste négative (y compris parfois après laparotomie exploratrice et biopsies chirurgicales du grêle), on parle de sprue réfractaire (ou sprue "inclassée").

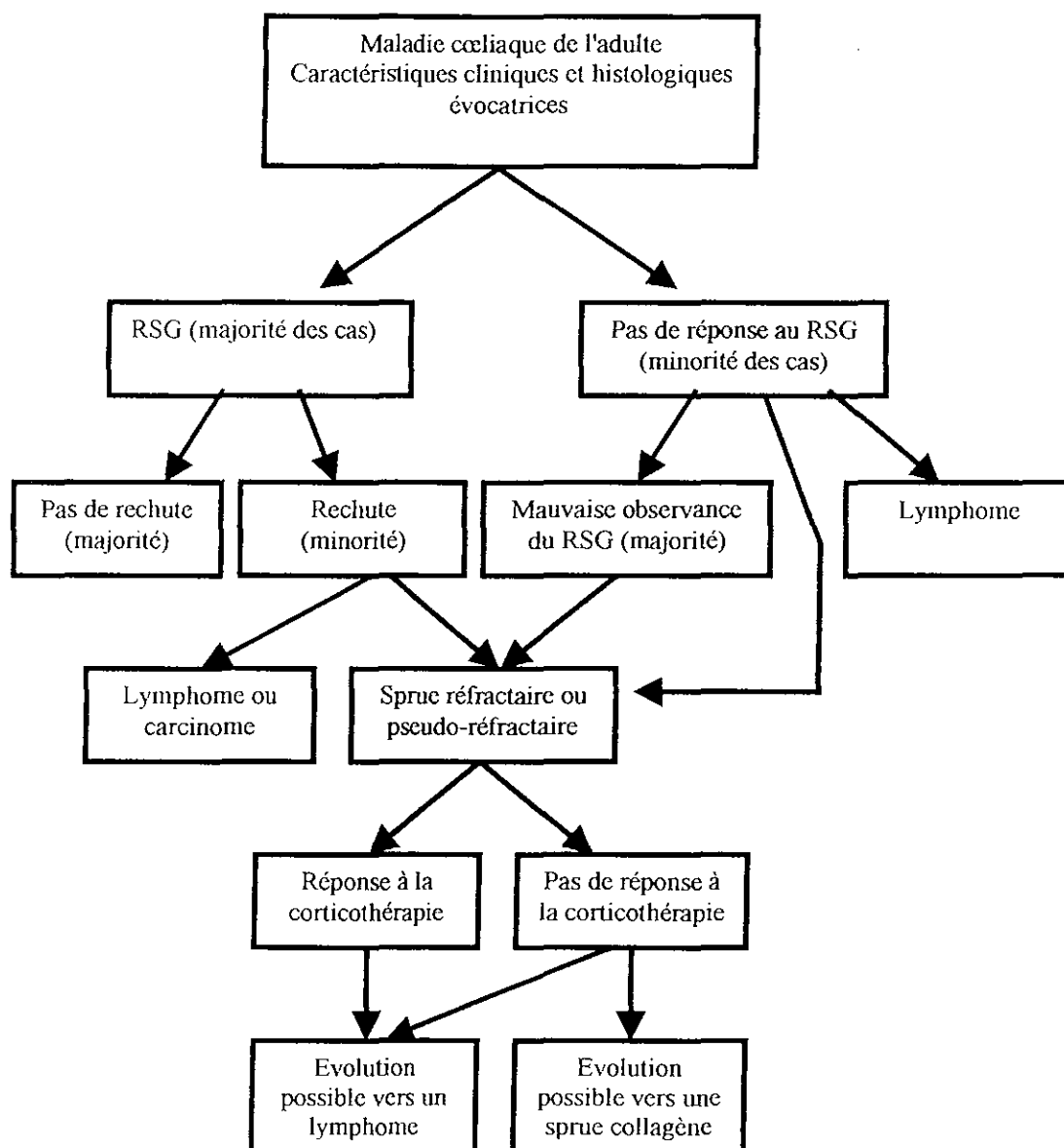
Quelques travaux ont suggéré que chez ces malades, une surcharge en zinc ou en cuivre pourrait en cas de carence, améliorer la symptomatologie.

Chez certains adultes atteints de sprue réfractaire, l'exclusion complémentaire d'autres protéines alimentaires (soja, thon et poulet) pourrait avoir une efficacité clinique (21).

La figure n°1 résume chez l'adulte, les différentes modalités évolutives d'un tableau clinique et histologique de MC après institution d'un régime sans gluten (21).

Figure n° 1

**DIFFERENTES MODALITES EVOLUTIVES DE LA MALADIE
CŒLIAQUE DE L'ADULTE
APRES INSTITUTION DU REGIME SANS GLUTEN (21)**



5.

**LYMPHOME MALIN T
NON HODGKINIEN
COMPLIQUANT
LA MALADIE
CÆLIAQUE :
RAPPELS**

5-1. EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIO-PATHOLOGIE

Les premiers cas de lymphomes T intestinaux étaient des lymphomes du grêle associés à une entéropathie ou "Enteropathy Associated T-cell Lymphoma ou EATCL". Cette entéropathie est associée à une atrophie villositaire comparable à celle de la MC. Un certain nombre d'éléments morphologiques, immunologiques suggèrent qu'il puisse s'agir d'une authentique MC.

L'incidence du lymphome compliquant la MC reste mal connue. La majorité des lymphomes compliquant la MC a été décrite chez des adultes entre 50 et 70 ans (90) (94).

Chez les patients ayant une maladie cœliaque connue, la survenue d'un lymphome semble favorisée par la mauvaise observance du régime sans gluten (risque relatif multiplié par 50 à 100 par rapport à la population générale) (64) (95). Le risque de développer un lymphome est identique à celui de la population générale après dix ans de régime sans gluten strict (64) (95). Une étude cas/témoins européenne multicentrique, dont le but est de réévaluer la fréquence du lymphome au cours de la MC, est actuellement en cours.

Les lymphomes compliquant la MC sont quasi exclusivement des lymphomes invasifs T, le plus souvent intestinaux. Ils représentent moins de 5 pour 100 de l'ensemble des lymphomes primitifs digestifs et sont reconnus et individualisés dans la classification d'Isaacson et dans la classification REAL et appelés "EATCL".

L'entéropathie de type lymphome T est une tumeur de lymphocytes T intra-épithéliaux montrant différents degrés de transformation, mais habituellement se présentant comme une tumeur composée de larges cellules lymphoïdes (96).

5-2. LE SIEGE

Le lymphome malin non hodgkinien compliquant la MC a plusieurs localisations.

On le trouve dans 80 pour 100 des cas au niveau de l'intestin grêle, de l'estomac et du côlon dans 10 pour 100 des cas chacun.

Il siège en règle générale dans le jéjunum, alors que les autres lymphomes sont plutôt iléaux. Il épargne le duodénum.

5-3. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le diagnostic de MC de l'adulte précède celui de LNH dans 25 à 65 pour 100 des cas ; il lui est simultanée dans 20 à 70 pour 100 et postérieure dans 10 pour 100 des cas (97).

5-3-1. Le lymphome révélateur de la maladie cœliaque

Après analyse de la littérature, nous avons constaté que le lymphome peut se révéler par une urgence chirurgicale (une occlusion, une perforation digestive, une hémorragie digestive) six fois sur dix, une masse abdominale deux fois sur dix, un LNH extra-digestif deux fois sur dix.

Il est probable que le lymphome survienne sur une MC asymptomatique méconnue comme nous avons pu le voir dans les deux cas cliniques étudiés en [3]. Ceci pourrait donc justifier pour certains auteurs un dépistage systématique de la maladie.

C'est dans ces cas que le diagnostic de MC peut être difficile et se fonder sur une atrophie villositaire avec hypertrophie cryptique à distance du lymphome sur une pièce de résection chirurgicale ou après charge en gluten, une présence d'AEM-IgA, une histoire clinique antérieure évocatrice passée inaperçue ou inclassée (signes digestifs "bâtards", carence nutritionnelle isolée, dermatite herpétiforme sans signes digestifs) ou un contexte familial évocateur (MC ou DH). Au cours de DH non traitée par régime sans gluten, la fréquence des LNH est augmentée (risque relatif 5 à 100) (84) (95).

5-3-2. Lymphome compliquant une maladie cœliaque connue

Chez les patients ayant une MC connue, un lymphome doit être suspecté devant une résistance clinique secondaire à un régime sans gluten bien suivi, une altération de l'état général, une fièvre inexplicée, un prurit, un hippocratisme digital, un rush cutané, une hyperéosinophilie (90). Le lymphome survient le plus souvent après 10 à 15 ans d'évolution de la MC.

La recherche du lymphome nécessite un bilan endoscopique exhaustif avec biopsies intestinales étagées, incluant une fibroscopie oeso-gastro-duodénale, une coloscopie totale, une entéroscopie haute et basse, ainsi qu'un transit du grêle et une tomographie thoraco-abdominale avec si

possible la technique d'entéro-scanner. Si ces examens sont négatifs, en cas de forte suspicion de lymphome, on discutera une laparotomie exploratrice.

La mise en évidence d'ulcérations intestinales lors des examens endoscopiques même en l'absence de signes histologiques de lymphome, doit faire suspecter la survenue d'un lymphome invasif jusqu'à preuve du contraire (98). La réalisation de biopsies congelées peut être utile au diagnostic pour la réalisation d'études phénotypiques et moléculaires ultérieures.

Plus rarement, le lymphome se révèle par des localisations extra-digestives ganglionnaires mésentériques, cutanées, pulmonaires, médiastinales ou hépatiques.

5-4. MACROSCOPIE

Habituellement, la tumeur se présente sous la forme de multiples ulcérations de la muqueuse, mais également sous la forme d'un ou plusieurs ulcères. Elle peut aussi être une large masse exophytique (99).

5-5. HISTO-PATHOLOGIE

La tumeur présente une architecture diffuse. Les lésions ulcéreuses, infiltrantes et sténosantes sont uni- ou multi-focales.

Les cellules sont en général relativement monomorphes, de taille moyenne à grande, plus rarement très atypiques, pléomorphes, anaplasiques.

Dans la variété monomorphe, le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau vésiculaire est rond ou angulé avec un cytoplasme modéré ou abondant, faiblement éosinophile.

Dans la variété pléomorphe, les cellules sont parfois multinucléées, atypiques, anaplasiques.

La plupart des tumeurs montrent une composante inflammatoire s'accompagnant de cellules inflammatoires incluant un très large nombre d'hystiocytes et d'éosinophiles et parfois, ils peuvent être tellement abondants qu'ils occultent le relatif petit nombre de cellules tumorales présentes.

La muqueuse intestinale adjacente à la tumeur, spécialement celle du jéjunum, montre habituellement une entéropathie avec une atrophie villositaire, des cryptes hyperplasiques comprenant des lymphocytes de la *lamina propria*, des cellules plasmiques et une lymphocytose intra-épithéliale proche de la MC, de la jéjunite ulcéralive et de l'ulcère inflammatoire (100)

5-6 IMMUNO-PHENOTYPE

Les cellules néoplasiques coexpriment les antigènes CD_3^+ et CD_7^- , inconstamment CD_5^- , CD_{103}^+ (HML-1) et sont habituellement CD_8^- et CD_4^- .

Elles expriment la protéine TiA1 associée à des granules cytotoxiques et des marqueurs d'activation granzyme B et perforine.

Une population variable des cellules tumorales peut exprimer l'antigène d'activation CD₃₀ (BerH2), sans qu'il s'agisse cependant de véritable lymphome T anaplasique à grandes cellules pratiquement constamment associées à la translocation t (2;5) et correspondant à une entité anatomo-clinique d'évolution favorable, bien différenciée du lymphome T par rapport à l'entéropathie.

Il existe une variante morphologique à petites et moyennes cellules coexprimant CD₈⁺ et exprimant CD₅₆⁺ (99).

5-7 BIOLOGIE MOLECULAIRE

Les gènes TCR β et γ présentent un réarrangement clonal et somatique. Les mêmes réarrangements clonaux peuvent être trouvés dans les cellules intestinales adjacentes supposant que des lymphocytes intra-épithéliaux d'immuno-phénotype aberrant constituent une population néoplasique.

Dans la MC réfractaire, les lymphocytes intra-épithéliaux comprennent aussi une population monoclonale et montrent le même réarrangement clonal gène TCR que les cellules T lymphomateuses peuvent développer (99).

5-8 GENETIQUE

La plupart des patients montrent un HLA DQ ($\alpha 1^* 0501$, $\beta 1^* 0201$) génotype qui caractérise la maladie cœliaque (99).

5-9. ROLE DE L'IMAGERIE MEDICALE DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF

5-9-1. L'abdomen sans préparation

Aucun signe n'est spécifique. Un syndrome de masse peut être éventuellement objectivé, refoulant les anses intestinales.

5-9-2. Le transit du grêle

Les images du transit du grêle varient selon la forme macroscopique :

- **Les formes nodulaires** représentent 20 % des cas. Le nodule isolé est rare. Il est arrondi ou ovalaire, peut atteindre plusieurs centimètres. Il se développe sur une anse dont la souplesse et le péristaltisme sont conservés ; il peut s'invaginer. Il peut se laisser légèrement déformer par la palpation. Plus souvent, il s'agit de nodules multiples, de forme et de taille variable, irrégulièrement répartis sur des anses voisines ou distantes les unes des autres. Ces nodules sont parfois juxtaposés ou conglomérés et s'enchevêtrent avec de gros plis nodulaires. Ces nodules sont fréquemment ulcérés. Une large ulcération arrondie occupant une grande partie du nodule, réalise une image en cocarde ou en "œil de bœuf" (62).
- **Les formes infiltrantes** s'observent dans plus de la moitié des cas. Elles se manifestent par des altérations du plissement et un épaissement pariétal. Les plis sont aplatis, effacés ou, au contraire, irrégulièrement épaissis. L'image la plus caractéristique est celle d'une infiltration

marginale segmentaire, habituellement située sur le bord convexe d'une anse. Le segment atteint est rigide. L'espace inter-anses est élargi. La lumière intestinale est de calibre normal, rarement rétrécie.

Dans les formes sténosantes, le segment pathologique peut être court et l'image est voisine des sténoses tumorales d'étiologie différente ou plus étendu comme dans une ischémie. Elle peut être diffuse et s'accompagner d'un syndrome de malabsorption (62).

- **La forme ectasiente**, individualisée par Hill et Chérigé en 1954 sous le nom de forme anévrysmale, se traduit par une image de flaque, interposée sur une anse anévrysmale à laquelle elle se raccorde sans transition. Les contours anfractueux de l'image, son opacité hétérogène, traduisent l'alternance de nodules et de dépressions. De telles images sont très évocatrices de LMNH, mais peuvent également s'observer dans les léiomyosarcomes et certaines métastases (62).

- **Les formes à développement extramural** provoquent un refoulement des anses intestinales ou, plus rarement, une infiltration mésentérique rétractile. On peut voir à l'intérieur de ces masses, des cavités opacifiées par la baryte ou des trajets fistuleux qui réalisent des images de flaque entre les anses intestinales ou font communiquer plusieurs anses entre elles (62).

La sémiologie des LMNH est dominée par un nombre d'éléments (62) :

- La fréquence des localisations multiples,
- La taille et l'extension des images pathologiques,
- La souplesse relative des lésions,
- Certains aspects hautement évocateurs comme l'infiltration marginale segmentaire ou la forme ectasiente.

Dans les lésions étendues comportant de volumineuses masses tumorales intestino-mésentériques avec cavités nécrotiques anfractueuses, des épaissements pariétaux importants, une infiltration du mésentère, l'échographie et surtout la tomодensitométrie sont les meilleurs moyens diagnostiques (63).

5-9-3. L'échographie

L'échographie permet parfois le diagnostic de tumeur. Elle peut guider une ponction percutanée. On observe soit une image de pseudorein avec une large zone échogène entourée d'un anneau hypo-échogène asymétrique et irrégulier, soit une image "en sandwich" anéchogène ou hypo-échogène, bordant l'image échogène de la lumière intestinale. La proximité de nodules anéchogènes peut traduire une localisation sous-séreuse ou la présence d'adénopathies satellites (62).

5-9-4. La tomодensitométrie

L'exploration tomодensitométrique est le seul examen qui permette une étude complète de la cavité abdomino-pelvienne. D'une part, elle permet d'objectiver les syndromes de masse tissulaires, notamment exoluminaux sous-estimés par toutes les autres méthodes d'imagerie (transit du grêle ou endoscopie). Elle permet également de mettre en évidence les éventuelles localisations multiples et l'extension ganglionnaire.

Dans la forme sténosante du lymphome, l'exploration tomодensitométrique permet de retrouver un syndrome tissulaire responsable d'une dilatation sus-jacente.

La particularité du lymphome également sur maladie cœliaque est leur mode de révélation. Celui-ci se fait plutôt sur un mode brutal, par une perforation digestive au niveau de la zone tumorale. La tomодensitométrie permet alors d'objectiver des signes de péritonite et l'épaississement pariétal du grêle correspondant au segment intestinal pathologique. Ces perforations ont la particularité d'être itératives malgré la mise en route d'une chimiothérapie adaptée.

5-10. TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Les formes compliquées (obstruction, hémorragie, perforation) nécessitent habituellement une chirurgie d'exérèse. La chirurgie seule ne permet pas d'obtenir une guérison complète. Seule la chimiothérapie est susceptible d'induire une réponse complète ou une guérison, associée ou non à la chirurgie. Les polychimiothérapies avec des anthracyclines sont les plus couramment utilisées. L'utilisation d'autres drogues, comme l'ARACYTINE[®], le VEPESIDE[®] ou les dérivés du platine, est en cours d'évaluation.

Par ailleurs, pour diminuer le risque de récurrences ultérieures, il paraît légitime d'introduire ou de poursuivre le régime sans gluten.

Le lymphome intestinal T associé à la MC est de mauvais pronostic. Ainsi, dans une étude comportant 31 patients, la survie à 5 ans était de l'ordre de 10 pour 100 (106). Ce mauvais pronostic pourrait être lié au mauvais état général des patients au stade avancé du lymphome (en raison du diagnostic tardif) et au phénotype T qui confère au lymphome une agressivité supérieure à celles des lymphomes de type B (101).

5-11. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Le lymphome intestinal T associé à une réaction hyperéosinophilique a été décrit par Sheperd (102) : les tumeurs prédominent sur l'intestin grêle, parfois multiples, ulcérées, nécrosées, perforatrices. Il existe des infiltrats éosinophiles dans le tube digestif. Les cellules tumorales sont souvent rares. La cytologie est polymorphe avec des cellules de grande taille, parfois multi-nucléées, certaines de type Sternberg.

D'autres types plus rares de lymphomes intestinaux T ont été décrits : le lymphome intestinal immunoblastique TCD₈ avec grains azurophiles intracytoplasmiques (103), le lymphome intestinal T associé à l'HT2V-1 (104).

6.

DISCUSSION

6-1. CONTROVERSE : EST-CE LE LYMPHOME QUI COMPLIQUE LA MC ?

6-1-1. Rappel de la problématique

Dans la littérature, il existe une controverse : le syndrome de "LNH-T associé à une entéropathie" correspond-il toujours à une MC latente ou méconnue compliquée d'un lymphome ?

Pour certains, la réponse est négative : chez les sujets présentant une atrophie villositaire au voisinage du LNH ou une atrophie villositaire plus étendue, cette entéropathie pourrait correspondre soit à une atrophie réactionnelle, soit à un lymphome de bas grade d'où serait issu le LNH-T de haut grade : un même réarrangement clonal du TcR dans la muqueuse atrophique à distance du LNH et dans le LNH lui-même, est en faveur d'une entéropathie par infiltrat lymphomateux de bas grade.

Pour d'autres, la réponse est positive : le lymphome est issu de l'infiltrat inflammatoire d'une MC. En l'absence de lésions histologiques typiques, celles-ci peuvent apparaître sous une charge en gluten. Le réarrangement clonal du TcR pourrait correspondre à l'émergence, à partir de l'infiltrat T lié à la MC, parfois en des points différents, d'une population clonale, qui évoluerait vers un LNH de haut grade. Dans près de 90 pour 100 des cas, le LT associé à une entéropathie, associé ou non à une MC, exprime la protéine p53.

La plupart des patients ayant un LT associé à une entéropathie n'ont pas d'histoire clinique de MC antérieure, voire dans l'enfance : nombre d'entre eux, sinon tous, ont pourtant une authentique MC. Une explication à cette

discordance anatomo-clinique est qu'il s'agit de formes silencieuses de MC où le régime sans gluten, n'ayant pas été institué, n'a pu développer son effet protecteur.

Ces constatations pourraient expliquer :

- La fréquence des LNH au cours de la dermatite herpétiforme, dont les lésions intestinales sont le plus souvent latentes, minimales, voire absentes (dans 30 pour 100 des cas), et ne débouchent souvent pas sur l'institution d'un régime sans gluten.
- L'augmentation de fréquence des LNH au cours de la MC du sujet âgé, chez qui le RSG est institué tardivement. La place primordiale de la MC dans les LT associés à une entéropathie est confortée par la très grande fréquence (93 pour 100, chiffre similaire à celui observé au cours de la MC sans LNH) du génotype de la MC (DQ $\alpha 1^* 0501$ / $\beta 1^* 0201$) au cours de ce syndrome ; la positivité des anticorps AEM-IgA est très évocatrice de MC, mais leur négativité, comme celle des anticorps AG, est possible lors de la découverte du lymphome. Un signe précoce de LNH intra-épithélial de bas grade au cours de la MC pourrait être l'éclosion d'une population clonale de lymphocytes intra-épithéliaux, ayant un trou phénotypique CD_4^- , CD_8^- et n'exprimant pas en surface le complexe CD_3^- TcR, mais sur lesquels peut être détecté un réarrangement clonal du gène TcR γ (2).

6-1-2. Qu'en est-il pour nos deux observations, en se basant sur une étude clinique, sérologique, immuno-histochimique et morphologique ?

6-1-2-1. Importance du délai diagnostique

Dans nos cas cliniques, l'âge au diagnostic est de 61 ans pour le premier et de 55 ans pour le second. Pourtant ce qui frappe, c'est le délai moyen d'évolution des symptômes avant le diagnostic. Dans notre première observation, le patient a commencé à présenter ses premiers symptômes de type digestif en Février 1999, alors que le diagnostic de MC n'a été posé qu'un an et demi après.

Suite à une étude prospective de Favre, sur 19 patients chez qui le diagnostic a été posé pour la première fois à l'âge adulte dans un service de médecine interne (105), sur des critères histologiques et évolutifs, nous avons pu constater des pics de fréquence d'âge au diagnostic à 22 ans et à 67 ans et un délai diagnostique moyen de 3,1 ans avec des extrémités allant de 4 mois à 10 ans.

6-1-2-2. Manifestations cliniques

Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, les manifestations cliniques révélatrices de la MC sont diverses. Les trois plus fréquentes sont la diarrhée chronique avec stéatorrhée (53-80 pour 100), une asthénie (61-79 pour 100), un amaigrissement (41-70 pour 100). Comme autres symptômes typiques, on trouve : la distension abdominale (17-78 pour 100), les douleurs abdominales (26-50 pour 100), la constipation (3-33 pour 100), des nausées et vomissements (18-32 pour

100), des oedèmes (5-32 pour 100) et un retard de croissance (6-19 pour 100).

Dans nos observations, le diagnostic de MC n'a été révélé qu'à la suite d'un lymphome malin T. Aucun symptôme n'était survenu dans les années qui précèdent le début de la maladie. L'interrogatoire ciblé n'a pas pu retrouver de signes digestifs frustes. Dans les antécédents familiaux, il n'existe pas de MC. Aucun élément clinique ne pouvait faire suspecter une MC.

L'étude prospective de Favre faite sur 19 patients (105), montre que la diversité clinique de la présentation de la MC doit inciter le clinicien à la suspecter sur des signes d'appel extra-digestifs, comme des signes hématologiques (ex : anémie ferriprive), une stéatose hépatique, une ostéopénie, une hypertransaminasémie, une dermatite herpétiforme, un déséquilibre des maladies associées (ex : diabète de type 1). Le moindre signe carenciel doit nécessiter le dépistage de la MC par un dosage des anticorps spécifiques.

6-1-2-3. Les marqueurs sérologiques, les éléments immuno-histochimiques et morphologiques

Dans nos deux cas cliniques, le dosage des anticorps spécifiques retrouve des anticorps anti-transglutaminase et anti-endomysium positifs. Ces résultats confrontés aux éléments morphologiques et immuno-histochimiques vus en [3], sont en faveur d'une MC associée à un lymphome T.

Au total, nous pouvons donc affirmer qu'il s'agit bien dans nos deux observations, d'un lymphome malin T compliquant une MC ignorée jusqu'alors.

6-2. LE CHAINON MANQUANT ENTRE MC ET LYMPHOME T

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la sprue réfractaire peut correspondre au chaînon manquant entre la MC et le LNH, ainsi que la jéjunite ulcéralive serait un état pré-lymphomateux.

Le phénotype HLA associé à la MC est plus souvent trouvé chez des sujets atteints de lymphome T que chez des sujets contrôlés. Une étude de Carbonnel et al (67) fondée sur l'analyse des gènes du TcR V-J des lymphocytes de la muqueuse duodénale s'intéresse à ces deux affections. Elle compare la répartition de ces gènes dans des MC résistantes au régime sans gluten et dans des MC sensibles au régime. Les 7 cas de MC non compliquée ont un profil polyclonal et les 4 cas de MC résistant au RSG ont un profil monoclonal. Parmi ces quatre derniers, trois ont évolué vers un lymphome T digestif et la quatrième a dû être traitée par corticothérapie au long cours. On peut donc penser que si la MC n'est pas un lymphome de bas grade, la MC réfractaire au régime sans gluten en serait un ; le passage de l'une à l'autre serait lié à l'autonomisation d'un clone lymphocytaire lors de la poursuite de l'exposition au gluten (67).

6-3 LE SUIVI DES PATIENTS

6-3-1. Les anticorps spécifiques

La détection d'anticorps sériques spécifiques est d'un grand intérêt pour le repérage des nouveaux cas de MC mais aussi pour la surveillance des malades ayant une MC traitée.

Dans le cas clinique n°1 (cf. tableau n°2), le contrôle sérologique de Juillet 2000 retrouve des anticorps AEM IgG et des anticorps anti-transglutaminase IgA positifs. Le diagnostic est posé et un régime sans gluten est instauré. Les anticorps vont progressivement se négativer.

Dans le cas clinique n°2 (cf. tableau n°4), lors du diagnostic de MC, les anticorps AEM IgA, AR et anti-transglutaminase IgA sont positifs. Le régime sans gluten ne va pas permettre que tous les anticorps (anticorps anti-transglutaminase positifs) deviennent négatifs. Puis, lors du diagnostic de récurrence, le taux d'anticorps n'a pas subi d'augmentation importante. Ce phénomène peut s'expliquer par l'existence d'une abrasion de la muqueuse rendant difficile l'élaboration d'anticorps. On pourra alors constater une stagnation des taux qui ne seront plus proportionnels à l'importance de l'évolution de la maladie. Le taux d'anticorps sériques devient insuffisant pour s'assurer de l'absence d'une telle pathologie.

6-3-2. La tomodensitométrie

De ce fait, le suivi des patients doit être réalisé à l'aide d'autres moyens comme la tomodensitométrie. Elle va nous permettre de suivre l'évolution des signes morphologiques comme l'épaississement de la paroi

intestinale, la présence d'adénopathies profondes, l'apparition d'une masse intra-abdominale. Dans notre cas clinique n°2, cette technique va nous permettre de réaliser une ponction à l'aiguille fine au niveau d'une masse située dans le flanc droit et qui grâce à l'étude anatomo-pathologique des prélèvements, on va conclure à une récurrence locale lymphomateuse.

La tomодensitométrie est la technique la plus précise pour la surveillance de l'évolution des lésions sous traitement et le dépistage des complications perforatives (63).

6-3-3. L'oeso-gastro-duodéoscopie, la VEP, la capsule vidéo-endoscopique

L'oeso-gastro-duodéoscopie simple est suffisante pour le suivi des patients.

Par contre, la VEP est très utilisée dans la surveillance des patients sous régime sans gluten bien suivi, présentant une altération de l'état général avec une anémie chronique obscure, c'est à dire d'origine indéterminée, sans signe évocateur d'une sténose digestive, et ayant eu un bilan endoscopique négatif. Elle va permettre la visualisation de la réparation de la muqueuse intestinale qui se fait de bas en haut en six mois à un an et de façon incomplète dans 50 pour 100 des cas. Mais dans cette technique, l'exploration complète de l'intestin grêle est difficile. Elle ne sera aisée qu'avec l'utilisation de la vidéo-capsule électronique (107).

Reprenant le principe déjà développé par Grenier dans les années 1980, la mise au point de cette capsule vidéo-endoscopique a été rendue possible

par le développement extrêmement rapide de trois technologies utilisées dans d'autres domaines :

- a) une puce électronique appelée CMOS (complementary metal oxide silicone, 65 000 pixels) extrêmement petite et comparable à celle obtenue à l'aide d'une caméra de télévision portable,
- b) un système ASIC (application specific integrated circuit) qui autorise l'intégration d'un transmetteur vidéo de petite taille consommateur d'une faible quantité d'énergie,
- c) un éclairage puissant, miniaturisé de type LED (white light emitting diode).

L'ensemble de ces trois éléments est placé dans une capsule ingérable de 11 x 26 mm (8). Cependant des études de validation sont nécessaires pour essayer de cerner son champ d'application par comparaison aux autres méthodes endoscopiques, à l'exploration radiologique (tomodensitométrie, IRM) qui bénéficie d'un développement constant (107).

La surveillance des patients porteurs d'une MC sous RSG a pour objectif principal de détecter le plus précocement les signes de complications à long terme comme l'apparition d'un lymphome malin non hodgkinien de l'intestin grêle qui évolue dans la grande majorité des cas vers le décès.

6-4. LA VALEUR DES TRAITEMENTS PROPOSES

6-4-1. La chirurgie

Le lymphome malin de nos deux patients est révélé par un tableau de sténose digestive. La chirurgie est alors primordiale. C'est elle qui va permettre de lever l'obstacle grâce à une résection partielle de l'intestin grêle, c'est à dire débiter un traitement, mais aussi pouvoir faire un diagnostic après étude histologique.

En l'absence de complications inaugurales comme la sténose digestive, la perforation, sa place reste discutée. Il faut néanmoins rappeler que la chirurgie d'exérèse expose au retard de la mise en route d'un traitement complémentaire et aux séquelles liées à l'amputation d'un segment du tube digestif (96).

De plus, si la résection du lymphome est incomplète, cela traduit le mauvais pronostic de cette pathologie.

6-4-2. La chimiothérapie

Il existe actuellement un consensus pour indiquer qu'une chimiothérapie complémentaire est nécessaire après la chirurgie dans les tumeurs de haute malignité histologique. Elle doit être mise en place après le traitement chirurgical pour tenter d'améliorer le pauvre pronostic des patients. On utilise pour cela des polychimiothérapies incluant des antracyclines.

L'étude de Gale s'est basée sur 31 patients atteints d'un lymphome malin non hodgkinien T digestif, qui ont bénéficié d'un traitement chimiothérapique (106).

Les différents protocoles utilisés sont les suivants (106) :

- VAMP : vincristine, doxorubicine, méthotrexate, prednisolone
- VAP : vincristine, doxorubicine, prednisolone
- PEPA : procarbazine, étoposide, prednisolone, doxorubicine
- CEOP : cyclophosphamide, étoposide, vincristine, prednisolone
- PEACE-BOM : prednisolone, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide, puis prednisolone, bléomycine, vincristine, méthotrexate
- CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisolone
- ESHAP : étoposide, méthylprednisolone, haute dose de cytarabine, cisplatine

Seulement 58 pour 100 des patients ont présenté une réponse au traitement chimiothérapique. Pourtant, 84 pour 100 sont décédés dans l'année qui a suivi le début du traitement. Le décès est dû soit à la progression de la maladie, soit aux complications de celle-ci et du traitement souvent mal toléré du fait de la malabsorption et de la sous-alimentation des patients (106).

Cette étude a permis de démontrer qu'aucune polychimiothérapie n'est véritablement efficace et qu'aucune ne permet une guérison complète (106).

Pour des patients d'âge inférieur à 60 ans, nous proposons un traitement suivant le protocole haute dose CHOP/ESHAP qui consiste en la réalisation

de trois cycles de CHOP à haute dose, suivis par trois cures d'ESHAP (111).

Pour des patients d'âge supérieur à 60 ans, on utilisera le protocole ESHAP. 6 cycles sont proposés (112).

A ces traitements, on associe un régime sans gluten s'il existe une entéropathie.

Actuellement, les chances de survie à 1 an sont de 38,7 pour 100 et de 11 pour 100 à 5 ans (106).

La chimiothérapie n'étant pas réellement efficace, il est primordial de dépister et traiter les états réfractaires avant d'établir le diagnostic de lymphome malin T non hodgkinien digestif.

6-4-3. La radiothérapie

La radiothérapie quant à elle, est très mal définie. En fait, elle n'a que des indications très limitées, comme des lésions localisées, persistantes ou récidivantes (106).

7.

CONCLUSION

La maladie cœliaque est à concevoir comme un état de réponse immune exagérée aux protéines du gluten chez un sujet génétiquement (DQ2) prédisposé : elle semble être mieux définie par le terme d'entéropathie sensible au gluten, ou même pour les prochaines années, par celui du syndrome de sensibilité au gluten, syndrome qui peut s'associer à un continuum d'anomalies histologiques, allant d'une muqueuse apparemment normale, en dehors d'une discrète hyperlymphocytose intra-épithéliale, jusqu'à la classique atrophie villositaire (31).

Les prochaines années verront s'affiner notre connaissance des premières lésions immuno-pathologiques de la maladie. Le régime sans gluten strict et définitif est la base du traitement de la MC. Dans une population non sélectionnée, moins d'un patient sur deux suit de façon stricte son régime sans gluten.

Le mauvais suivi du régime sans gluten pourrait favoriser la survenue d'un lymphome intestinal invasif T. Cela souligne la nécessité de ce suivi, et pour certains, le dépistage des formes asymptomatiques de MC. Cependant les facteurs de risques de survenue d'un lymphome chez un patient atteint d'une MC sont probablement plus complexes (génétiques, environnementaux, etc.) et font l'objet d'études afin de préciser les sujets réellement à risque (94).

La sprue réfractaire, dont le diagnostic peut être désormais posé sur l'étude immuno-histochimique et moléculaire des biopsies duodénales, semble constituer une forme de passage entre MC et lymphome.

Le diagnostic et la prise en charge des lymphomes digestifs restent souvent problématiques en pratique courante du fait de nombreuses incertitudes tant

dans le domaine de la physiopathogénie que du traitement. Comme le souligne P.G. Isaacson, une spécificité des lymphomes intestinaux est le rôle probable d'une stimulation antigénique intraluminaire, soit bactérienne (*H. Pylori* ou *lamblia*), soit alimentaire (gluten) comme nous avons pu le voir.

En pratique, le rôle de l'anatomo-pathologiste est essentiel pour le diagnostic et la classification précise des lymphomes digestifs.

Schématiquement, le bilan d'extension d'un lymphome digestif, quel que soit son type, comprend un bilan d'extension à distance (endoscopie haute et basse, tomодensitométrie thoraco-abdominale, transit du grêle associé ou non à une entérocopie poussée, biopsie ostéo-médullaire et examen ORL).

Au terme de ce bilan, en ce qui concerne le lymphome T intestinal associé à une MC, les possibilités thérapeutiques sont restreintes. Les traitements actuels reposent sur la chirurgie première de réduction tumorale suivie par la chimiothérapie. Mais le pronostic de ces patients est encore très sombre.

Dans l'attente d'un traitement efficace du lymphome T, il existe un intérêt primordial du dépistage des populations ciblées, du régime sans gluten et du suivi des patients porteurs d'une MC grâce à la tomодensitométrie, la vidéo-enteroscopie poussée et actuellement la vidéo-capsule électronique.

8.

BIBLIOGRAPHIE

1. FASANO A., CATANI C.

Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease : an evolving spectrum.

Gastroenterology 2001 ; 120 : 636-51

2. BOUHNİK Y., VAHEDI K., SCHNEIDER S., MORIN MC., MATUCHANSKY C.

Maladie cœliaque de l'adulte.

In : J.-F. COLOMBEL, J.-L. DUPAS, Eds Progrès en Hépto-Gastro-Entérologie : Pathologie du grêle. Paris : Doin 1998 : 73-106

3. FERGUSON A.

Coeliac disease research and clinical practice : maintaining momentum into the twenty first century.

Bailliere's Clin. Gastroentrol. 1995 ; 9 : 395-412

4. JANATAINEN EK., PIKKARAINEN PH., KEMPPAINEN TA., KOSMA VM, JARVINEN RMK., VUSITUPA MIJ., et al.

Comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease.

N. Engl. K. Med. 1995 ; 333 : 1033-7

5. MAKI M., COLLIN P.

Coeliac disease.

Lancet 1997 ; 349 : 1755-9

6. BERNIER JJ., BOURDELOUX JJ.

Fréquence de la maladie cœliaque.

Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1974 ; 63 : 361-4

7. JANSEN TLT., MULDER CJJ., KARSSSEN PHZ., WAGENAAR CGJ.

Epidemiological survey of the dutch coeliac disease society : an update 1992.
Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993 ; 5 : 73-8

8. MIDHAGEN G., JARNEROT G., KRAAZ W.

Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study
of prevalence and associated diseases.

Scand. J. Gastroenterol. 1988 ; 23 : 1000-4

9. MYLOTTE M., EGAN-MITCHELL B., Mc CARTHY CF., Mc
NICHOLL B.

Incidence of coeliac disease in the West of Ireland.

Br. Med. J. 1973 ; 1 : 703-5

10. CATANI C., RATSCH IM., FABRIANI E., ROSSINI M.,
BORDICCHIRA F., CANDELA F.

Coeliac disease in the year 2000 : exploring the iceberg.

Lancet 1994 ; 343 : 200-3

11. CORAZZA GR., VALENTINI RA., FRISONI M., et al.

Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in
relatives of celiac patients.

Gastroenterology 1992 ; 103 : 1517-22

12. TRIER JS.

Diagnosis of celiac sprue.

Gastroenterology 1998 ; 115 : 211-6

13. WIESER H.

The precipitating factor in coeliac disease.

Bailliere's Clin. Gastroenterol. 1995 ; 9 : 191-297

14. FEELEY KM., HENEGHAN MA., STEVENS FM et al.

Lymphocytic gastritis and coeliac disease : evidence of a positive association.

J. Clin. Pathol. 1998 ; 51 : 207-210

15. FINE KD., LEE EL., MEYER RL.

Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue : is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis.

Human Pathol. 1998 ; 29 :1433-1440

16. MARSH MN., LOFT DE., GARNER VG. et al.

Time dose responses of coeliac mucosa to graded oral challenges with Frazer's fraction III (FF3) of gliadin.

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1992 ; 4 : 667-674

17. COLLIN P., HELIN H., MAKI M et al.

Follow-up of patient positive in reticulum and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings.

Scand. J. Gastroenterol. 1993 ; 28 : 595-598

18. KUTLU T., BROUSSE N., RAMBAUD C. et al.

Numbers of Tcell receptor (TcR) $\alpha\beta^+$ not of TcR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet.

Gut 1993 ; 34 : 208-214

19. SOLLID LM., THORSBY E.

HLA susceptibility genes in celiac disease : genetic mapping and role in pathogenesis.

Gastroenterology 1993 ; 105 : 910-22

20. TIGHE MR., CICLITIRA PJ.

The gluten-host interaction.

Bailliere's Clin. Gastroenterol. 1995 ; 9 : 211-30

21. TRIER JS.

Celiac sprue.

N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 : 1709-19

22. SOLLID MN., MARKUSSEN G., EK J., GJERDE H., VARTDAL F., THORSBY E.

Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer.

J. Exp. Med. 1989 ; 169 : 345-50

23. GODKIN A., JEWELL D.

The pathogenesis of celiac disease.

Gastroenterology 1998 ; 115 : 206-10

24. PICARELLI A., MAIURI L, FRATE A., GRECO M., AURRICHIO S.,LONDEI M.

Production and antiendomysial antibodies after in vitro gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with coeliac disease.

Lancet 1996 ; 8 : 1065-7

25. MAKI M.

Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes.
Lancet 1996 ; 348 : 1046-47

26. MAKI M.

The humeral immune system in coeliac disease.
Bailliere's Clin. Gastroenterol. 1995 ; 9 : 231-49

27. DIETERICH W., EHNIS T., BAUER M., DONNER P., VOLTA U.,
RIECKEN EO., et al.

Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease.
Nat. Med. 1997 ; 3 : 797-801

28. MOLBERG O., MADAM SN., KORNER R., QUARSTEN H.,
KRISTIANSEN C., MADSEN L., et al.

Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease.
Nat. Med. 1998 ; 4 : 713-7

29. MOLBERG O., Mc ADAM SN., SOLLID LM.

Role of tissue transglutaminase in celiac disease.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000 ; 30 : 232-40

30. SCHUPPAN D.

Current concepts of celiac disease pathogenesis.
Gastroenterology 2000 ; 119 : 234-42

31. VAHEDI K., BOUHNİK Y., MATUCHANSKY C.

Maladie cœliaque de l'adulte.

Gastroenterol. Clin. Biol. 2001 ; 25 : 485-494

32. CORAZZA GR., GASBARRINI G.

Coeliac disease in adults.

Bailliere's Clin. Gastroenterol. 1995 ; 9 : 329-35

33. KATZ SI., STROBER W.

The pathogenesis of dermatitis herpetiformis.

J. Invest. Dermatol. 1978 ; 70 : 63-65

34. BOUHNİK Y., RAMBAUD JC.

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

Gastroenterol. Clin. Biol. 1991 ; 15 : 28-33

35. SRINIVAN U, WEIR DG., FEIGHERY C. et al.

Emergence of classic enteropathy after longstanding gluten sensitive oral ulceration.

Br. Med. J. 1998 ; 316 : 206-207

36. CORAZZA GR., ANDREANI ML., VENTURO N et al.

Coeliac disease and alopecia areata : report of a new association.

Gastroenterology 1995 ; 109 : 1333-1337

37. SATEGNA-GUIDETTI C., GROSSO S., PULITANO R. et al.

Coeliac disease and insulinon-dependent diabetes mellitus. Screening in a an adult population.

Dig. Dis. Sci. 1994 ; 39 : 1633-1637

38. HOWDLE PD., LOSOWSKY MS.
Review of methods for measuring gliadins in food.
Gut 1990 ; 31 : 712-713
39. JANATUINEN EK., PIKKARAINEN PH., KEMPPAINEN TA. et al.
Comparison of diets with and without oats in adults with coeliac disease.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 333 : 1033-1037
40. COUNSELL CE., TAHA A., RUDDEL WSJ.
Coeliac disease and auto-immune thyroid disease.
Gut 1994 ; 35 : 844-846
41. HADJIVASSILIOU M., GIBSON A., DAVIES-JONES GA., LOBO
AJ., STEPHENSON TJ., MILFORD-WARD A.
Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness ?
Lancet 1996 ; 347 : 903-4
42. CIACCI C., IAVARONE A., MAZZACCA G. et al.
Depressive symptoms in adult coeliac disease.
Scand. J. Gastroenterol. 1998 ; 33 : 247-250
43. CHAKRAVARTY K., SCOTT DG.
Oligoarthritis : a presenting feature of occult coeliac disease.
Br. J. Rhum. 1992 ; 31 ; 349-350

44. BARDELLA MT., FRAQUELLI M., QUATRINI M., MOLTENI N.,
BIANCHI P., CONTE D.

Prevalence of hypertransaminasemia in adult coeliac disease and effect of
gluten-free diet.

Hepatology 1995 ; 22 : 833-6

45. KINGHAM JG., PARKER DR.

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

Gut 1998 ; 42 : 120-2

46. O'GRADY JG., STEVENS FM., HARDING B., O'GARMAN TA., Mc
NICHOLL B., Mc CARTHY CF.

Hyposplenism and gluten sensitive enteropathy.

Gastroenterology 1984 ; 87 : 1326-31

47. MATUCHANSKY C., COLIN R., HEMET J., TOUCHARD G.,
BABIN P., EUGENE C. et al.

Cavitation of mesenteric lymph nodes splenic atrophy and a flat small
intestinal mucosa.

Gastroenterology 1984 ; 87 : 606-14

48. FORNASIERI A., SINICO RA., MADIFASSI P. et al.

IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's
disease).

Br. Med. J. 1987 ; 295 : 78-80

49. GAY G., DELMOTTE JS.

Modalités techniques de l'entérocopie sonde et poussée par simple et double voies.

Acta Endoscopica. 1996 ; 26 : 239-247

50. GAY G., DELMOTTE JS.

L'entérocopie non chirurgicale : état actuel et perspectives.

Acta Endoscopica. 1996 ; 26 :235-237

51. ROSSINI FP., GAY G.

Celiac disease.

In : Atlas of enteroscopy. F.P. ROSSINI, G. GAY Eds. Springer Verlag, Milan 1998 ; 175 : 93-96

52. BROCCHI E. CORAZZA G., CALETTI G., TREGGIARI EA., BARBARA L., GASBARRINI G.

Endoscopic demonstration of loss duodenal folds in the diagnosis of celiac disease.

N. Engl. J. Med. 319 : 741-744

53. UNSWATH DJ., BROWN DL.

Serological screening suggests that adult celiac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12 %.

Gut 1994 ; 35 : 61-4

54. BOIGE V., BOUHNİK Y., DELCHIER JC., MODIGLIANI R., JIAN R., MATUCHANSKY C. et al.

Les anticorps anti-endomysium et anti-réticuline chez des adultes cœliaques suivis en région parisienne.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1996 ; 20 : 931-7

55. FERREIRA M., DAVIES SL., BUTLER M. SCOTT D., CLARK M., KUMAR P.

Endomysial antibody : is it the best screening test for celiac disease ?

Gut 1992 ; 33 : 1633-7

56. SATEGNA-GUIDETTI C., BRUNO M., PULITANO R., PERFOGLIA G.

Disease specificity of IgA class antiendomysium antibodies (IgA- EmA) in adult coeliac disease.

Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991 ; 3 : 251-4

57. VLADIMARSSON T., FRANZEN L., GRADZINSKY E., SKOGH T., STROM M.

Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA antiendomysium antibodies ?

Dig. Dis. Sci. 1996 ; 42 : 83-7

58. SULKANEN S., HALTTUNEN T., LAURILA K., KOHLO KL., KORPONAY-SZABO, SARNESTO A. et al.

Tissue transglutaminase antibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease.

Gastroenterology 1998 ; 115 : 1322-8

59. DIETRICH W., LAAG E., SCHOPPER H., VOLTA V., FERGUSSON A., GILLET H., et al.

Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease.
Gastroenterology 1998 ; 115 : 1317-21

60. VAHEDI K., MASCART-LEMONE F., MARY JY., LABERENNE JE., BOUHNIC Y., MORIN MC., et al.

Are antiendomysium and antitransglutaminase antibodies reliable markers of strict diet compliance in adult celiacs on a gluten-free diet ?
Gastroenterology 2000 ; 121 : A 3819 (Abstract)

61. LOFT DE., MARSH MN., CROWE P.

A prospective study of rectal gluten challenge : a new diagnostic test for coeliac disease.
Lancet 1990 ; 335 : 1293-1295

62. BRET P., CUCHE C. SCHMUTZ G.

Maladie cœliaque et malabsorption.
In : La radiologie de l'intestin grêle. Springer Verlag 1989 ; 309 : 191-201

63. REGENT D., SCHMUTZ G., DELFAU F., BLUM A., RUBINI B.

Intestin grêle.
In : Imagerie du tube digestif et du péritoine. Masson. 1993 ; 234 : 83-117

64. HOLMES GKT., PRIOR P., LANE MR., et al.

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

65. BAYLESS TM., KAPELOWITZ RF., SHELLEY WM., BALLINGER WF., HENDRIX TR.

Intestinal ulceration. A complication of celiac disease.

N. Engl. J. Med. 1967 ; 276 : 996-1002

66. ASHOTON-KEY M., DISS TC., PAN L. et al.

Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy associated T-cell lymphoma.

Am. J. Pathol. 1997 ; 151 : 493-498

67. CARBONNEL F., GROLLET-BIOUL L., BROUET JC., TEILHAC MF., COSNES J., ANGININ R.

Are complicated forms of coeliac disease cryptic T-cell lymphoma ?

Blood. 1998 ; 92 : 3879-86

68. CELLIER C., DELABESSE E., HELMER C., PATEY N., MATUCHANSKY C., JABRI B., MACINTYRE E., CERF-BENSOUSSAN N., BROUSSE N.

Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. French coeliac disease study group.

Lancet. 2000 ; 356 : 203-8

69. AFCHAIN P., VERKAIRE V., ASNAFI V., MATUCHANSKY C., COSNES J., DELCHIER JC., COLOMBEL JF., HIELE M., MODIGLIANI R., LOREBOURS E., LAVERGNE A., BROUSSE N., CERF-BENSOUSSAN, CELLIER C.

Caractérisation du syndrome de sprue réfractaire : étude coopérative franco-belge.

Gastroenterol. Clin. Biol. 2002 ; 26 : A115 (résumé)

70. CELLIER C., PATEY N., MAUVIEUX L. et al.
Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue.
Gastroenterology 1998 ; 114 : 471-81
71. PATEY-MARIAUD DE SERRE N, CELLIER C., JABRI B. et al.
Distinction between coeliac disease and refractory sprue : a simple immunohistochemical method.
Histopathology 2000 (in press)
72. CELLIER C., DELABESSE E., HELMER C. et al.
Refractory sprue (or cryptic enteropathy-associated T-cell lymphoma) : the missing link between coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma ? Clinical, pathological, phenotypic and molecular evidence in a national cooperative study.
Lancet 2000 (in press)
73. BOSSART R., HENRY K., BOOTH CC. et al.
Subepithelial collagen in intestinal malabsorption.
Gut 1975 ; 16 : 18-22
74. HARDMAN CM., GARIOCH JJ., LEONARD JN. et al.
Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis.
N. Engl. J. Med. 1997 ; 337 : 1884-1887
75. SRINIVASAN V., LEONARD N., JONES E. et al.
Absence of oats toxicity in adult coeliac disease.
Br. Med. J. 1996 ; 313 : 1300-1301

76. PARNELL N., ELLIS HJ., CICLITERA P.

Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis.

N. Engl. J. Med. 1998 ; 338 : 1470

77. MILETIC ID., MILETIC VD., SAVETY-MILLER CA., SCHIFFMAN SS.

Identification of gliadin presence in pharmaceutical products.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1994 ; 19 : 27-33

78. Arrêté du 30 avril 1996 modifiant le chapitre III du titre 1^{er} du tarif inter-ministériel des prestations sanitaires et relatif aux aliments du régime sans gluten.

Journal Officiel de la République Française, 18 mai 1996 : 7485-6

79. MONTGOMERY AMP., GOKA AKJ., KUMAR PJ., FURTHING MJG., CLARK ML.

Low gluten diet in the treatment of adult coeliac disease : effect on jejunal morphology and serum anti-gluten antibodies.

Gut 1988 ; 99 : 1564-8

80. MAYER M., GRECO L., TRONCONE R., AURICCHIO S., MARSH MN.

Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet.

Gut 1991 ; 31 : 881-5

81. BOUHNİK Y., VAHEDI K., LABERENNE JE., MASCART-LEMONE F., DESREUMAUX P., MORIN MC., et al.

Quantitative evaluation of adherence to a strict gluten-free diet in adult coeliac disease : reliability of IgA antiendomysial antibodies and intraepithelial lymphocyte count.

Gastroenterology 1996 ; 110 : A 314 (Abstract)

82. TRONCONE R., MAYER M., SPAGNUOLO F., MAIURI L., GRECO L.

Endomysial antibodies as unreliable markers for slight dietary transgressions in adolescent with celiac disease.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995 ; 21 : 69-72

83. COLLIN P., REUNALA T., PUKKALA E. et al.

Coeliac disease – associated disorders and survival.

Gut 1994 ; 35 : 1215-1218

84. COLLIN P., PUKKALA E., REUNALA T.

Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis : a comparison with coeliac disease.

Gut 1996 ; 38 : 528-530

85. SIGURGEIRSSON B., AGNARSSON BA., LINDELOF B.

Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis.

Br. Med. J. 1994 ; 308 : 13-15

86. PICARELLI A., MAIURI L., MAZZILLI et al.

Gluten-sensitive disease with mild enteropathy.

Gastroenterology 1996 ; 111 : 608-616

87. JOHNSTON SD., WATSON RGP.

Small bowel lymphoma in silent coeliac disease : a cause for concern ?
Gastroenterology 1998 ; 114 : A 483 (Abstract)

88. FREEMAN HJ.

Neoplastic disorders in 132 consecutive patients with adults celiac disease.
Gastroenterology 1997 ; 112 : A 563 (Abstract)

89. WEINSTEIN WM., SAUNDERS DR., TYTGAT GN., RUBIN CE.

Collagenous sprue and unrecognized type of malabsorption.
N. Engl. J. Med 1970 ; 283 : 1297-1301

90. WRIGHT DH.

The major complications of coeliac disease.
In : Tindall B. (Ed.). Coeliac disease.
Baillière's Clin. Gastroenterol. 1995 ; 9 : 351-69

91. MARSH MN.

Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("coeliac sprue").
Gastroenterology 1992 ; 102 : 330-54

92. NISARD A., LECHARPENTIER Y., LOUVEL A., GALIAN A., BLEICHNER G., BOISSON J. et al.

Etude anatomo-pathologique d'un lymphome malin compliquant une maladie cœliaque de l'adulte.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1976 ; 65 : 295-305

93. FINE KD., MEYER RL., LEE EL.

The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet.

Gastroenterology 1997 ; 112 : 1830-8

94. CELLIER C., VERKARRE V., PATEY-MARIAUD DE SERRE N. et al.

Lymphome T et maladie cœliaque.

Hématologie 1999 ; 5 : 153-60

95. HOLMES GKT., PRIOR P., LANE MR., et al.

Malignancy in coeliac disease : effect of a gluten-free diet. In : Coeliac disease, 40 years gluten free. MEARIN ML., MULDER CJJ., eds.

Academic Publishers 1991 : 137-145

96. SOLAL-CELIGNY Ph., BROUSSE N., FERME Ch., et al.

Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens. Maladie de Hodgkin.

Eds Frison-Roche, 3^{ème} édition, 1997

97. SALMERON M., MODIGLIANI R.

Lymphome malin et maladie cœliaque de l'adulte.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1984 ; 8 : 248-52

98. ASHTON-KEY M., DISS TC., PAN L., et al.

Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy associated T-cell lymphoma.

Am. J. Pathol. 1997 ; 151 : 493-498

99. ISAACSON P., WRIGHT D., ROLFKIAER E., JAFFE ES.

Enteropathy -- type T-cell lymphoma.

Pathology and genetics of tumorous, of hematopoietic and lymphoid tissues, Lyon 2001 : 208-209

100. BAGDI E., DISS TC., MANSON P., ISAACSON PG.

Mucosal intra-epithelial lymphocytes in enteropathy associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population.

Blood. 1999 ; 94 : 260-4

101. GISSELBRECHT C., GAULARD P., LEPAGE E. et al.

For the groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA). Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-hodgkin's lymphomas.

Blood 1998 ; 92 : 76-82

102. SHEPERD NA., BLACKSHAW AJ. HALL PA. et al.

Malignant lymphoma with eosinophilia in the gastrointestinal tract.

Histopathology 1987 ; 11 : 115-130

103. KANAVAROS P., LAVERGNE A., GALIAN A. et al.

Primary immunoblastic T malignant lymphoma of the small bowel with azarophilic intracytoplasmic granules. A histologic, immunologic and electron microscopy study.

Am. J. Surg. Pathol. 1988 ; 12 : 641-647

104. SHIMAMOTO Y., YAMAGUCHI M., TOKUNAGA O. et al.

Primary extranodal lymphoma caused by HTVV-1.

Br. J. Hematol. 1991 ; 78 : 126-128

105. FAVRE G., GRUNENBERGER F., WURTZ E., VINZIO S.,
ANDRES E., GOICHOT B., SCHLIENGER JL.

La maladie cœliaque de l'adulte : un diagnostic souvent évoqué tardivement.

La Presse Médicale. 2000 : 1973-1977

106. GALE J., SIMMONDS PD., MEAD GM., SWEETENHAM JW.,
WRIGHT DH.

Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma : clinical features and treatment of 31 patients in a single center.

Journal of Clinical Oncology. 2000 ; vol 18-n°4 : 795-803

107. GAY G., DELVAUX M., FASSLER I.

La vidéo-capsule électronique dans l'exploration de l'intestin grêle : gadget ou nouvelle investigation d'avenir ?

Post'U FMC-HGE. 2002 : 253-256

108. IDDAM G., MERON G., GLUKHOVSKY A., SWAIN P.

Wireless capsule endoscopy.

Nature. 2000 : 405-417

109. STROBL PW., WARSHAUSER DM.

CT-diagnosis of celiac disease.

J. Compu. Assist. Tomogr. 1995 ; vol. 19, N°2 : 319-320

110. HORTON KM., FISHMAN EK.

Uncommon inflammatory diseases of the small bowel : CT findings.

AJR. 1998 ; 170 : 385-388

111. LOPEZ-GUILLERMO A., et al.

High-dose-CHOP plus ESHAP followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) for high-risk aggressive lymphomas.

J. Clin. Oncol. 2000 ; 242a : 4771 (Abstract)

112. VELASQUEZ, et al.

Protocole ESHAP.

J. Clin. Oncol. 1994 ; 6 : 1169-1176

9.

TABLE

DES MATIÈRES



	Pages
1. SOMMAIRE	15
2. INTRODUCTION	17
3. PRESENTATION DE CAS CLINIQUES	20
3-1 CAS CLINIQUE N°1	21
3-2 CAS CLINIQUE N°2	42
4. LA MALADIE CÉLIAQUE (MC) DE L'ADULTE : RAPPELS	64
4-1 EPIDEMIOLOGIE	65
4-2 MACROSCOPIE	67
4-3 SIEGE DES LESIONS	67
4-4 HISTO-PATHOLOGIE	68
4-4-1 Forme classique	68
4-4-2 Autres formes	69
4-4-3 Evolution sous régime sans gluten	70
4-5 GENETIQUE ET IMMUNO-GENETIQUE	70
4-6 PHYSIO-PATHOLOGIE	71
4-7 MANIFESTATIONS CLINIQUES	75
4-7-1 Manifestations révélatrices	75
4-7-2 Manifestations associées	76
4-7-2-1 Atteintes cutané-muqueuses	76
4-7-2-2 Endocrinopathies	78
4-7-2-3 Atteintes neurologiques	78
4-7-2-4 Atteintes ostéo-articulaires	79
4-7-2-5 Pathologie hépato-biliaire	80
4-7-2-6 Hyposplénisme et cavitation ganglionnaire mésentérique	80
4-7-2-7 Autres manifestations associées	81
4-8 DIAGNOSTIC POSITIF	83
4-8-1 La vidéo-entérocopie poussée (VEP) associée à des biopsies	83
4-8-2 Les marqueurs sérologiques	85
4-8-3 Autres tests	87
4-8-3-1 Charge rectale en gluten	87
4-8-3-2 Test au D-Xylose et tests de perméabilité intestinale	88
4-8-3-3 La radiologie	88
4-8-3-3-1 L'abdomen sans préparation	88
4-8-3-3-2 Le transit du grêle	88
4-8-3-3-3 L'échographie	91
4-8-3-3-4 La tomodensitométrie	91
4-8-3-4 Biologie moléculaire : la molécule DQ ($\alpha 1^*0501$, $\beta 1^*0201$)	92

4-9	COMPLICATIONS	93
4-9-1	Lésions malignes	93
	4-9-1-1 LMNH	93
	4-9-1-2 Autres néoplasies	93
4-9-2	Ulcérations duodéno-jéjuno-iléales	93
4-9-3	Sprue réfractaire et sprue collagène	95
	4-9-3-1 Sprue réfractaire	95
	4-9-3-2 Sprue collagène	96
4-10	TRAITEMENT : LE REGIME SANS GLUTEN	98
4-10-1	Mise en œuvre et conduite du régime	98
4-10-2	Critères d'un régime sans gluten strict	101
4-10-3	Réponse au régime et suivi de la maladie cœliaque de l'adulte : délais d'évaluation	102
	4-10-3-1 Objectifs du régime	102
	4-10-3-2 Evolution clinique, biologique et histologique	102
4-10-4	Evaluation de l'observance du régime sans gluten	103
4-10-5	Prévention des complications malignes de l'adulte	105
4-10-6	Formes latentes : cliniquement et/ou histologiquement	105
4-10-7	Résistance au régime sans gluten : sprue réfractaire et pseudo-réfractaire	106
5.	LYMPHOME MALIN T NON HODGKINIEN COMPLIQUANT LA MALADIE CŒLIAQUE : RAPPELS	110
5-1	EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIO-PATHOLOGIE	111
5-2	SIEGE	112
5-3	MANIFESTATIONS CLINIQUES	112
	5-3-1 Le lymphome révélateur de la maladie cœliaque	112
	5-3-2 Lymphome compliquant la maladie cœliaque	113
5-4	MACROSCOPIE	114
5-5	HISTO-PATHOLOGIE	114
5-6	IMMUNO-PHENOTYPE	115
5-7	BIOLOGIE MOLECULAIRE	116
5-8	GENETIQUE	116
5-9	ROLE DE L'IMAGERIE MEDICALE DANS LE DIAGNOSTIC POSITIF	117
	5-9-1 L'abdomen sans préparation	117
	5-9-2 Le transit du grêle	117
	5-9-3 L'échographie	119
	5-9-4 La tomодensitométrie	119
5-10	TRAITEMENT ET PRONOSTIC	120
5-11	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	121

6.	DISCUSSION	122
6-1	CONTROVERSE : EST-CE LE LYMPHOME QUI COMPLIQUE LA MALADIE CŒLIAQUE ?	123
6-1-1	Rappel de la problématique	123
6-1-2	Qu'en est-il pour nos deux observations, en se basant sur une étude clinique, sérologique, immuno-histochimique et morphologique ?	125
6-1-2-1	Importance du délai diagnostique	125
6-1-2-2	Manifestations cliniques	125
6-1-2-3	Les marqueurs sérologiques, les éléments histo- chimiques et morphologiques	126
6-2	LE CHAINON MANQUANT ENTRE LYMPHOME T ET MC	127
6-3	LE SUIVI DES PATIENTS	128
6-3-1	Les anticorps spécifiques	128
6-3-2	La tomodensitométrie	128
6-3-3	L'oeso-gastro-duodéoscopie, la VEP, la capsule vidéo-endoscopique	129
6-4	LA VALEUR DES TRAITEMENTS PROPOSES	131
6-4-1	La chirurgie	131
6-4-2	La chimiothérapie	131
6-4-3	La radiothérapie	133
7.	CONCLUSION	134
8.	BIBLIOGRAPHIE	137
9.	TABLE DES MATIERES	158





VU

NANCY, le 26 février 2002

Le Président de Thèse

NANCY, le 17 avril 2002

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **G. GAY**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 22 avril 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Deux observations de patients présentant un lymphome malin T jéjunal, révélé par un tableau de sténose digestive, sont rapportées.

Les examens morphologiques comportant essentiellement la vidéo-entérocopie poussée avec étude anatomo-pathologique des biopsies et l'examen tomodensitométrique permettent d'établir le diagnostic. Il est retrouvé chez ces patients, les éléments cliniques et biologiques d'une maladie coeliaque (MC) antérieure ignorée.

Après un rappel histo-physio-pathologique, génétique et clinique de la MC et de sa forme réfractaire, sont envisagées les relations entre MC et lymphome T ainsi que les différents moyens qu'il convient de mettre en œuvre pour faire leur diagnostic. Sont discutés également les aspects cliniques révélateurs de la maladie, le lien entre un lymphome non hodgkinien T et une entéropathie, les méthodes de dépistage précoce de la MC et du lymphome T, les éléments permettant le suivi des patients porteurs d'une MC et enfin l'efficacité du traitement actuel du lymphome T.

TITRE EN ANGLAIS

MALIGNANT T-CELL LYMPHOMA COMPLICATING COELIAC DISEASE. Based on two cases. The early symptoms, the means of diagnosis, follow-up and therapy.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2002

MOTS CLEFS

Lymphome malin T, maladie coeliaque, malabsorption, diarrhée chronique.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex