

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de L'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique**  
**Université SAAD DAHLAB \_ Blida -1-**



**Faculté de Médecine**  
**Département de Pharmacie**

**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme **Docteur en pharmacie**  
Session: Septembre 2018

**Thème**

**Apport de l'immunologie dans le diagnostic  
de la maladie cœliaque chez l'adulte**

**Réalisé par :**

ALLICHE Amina & ALI TURKI Asmaa

**Encadrée par :**

Pr Y. BOUCHEDOUB                      Professeur en Immunologie CHU de Blida–Unité de Hassiba  
Ben Bouali.

**Devant le jury :**

Présidente :     Dr N. HADDAD                      Maitre assistante en Hémobiologie CHU de BLIDA.  
Examineur:     Dr N. RACHEDI                      Assistante en Immunologie CHU de BLIDA.  
Examineur :     Dr R. BABA SACI                      Maitre assistante en Immunologie CHU de BLIDA.



## *Remerciements*

*Au terme de ce Mémoire nous tenons à remercier tout naturellement en premier lieu **ALLAH Tout Puissant** qui nous a donné la force, le courage et la patience de bien mener ce travail.*

*Ma haute gratitude, mes profonds respects et mes sincères remerciements et reconnaissances à mon rapporteur Monsieur **Y. BOUCHEDOUBE**, Professeur en Immunologie CHU de Blida-unité de Hassiba Ben Bouali., qui nous a guidés avec grande patience tout au long de l'élaboration de ce travail et pour ses aides précieuses qui ont judicieusement éclairé notre chemin vers l'aboutissement et la réussite de la concrétisation de notre mémoire.*


*Je profite de l'occasion de la présentation de ce travail pour exprimer Mes vifs remerciements à Dr. **N. HADDAD**, Maître assistante en hématologie CHU de Blida, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Je tiens également à présenter notre profonde gratitude au Dr. **N. RACHEDI**, Assistante en immunologie CHU de BLIDA, et au Dr. **R. BABA SACI**, Maître assistante en immunologie CHU de BLIDA, d'avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*A cette occasion ma gratitude va à titre particulier à tous mes enseignants qui ont donné le meilleur d'eux-mêmes durant le cycle de notre formation. Qu'ils en soient chaleureusement remerciés en amont et en aval pour leur généreux don de savoir sans lequel le privilège du savoir faire serait pour nous inaccessible.*

**A. ALLICHE & A. ALI TURKI**





## *Dédicaces*

*Au-delà des personnes, des lieux et des temps, je dédie ce travail avec ma profonde conviction, à tous ceux qui ont toujours cru et sans doute à la Science. Cette lumière qui éclaire les esprits et leurs permet de transcender les limites installées par les sociétés et les cultures dans leurs périodes de dégénérescence.*

*À ceux qui savent concrétiser leurs idées et savent réussir.*

*À ceux qui ne portent que du bien pour les autres.*

*À ceux qui ne vivent que dans et par la vérité.*

*Je dédie ce travail à mes chers parents*

*A mon mari et mon fils.*

*À mes frères et à ma sœur.*

*À tous les enseignants de tout ma parcours d'étude.*

*À mes collègues au Université Saad Dahlab-Blida-1,*

*A. ALLICHE*





## Dédicace

« Je dédie ce travail à Dieu le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, ma soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce travail ».

A ma mère : Fatima Zohra merci pour ton amour, ton affection, ta tendresse, tes câlins, tes douces pensées, tes délicieux plats, tes énormes efforts et tes grands sacrifices. Merci pour la joie que tu apportes, merci pour ton assistance, ton dévouement, pour ton quasi présence dans ma vie et pour mon éducation. Merci d'être les yeux veillant, l'oreille attentive, les bras accueillants et le cœur chaleureux. Merci pour tes conseils, merci d'être fière de moi, de me border d'amour, de penser toujours à mon bien être et merci d'être la maman, la sœur et l'amie. En écrivant ces quelques lignes pour signifier mon amour pour toi maman, les larmes remplissent mes yeux. Je t'aime énormément.

A mon Père : Younes merci pour la fierté que tu me portes, pour tes encouragements, merci de me dire que je suis toujours la meilleure, et que je peux faire mieux. Cela me pousse toujours à aller de l'avant, et grimper les échelons. Merci pour ton soutien, tes précieux conseils et les valeurs nobles que tu m'as apprises, merci pour ton éducation, et d'avoir fourni tant d'effort pour mon bien être et ma formation. Je t'aime énormément .Etre père n'est sûrement pas toujours facile. Qu'Allah le tout puissant le bénisse. Papa.

A mes sœurs chéries : Soumia ,Marwa et Ikram et à mon frère Sid Ahmed ,à ma petite Ihssene à ma famille ma tante mes oncles et principalement à ma grand-mère Khadîdja . Vos sacrifices pour la réussite au cours de mes études me sont inestimables .Vous êtes formidables .Que le seigneur resserre nos liens.

A mon binôme : Amina ma chère amie que dieu te protège toi et ta famille, à tout mes amis sans exception.



*A. ALI TURKI*



## Sommaire

Liste des Figures	.
Liste des Tableaux	.
Liste des Annexes	.
Abréviations	.

Introduction .....	1
--------------------	---

### Chapitre I Rappel Bibliographique

I.1. Les maladies auto-immunes: .....	3
I.1.1. Définition: .....	3
I.1.2. Auto-immunité physiologique: .....	3
I.1.3. Auto-immunité pathologique : .....	4
I.1.4. Rôle du terrain immunogénétique : .....	4
I.1.5. Rôle des facteurs d'environnement : .....	4
I.1.6. Mécanismes lésionnels et tissus cibles : .....	4
I.1.7. Classification des maladies auto-immunes.....	5
I.1.8. Facteurs favorisants : .....	6
I.2. La maladie coeliaque : .....	8
I.2.1. Définition : .....	8
I.2.2. Historique : .....	8
I.2.3. Epidémiologie : .....	9
I.2.4. Physiopathologie : .....	11
I.2.5. Manifestations cliniques et biologiques : .....	27
I.2.6. Les maladies associées : .....	32
I.2.7. Les complications : .....	32
I.2.8. Histologie : .....	34
I.2.9. La sérologie:.....	38
I.2.10. Radiologie : .....	45
I.2.11. Le diagnostic:.....	45
I.2.12. La prise en charge globale .....	48
I.2.13. Evolution de la maladie coeliaque : .....	52

### Chapitre II Matériel et Méthodes

II.1. Objectifs de l'étude : .....	55
II.1.1. Objectif principal : .....	55
II.1.2. Objectif secondaire : .....	55
II.2. Description de l'étude : .....	55
II.2.1. Critères étudiés.....	55
II.2.2. Paramètres évalués.....	55
II.3. Matériel et méthodes : .....	56
II.3.1. Matériel : .....	56
II.3.1.1. Matériel biologique : .....	56
II.3.2. Méthodes : .....	57
II.3.2.1. Technique ELISA : .....	57
II.3.2.2. Technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) : .....	60

### Chapitre III: Résultats

III.1. Les caractéristiques générales de la population étudiée : .....	63
III.2. Données cliniques : .....	64
III.2.1. Circonstances de recrutement : .....	64
III.2.2. Répartition des patients selon les signes cliniques : .....	65

III.2.3 Répartition des malades selon les antécédents familiaux de la MC: .....	67
III.2.4. Répartition des patients selon les antécédents personnels : .....	67
III.3. Donnés biologiques : .....	70
III.3.1. Hémogramme : .....	70
III.4. Données sérologiques : .....	70
III.4.1. Recherche des auto-anticorps sériques en fonction de la spécificité antigénique : .....	70
III.4.2. Corrélation entre la sérologie et l'âge : .....	71
III.4.3. Corrélation entre la sérologie et le sexe : .....	72
III.4.4. Corrélation entre les signes cliniques, antécédents personnels et les auto-anticorps : .....	72
III.5. Le suivi : .....	72

## **Chapitre IV**

### **Discussion**

IV.1. Les caractéristiques générales de la population : .....	74
IV.1.1. L'âge : .....	74
IV.1.2. Le sexe : .....	75
IV.2. Donnés cliniques : .....	76
VI.2.1. Signes cliniques .....	76
IV.2.2. Antécédents familiaux : .....	77
IV.2.3. Antécédents personnels : .....	78
IV.3.1. Anticorps anti-transglutaminase.....	79
IV.3.2. Anticorps anti-endomysium.....	80
IV.3.3. Anticorps anti-gliadines désamidés .....	81
IV.3.4. Anticorps anti-gliadine .....	82

Conclusion.....	85
-----------------	----

Références bibliographiques

Résumé

Annexe A

Annexe B

## Liste des Figures

<b>CHAPITRE I</b>		Page
Figure I.1.	Iceberg cœliaque	10
Figure I.2.	Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque	12
Figure I.3.	Molécule de gliadine, composant du gluten	13
Figure I.4.	La plante de l'avoine	15
Figure I.5.	HLA-DQ de la classe II humain	19
Figure I.6.	Association des genes HLA au cours de la MC	20
Figure I.7.	Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (tTG2)	24
Figure I.8.	Les complexes CMH classe II-peptide de gluten	24
Figure I.9	Schéma récapitulatif de mécanisme de la maladie cœliaque	27
Figure I.10.	Les manifestations intestinales et extraintestinales de la MC	28
Figure I.11.	L'histologie de l'intestin grêle	35
Figure I.12.	Muqueuse intestinale normale	35
Figure I.13.	<b>a.</b> muqueuse intestinale normale: villosités de hauteur normale; <b>b.</b> maladie cœliaque: atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes	37
Figure I.14.	Mode d'emploi du Biocard Celiac unitaire	42
Figure I.15.	Cinétique d'évolution des Anticorps lors de la MC	45
Figure I.16.	Protocole de diagnostic de la Mc chez l'adulte	46
Figure I.17.	Protocole de diagnostic de la Mc chez l'enfant	47
<b>CHAPITRE III</b>		
Figure III.1.	Répartition des patients en fonction de tranches d'âge	63
Figure III.2.	Répartition selon le sexe	63
Figure III.3.	Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe	64
Figure III.4.	Circonstances de recrutement des malades	64
Figure III.5.	Répartition des malades selon les signes cliniques	65
Figure III.6.	Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques prédominantes	66
Figure III.7.	Corrélation entre le sexe et les signes cliniques	66
Figure III.8.	Répartition des malades selon les antécédents familiaux de la MC	67
Figure III.9.	Répartition des malades selon les antécédents personnels	68
Figure III.10.	Corrélation entre l'âge et les antécédents personnels	69
Figure III.11.	Corrélation entre le sexe et les antécédents personnels	69
Figure III.12.	Pourcentage de la présence d'anémie en fonction des tranches de l'âge	70
Figure III.13.	Positivité des auto-anticorps sériques en fonction de la spécificité antigénique	70
Figure III.14.	Corrélation entre la sérologie et l'âge	71
Figure III.15.	Corrélation entre la sérologie et le sexe	72



## Liste des Tableaux

<b>CHAPITRE I</b>		Page
Tableau I.1.	Céréales et leurs pourcentages de prolamine	13
Tableau I.2.	Principales manifestations cliniques et para-cliniques de la MC	28
Tableau I.3.	Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten	29
Tableau I.4.	Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque	31
Tableau I.5.	Classification de Marsh-Oberhuber	37
Tableau I.6.	Sensibilité et spécificité des anticorps	43
Tableau I.7.	Nouveaux espoirs thérapeutiques	51
<b>CHAPITRE III</b>		
Tableau III.1.	Répartition des malades selon les antécédents personnels : maladies auto-immunes	67
<b>CHAPITRE IV</b>		
Tableau IV.1.	Age moyen du diagnostic de la MC dans différents pays	74
Tableau IV.2.	Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie	75
Tableau IV.3.	Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études	75
Tableau IV.4.	Les signes cliniques, études réalisées dans d'autres pays	76
Tableau IV.5.	Les antécédents familiaux, comparaison avec d'autres études	77
Tableau IV.6.	Les antécédents personnels, comparaison avec d'autres études	78
Tableau IV.7.	Sensibilité et spécificité des IgA-tTGA selon les différentes séries	79
Tableau IV.8.	Sensibilité et spécificité des EMA selon les différentes séries	80
Tableau IV.9.	Comparaison entre la sensibilité et la spécificité des tTGA et DPG selon les différentes séries	81

## Liste des Annexes

- ANNEXE "A"** Médicaments contenant de gluten
- ANNEXE "B"** Aliments autorisés et interdits chez les malades cœliaques

## Abréviations

Ac AGA	Anticorps anti gliadine
Ac DPG	Anticorps anti gliadine déaminée
Ac END	Anticorps anti endomysium
Ac tTG	Anticorps anti transglutaminase
ACG	American College of Gastroenterology
AGA	American Gastroenterological Association
AFDIAG	Association Française Des Intolérants Au Gluten, la seule et la plus fiable, présente en France
ATCDs	Antécédents
AV	Atrophie villositaire
BA	Ballonnement Abdominale
BCR	Récepteur des lymphocytes B
CBP	Cirrhose biliaire primitive
CMH	Complexe majeur d'histo- compatibilité.
CPA	Cellule Présentatrice d'Antigène
CSP	Cholangite sclérosante primitive
DA	Douleurs Abdominales
DT1	Diabète type 1.
EATL	Enteropathy associated T-cell lymphoma
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESPGHAN	Europeen Society of Peditry, Gastroenterology, Hepatolology and Nutrition.
HAI	Hépatite auto-immune
HAS	Hautes autorités de santé
HLA	Human leucocyte antigen
IFI	Immunofluorescence Indirecte
Ig	Immunoglobuline
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IL	Interleukine
INF	Interféron
LB	Lymphocyte B

LIE	Lymphocyte intra-épithélial
LT	Lymphocyte T
MAI	Les maladies auto-immunes
MC	Maladie cœliaque
MCA	Maladie coeliaque chez l'adulte
MICA	Major histo-compatibility complex class I chain-related gene A
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RP	Retard pubertaire
RSG	Régime sans gluten
RSP	Retard staturo-pondéral
SR	Sprue réfractaire
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TG	Transglutaminase
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF	Tumor Necrosis Factor
tTG2	Transglutaminase tissulaire intestinal

# Introduction

## Introduction :

IL s'agit d'une entéropathie auto-immune, aux manifestations cliniques variées, qui se traduit par une atrophie villositaire secondaire à une réponse immunitaire inappropriée induite par la gliadine du blé et les prolamines apparentées, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, [1].

Dans sa forme classique, la MC se manifeste par une diarrhée chronique, un ballonnement abdominal, une anorexie plus ou moins sévère et des vomissements. Ces symptômes débutent dans la première enfance et aboutissent à une malnutrition [2].

La méconnaissance des formes silencieuses, frustes, pauci-symptomatiques ou extradigestives de la maladie, rend dans certains cas, le diagnostic difficile et méconnu expliquant le retard diagnostique, ce qui expose l'individu malade à des complications, dont les troubles carenciels l'ostéoporose, l'augmentation de la prévalence d'autres maladies auto-immunes, voire les néoplasies tardives [3].

Ces complications peuvent être prévenues grâce à l'observance d'un régime sans gluten (RSG), le seul remède efficace contre la maladie [4].

Longtemps classée comme une maladie rare survenant électivement chez l'enfant, la maladie cœliaque est désormais considérée comme la plus fréquente des maladies inflammatoires intestinales avec une prévalence évaluée entre 0,3% et 1% en Europe et aux Etats-Unis [5]. Au cours des 20 dernières années, le spectre des présentations cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte s'est modifié: actuellement, les formes extradigestives révèlent la maladie dans plus de 50% des cas [6].

L'amélioration des connaissances épidémiologiques de la maladie, la démonstration de la relation entre maladie cœliaque et certains groupes HLA, et l'identification récente de la Transglutaminase comme auto-antigène, ont permis d'émettre de nouvelles hypothèses sur la prévalence de MC chez l'adulte surtout avec des formes extra-digestives [7].

Notre objectif a été d'étudier le profil en auto-anticorps de la MC chez les patients adultes afin de poser un diagnostic précoce pour une meilleure prise en charge de cette affection.

Notre objectif secondaire a été la Comparaison des profils biologiques et cliniques de la MC chez l'adulte par rapport à l'enfant et le nourrisson.

Pour ce faire nous avons développé au cours de notre travail, les données actuelles sur cette maladie en abordant les nouvelles hypothèses de son mécanisme physiopathologique, le

nouveau visage de sa présentation clinique et par conséquent les outils diagnostics les plus performants.

Pour cela nous avons établie une étude rétro-prospective sur les patients recueillis au niveau du laboratoire d'immunologie de l'unité Hassiba BEN BOUALI du CHU de Blida durant la période de 3 ans allant du janvier 2015 au janvier 2018, avec les données présents; un profil épidémiologiques, clinique, immunologique, et évolutif chez ces patients comparés par rapport au données de la littérature et des études faites et publiées sur cette affection, tout en essayant d'éclaircir l'intérêt et l'apport de la sérologie dans son diagnostic et son suivi.

# **Chapitre I :**

## Rappel Bibliographique



## **I.1. Les maladies auto-immunes:**

### **I.1.1. Définition:**

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance qui conduit à l'action pathogène du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme et à l'apparition d'une maladie dite auto-immune, qu'elle soit systémique ou spécifique à un tissu ou organe.

### **I.1.2. Auto-immunité physiologique:**

L'auto-immunité est un phénomène naturel qui correspond à une tolérance du système immunitaire. Il existe des lymphocytes B auto réactifs qui répondent à des anticorps naturels de faible affinité et des lymphocytes T auto réactifs de faible affinité également. Il s'agit d'une auto-immunité physiologique qui régule l'homéostasie du système immunitaire. Elle permet d'éliminer la production de clone auto réactif ou la production d'auto anticorps.

Le système immunitaire a une fonction de reconnaissance de l'environnement exogène et endogène. Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont programmés pour reconnaître spécifiquement des antigènes par un récepteur spécifique (BCR pour les lymphocytes B, TCR pour les lymphocytes T).

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre ces clones auto réactifs, de les éliminer ou de les inactiver. Il existe trois types de tolérance , [2]:

- La tolérance centrale qui correspond à l'éducation au niveau thymique des lymphocytes T et à l'éducation au niveau de la moelle osseuse des lymphocytes B. Cette tolérance centrale apparaît dès le stade embryonnaire et permet d'effectuer une sélection, négative ou positive, qui va éliminer les clones auto- réactifs ;
- La tolérance périphérique qui, elle, correspond à l'éducation, durant toute la vie, de la maturation des lymphocytes ; les clones auto-agressifs vont être soit détruits (apoptose par délétion clonale) soit inactivés (anergie clonale liée à l'absence de signaux de Co-stimulation)
- Des mécanismes d'immuno-régulation complémentaires : production de cytokines anti-inflammatoires, d'anti cytokines et réseau idiotypique (auto anticorps naturels ; ils représentent 30 % environ des anticorps circulants).

### **I.1.3. Auto-immunité pathologique :**

L'auto-immunité est physiologique mais le système de régulation de cette auto-immunité peut être défaillant. Apparaît alors une auto-immunité pathologique, auto-agressive, qui va aboutir au déclenchement d'une maladie auto-immune, soit par la prolifération de lymphocytes B auto-agressifs, soit par la prolifération de lymphocytes T auto-agressifs de forte affinité. Ces maladies auto-immunes dépendent de facteurs immunogénétiques et de facteurs d'environnement [3].

### **I.1.4. Rôle du terrain immunogénétique :**

Le terrain immunogénétique est fondamental comme le suggère le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Les affections mono géniques sont en revanche exceptionnelles.

### **I.1.5. Rôle des facteurs d'environnement :**

De nombreux facteurs exogènes interviennent à côté des facteurs génétiques : agents infectieux (en particulier les virus), agents toxiques tels que le tabac, les médicaments. Des facteurs endocriniens jouent également un rôle important comme les hormones sexuelles.

### **I.1.6. Mécanismes lésionnels et tissus cibles :**

Les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8) peuvent induire des lésions cellulaires par différents mécanismes de cyto-toxicité (exocytose de molécules cytotoxiques, induction de l'apoptose de la cellule cible, etc.). Les auto-anticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes [4]:

- Cyto-toxicité en présence du complément lors, par exemple, des anémies hémolytiques ;
- Dépôt de complexes immuns, par exemple dans les néphropathies glomérulaires des lupus
- Auto-anticorps interférant avec des récepteurs cellulaires (par exemple, auto-anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine lors de la myasthénie).

Ces différents mécanismes lésionnels peuvent aboutir à la défaillance des « organes nobles » qui doit systématiquement être recherchée, caractérisant une maladie auto-immune « sévère », pouvant engager le pronostic vital à court ou à long terme, et justifiant un traitement « agressif » [4]:

- Atteinte rénale : il peut s'agir d'une atteinte glomérulaire ou d'une atteinte interstitielle justifiant la recherche systématique d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie, d'une hématurie et/ou d'une leucocyturie ;
- Atteinte du système nerveux : central par vascularité ou inflammation, ou périphérique (vascularité, etc.) ;
- Atteinte cardiaque pouvant intéresser les trois tuniques (endocardite, myocardite, péricardite) ;
- Atteinte digestive pouvant être cause de perforation ou d'ulcération, de vascularité, ou maladie spécifique d'organe de type hépatopathie ;
- Atteinte pulmonaire : interstitielle, fibrosante, etc.

### **I.1.7. Classification des maladies auto-immunes**

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi.

Les maladies auto-immunes (MAI) ne peuvent être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des auto-anticorps est fondamental. Ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie et le pemphigus) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques [5].

#### **I.1.7.1. Maladies auto-immunes spécifiques d'organes :**

- Glandes endocrines :
- thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow ; – maladie d'Addison ; – diabète insulino-dépendant ; – poly-endocrinopathies.
- Tractus gastro-intestinal : – maladie de Biermer ; – maladie cœliaque.
- Rein : syndrome de Goodpasture.
- Muscle et nerfs : – myasthénie ; – poly-neuropathies ; – Guillain-Barré ; – sclérose en plaques.
- Œil : – uvéite ; – ophtalmie sympathique.
- Peau : pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo.
- Foie : – hépatites auto-immunes ; – cirrhose biliaire primitive.

### **I.1.7.2. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes :**

Lupus érythémateux disséminé, Sclérodermie, Dermatopolymyosite, Polymyosite, Syndrome de Gougerot-Sjögren, Polyarthrite rhumatoïde, Syndrome des antiphospholipides.

On observe fréquemment des syndromes de chevauchement avec l'association de plusieurs maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, probablement en raison de l'existence d'un terrain immunogénétique commun à ces différentes maladies .

Devant des signes cliniques évocateurs d'une maladie auto-immune, la recherche d'auto-anticorps spécifiques ou évocateurs de cette affection est souvent utile au diagnostic. D'autres signes biologiques simples sont associés, notamment des cytopénies et une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines plasmatiques [5].

### **I.1.8. Facteurs favorisants :**

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (endocriniens ou génétiques) et des facteurs d'environnement.

#### **I.1.8.1. Facteurs génétiques :**

L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes et par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes. Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes concernent essentiellement certains phénotypes du complexe majeur d'histocompatibilité ou ceux codant les fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4). Beaucoup d'autres gènes sont impliqués comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, les gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose ou l'activation lymphocytaire [6].

#### **I.1.8.2. Facteurs hormonaux :**

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Dans le lupus érythémateux disséminé, la prédominance féminine est nette avec une sex-ratio de 10 pour 1. Pour la sclérodermie, la prédominance féminine est de 5 femmes pour 1 homme.

Ces maladies s'observent préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre vingt et quarante ans pour le lupus érythémateux disséminé et entre trente et cinquante ans pour la sclérodermie. Le syndrome de GougerotSjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause. Le rôle parfois aggravant de la grossesse et de la contraception hormonale confirme l'importance des facteurs endocriniens, en particulier dans le lupus.

### **I.1.8.3. Facteurs environnementaux :**

Parmi les facteurs d'environnement incriminés, le rôle des infections est suggéré par de nombreux arguments indirects, comme une fréquence anormalement élevée d'anticorps anti-virus Epstein-Barr dans certaines maladies auto-immunes. Chez certaines d'entre elles, il existe un gradient géographique de fréquence sud/nord qui ne peut se résumer à la seule contribution de facteurs génétiques, suggérant là encore l'implication de facteurs environnementaux. Les rayons ultraviolets sont ainsi capables de déclencher une maladie auto-immune comme l'illustre le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus. De même, certains médicaments induisent l'apparition d'auto-anticorps et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes. L'exposition professionnelle à des substances toxiques mérite aussi d'être recherchée car certains toxiques ont été incriminés dans la survenue d'une sclérodermie, comme par exemple la silice.

## **I.2. La maladie cœliaque :**

### **I.2.1. Définition :**

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune liée à une intolérance à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten, une protéine de réserve contenue dans certaines céréales comme le blé, le seigle, le triticale, l'orge et l'avoine chez des sujets génétiquement prédisposés. Elle provoque une atrophie des villosités ou de la surface des muqueuses de l'intestin grêle dont l'une des principales fonctions est d'absorber les nutriments qui sont ensuite transportés dans le sang.

Ses principales conséquences sont un syndrome de malabsorption des nutriments à l'origine des carences, en particulier en fer, en acide folique, en calcium, en zinc et en vitamines liposolubles (A, D, E, K) [7].

C'est une pathologie chronique multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. L'intolérance au gluten n'est pas une allergie mais une maladie auto-immune (encadré 1). L'hypersensibilité de la muqueuse intestinale au gluten repose sur des facteurs héréditaires.

MC est définie selon la Société Européenne de Pédiatrie, Gastroentérologie, Hépatologie, et Nutrition (ESPGHAN), comme une entéropathie auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten, chez des sujets prédisposés génétiquement (HLA-DQ2 ou DQ8) [8]. Elle est caractérisée par une inflammation chronique du grêle aboutissant à une atrophie villositaire, ce qui entravera les fonctions de digestion et d'absorption intestinales [9].

### **I.2.2. Historique :**

La première description de la MC date, à notre connaissance, de la deuxième moitié du deuxième siècle après Jésus-Christ. L'auteur de cette description est Aretaeus de Cappadoce, dont les écrits furent traduits du grec par Francis Adams en 1856. En 1888, Samuel Gee reprend, après Francis Adams, la description de la maladie en s'appuyant sur plusieurs cas cliniques observés chez des enfants [10].

Le pédiatre Hollandais Dicke qui, en 1950, a décrit dans sa thèse de doctorat que l'état des enfants cœliaques s'améliore de façon spectaculaire grâce à l'exclusion de toutes les farines de blé, de seigle, de l'orge et d'avoine de leur alimentation [11].

Cette description a été ensuite confirmée par Charlotte Anderson qui montrera le caractère toxique du gluten chez les patients cœliaques [12], la présence d'anticorps circulants

spécifiques à la maladie a été découverte en 1980, l'association avec un phénotype HLA particulier est connue depuis 1989.

L'identification décisive des anticorps dirigés contre la Transglutaminase II (TtG2) au milieu des années 90 et les biopsies intestinales ont permis de faire des progrès pour comprendre la physiopathologie de la maladie et en faire le diagnostic. Les séquences toxiques du gluten ont été étudiées depuis une quinzaine d'années (plus de 100 peptides différents) dont un est particulièrement dominant [13].

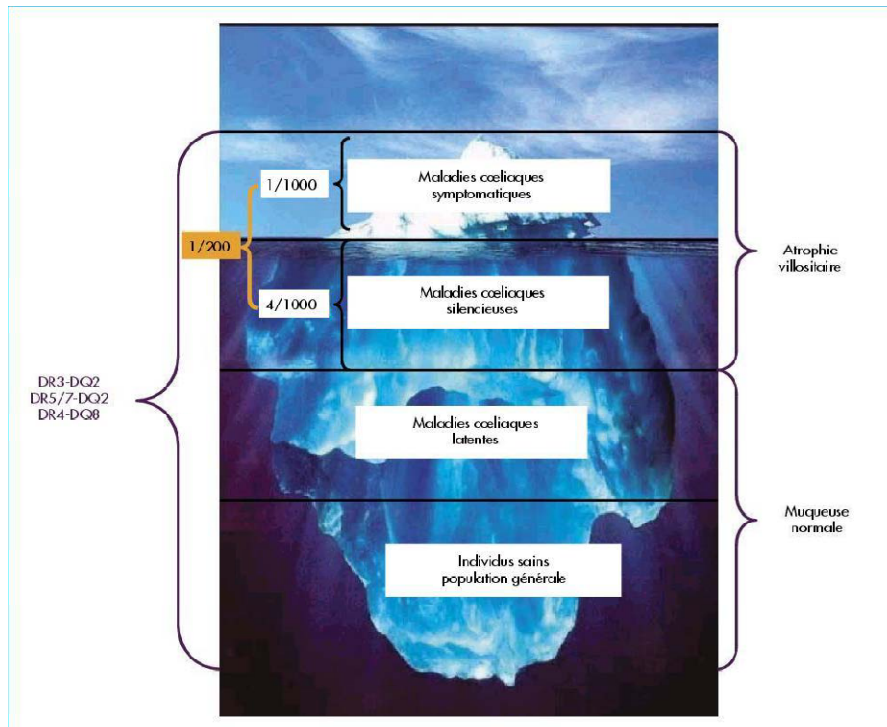
### **I.2.3. Epidémiologie :**

#### **I.2.3.1. Epidémiologie générale :**

La vision épidémiologique de la maladie cœliaque a énormément évolué, passant du statut de maladie pédiatrique rare à celui de pathologie fréquente dans toutes les tranches d'âge.

L'incidence de la MC qui est le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, a été multipliée par 5 au cours des 25 dernières années, probablement lié à une meilleure reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques de dépistage [14].

La représentation des différents cas de maladie cœliaque rencontrée se fait sous forme d'un iceberg dont la partie émergée correspond aux formes symptomatiques. Sous l'eau est représenté le nombre total de cas non diagnostiqués à un temps donné pour une population donnée. Le rapport des deux parties de l'iceberg dépend de la connaissance de la maladie, des méthodes de diagnostic et des variations des manifestations cliniques. L'image de l'iceberg a été publiée en 1991 [15]



**Figure I.1.** Iceberg cœliaque [16].

Des incidences proches de celles de l'Europe ou des Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde [17]. En revanche, la MC est quasiment inconnue en Asie du sud-est et en Afrique noire. Des différences de prévalence de gènes de prédisposition et des pratiques d'alimentation infantile précoce différentes pourrait expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la MC [18].

La prévalence de la MC est d'environ 1% en Europe, aux USA, et à la nouvelle Zélande [19], elle est tout aussi élevée dans les pays du Moyen Orient et du nord de l'Afrique. Dans ces pays la prévalence est de 0,14 à 1,17 % dans la population générale et de 2,4 à 4,4 % dans la population à haut risque [20]. En Tunisie (pays représentatif de l'Afrique du Nord) la prévalence chez les donneurs de sang est de 1/157 à 1/179, [21]. En Algérie dans une étude oranaise, le taux d'enfants cœliaques atteint les 16,4 % chez les enfants diabétiques, [22].

En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du sud est et en Afrique noire, [23]. La plus haute prévalence au monde a été décrite dans la population sahraouie (5,8%), [24]. En Inde la prévalence est de 1%, [25]. La maladie cœliaque est rarement diagnostiquée chez les individus provenant de l'Afrique sub-saharienne. Elle est néanmoins décrite chez les Africains des Caraïbes et les Afro-Américains, [26].



### **I.2.3.2. Fréquence selon l'âge :**

La maladie cœliaque peut survenir à tout âge mais elle a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, entre 6 et 24 mois ou à l'âge adulte, le plus souvent entre 20 et 40 ans, [27].

### **I.2.3.3. Fréquence selon le sexe :**

#### **a. Chez le nourrisson et l'enfant:**

La prévalence est comparable chez les 2 sexes [28].

#### **b. Chez l'adulte :**

Il existe une nette prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune, [29]. Cette prédominance féminine comme pour les autres maladies auto immunes n'a à l'heure actuelle, aucune explication précise. Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme, [30]. Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70 % des cœliaques diagnostiqués, [31], le sexe ratio : H/F est d'environ 1/3,5, [28].

### **I.2.4. Physiopathologie :**

La MC est une MAI chronique d'origine multifactorielle. Son étiopathogénie est complexe. A côté de la prédisposition génétique, et de l'exposition au gluten comme facteur déclenchant le processus auto-immun, d'autres facteurs, comme l'introduction trop précoce (<17 semaines) ou trop tardive (>26 semaines) du gluten dans le régime alimentaire de l'enfant, les gastroentérites à rota-virus et autres facteurs interviennent dans l'expression de la maladie.

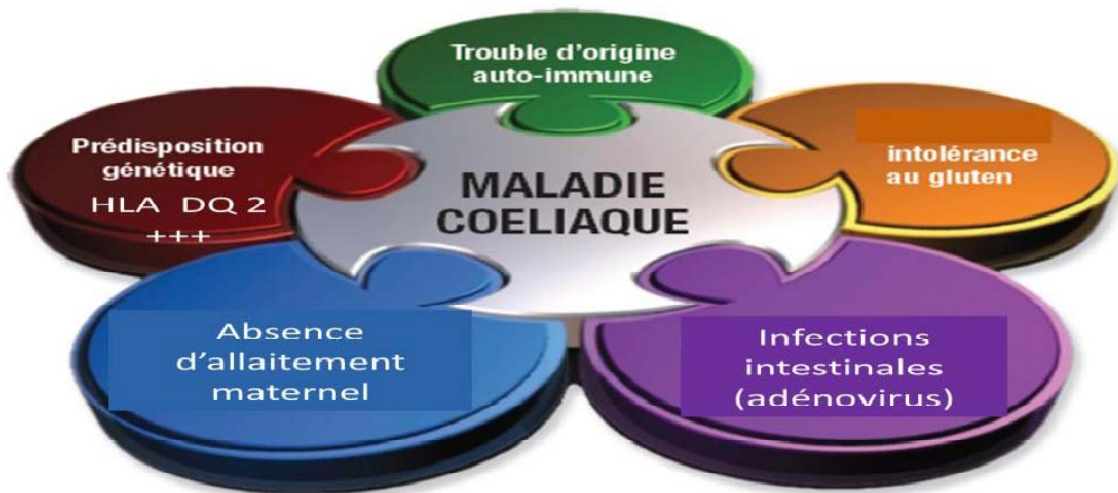


Figure I.2. Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque, [32].

### I.2.4.1. Facteurs déclenchant :

#### I.2.4.1.1. Facteurs d'environnement :

##### a. Gluten

Le gluten est un mélange de protéines combinés avec de l'amidon dans l'endosperme de la plupart des céréales. Il constitue environ 80 % des protéines contenues dans le blé. Le gluten est responsable de l'élasticité de la pâte malaxée ainsi que de la masticabilité des produits à base de céréales cuits au four, [33].

Le gluten (partie insoluble dans l'eau de la graine) est un ensemble de protéines composé de 2 groupes de prolamines: les gliadines (Figure I.3) et les gluténines. Les gliadines sont la partie toxique lors de MC car ce sont des protéines résistantes aux enzymes digestives (gastriques, pancréatiques et intestinales) grâce à leur richesse en 2 acides aminés: proline et glutamine.

Dans le blé, les gliadines toxiques sont de 3 types: alpha, bêta, gamma ou oméga gliadines. Les alpha-gliadines sont les plus toxiques. Dans les autres céréales, les protéines toxiques proches de la gliadine sont : les hordéines dans l'orge et les sécalines dans le seigle, [34].

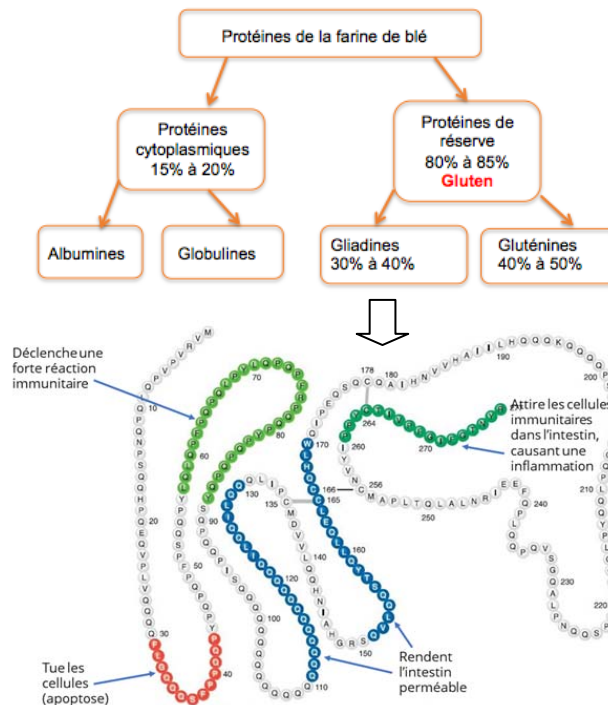


Figure I.3. Molécule de gliadine, composant du gluten, [35]

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

Tableau I.1. Céréales et leurs pourcentages de prolamine [33]

Ble (froment)	69 % d’alpha gliadine
Epeautre	69 % d’alpha gliadine
Kamut	69 % d’alpha gliadine
Seigle	30 à 50 % de sécaline
Orge	46 à 52 % de hordénine
Mais	55 % de zénine
Sorgho	52 % de cafirine
Millet	40 % de panicine
Avoine	20 à 30 % d’avenine
Teff	12 %
Fonio	inférieur à 10 %
Riz	5 % d’orzénine

Le pourcentage de prolamine est relativement proportionnel au risque de la réaction.

✓ **Médicaments contenant du gluten**

Le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge des intolérants au gluten. Il est là pour vérifier si les médicaments ne contiennent pas de gluten. Il est en effet possible d'en retrouver, probablement, en très petites quantités, dans les excipients des médicaments. Cependant, les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont exemptes de gluten quel que soit le nom de la spécialité, [6].

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

Il faut rechercher la présence de :

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

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

Nous y retrouvons par exemple le Doliprane® 500mg en comprimés ou encore le paracétamol 1g et 500mg de chez Sandoz. Ce médicament, pourtant très courant, réputé pour sa sûreté d'utilisation et médicament de première intention en cas de douleurs n'est donc pas anodin chez un patient atteint de la maladie cœliaque. De même, nous pouvons remarquer que des médicaments de prescription fréquente en contiennent aussi, tels que le Bi Profénid® LP 100mg, ou encore le Spasfon® en comprimé et certains suppléments vitaminiques comme la Vitamine B6®. Enfin, il faut être prudent au sujet de l'automédication puisqu'on retrouve dans cette liste des médicaments très conseillés en cas de rhume par exemple le Dolirhume®, [6].

### ✓ Cas particulier de l'avoine

Un régime sans gluten strict est le traitement thérapeutique actuellement disponible pour les patients atteints de la maladie cœliaque. Traditionnellement, ce régime a exclu le blé, l'orge et le seigle, tandis que la présence de l'avoine est un sujet de débat. En effet, la protéine avénine de l'avoine contient beaucoup plus d'acides aminés soufrés que celle du blé ou des autres céréales.

Cette avénine présente une teneur en proline inférieure à celle de la gliadine de blé, et cela pourrait contribuer à la faible toxicité éventuelle de l'avoine, [36].

Les recherches les plus récentes indiquent que certaines cultures d'avoine peuvent effectivement être une partie sécuritaire d'un régime sans gluten. Cependant, des chercheurs ont trouvé une corrélation directe entre l'immunogénicité de différentes variétés d'avoine et la présence des peptides spécifiques avec une plus ou moins grande immunotoxicité potentielle. Ces résultats suggèrent qu'il y a une large gamme de variation d'immunotoxicité des cultures d'avoine qui pourrait être due à des différences dans le degré d'immunogénicité dans leurs séquences, [37].

Onze études ont été menées chez les adultes atteints de la maladie cœliaque et n'ont montré aucun effet invasif de la consommation d'avoine: Trois études ont été menées dans le Royaume-Uni, cinq en Finlande, et une en Norvège, Irlande et Suède. Le nombre de sujets de chaque groupe a varié de quatre à trente-cinq, et les sujets impliqués ont consommé entre 34 et 100 g/j d'avoine pour une durée comprise entre 14 jours et cinq ans.

Il a été conclu de ces études que la majorité des patients atteints de maladie cœliaque peut consommer jusqu'à 100 g /j d'avoine (non contaminée par d'autres céréales), ce qui augmenterait l'acceptabilité de la maladie cœliaque et l'adhésion à un régime sans gluten.



**Figure I.4.** La plante de l'avoine [38].

L'intérêt principal est que l'avoine est de haute valeur nutritionnelle, fournissant une riche source de vitamines, de minéraux et de fibres, notamment des fibres solubles censées aider à réduire le cholestérol LDL, [38].

Il faut cependant faire attention à la contamination fréquente de l'avoine par le blé lors des circuits de production (croissance, passage au moulin) et de préparation (fabrication des produits à base d'avoine) des céréales, [6].

#### **b. D'autres facteurs :**

##### **✓ Rotavirus**

Des études plus récentes impliquent cette fois le rotavirus dans la pathogenèse de la MC. En 2006, Stene et al ont suivi prospectivement les enfants présentant un risque de MC et ont déterminé que les infections fréquentes à rotavirus (mesurées par les titres d'anticorps anti-rotavirus) ont montré un risque accru modéré, mais statistiquement significatif, de maladie cœliaque, [39].

Par ailleurs, [40] ont analysé des sérums de patients atteints de la MC active et ont mis en évidence la présence d'un auto-anticorps reconnaissant un peptide partageant des homologies avec la protéine VP7 des rotavirus de sérotype 1. Ces auto-anticorps antipeptides peuvent altérer la perméabilité intestinale et activer les monocytes via la signalisation TLR4, suggérant un rôle de l'immunité innée et de l'infection virale dans la pathogenèse de la maladie, [40].

##### **✓ Introduction précoce de gluten dans l'alimentation**

L'effet du moment de l'introduction du gluten sur le risque de la maladie cœliaque est devenu une question de premier plan lors de « l'épidémie » cœliaque suédoise dans les années 1980-90. Des données prospectives sur la population suédoise ont noté qu'en 1985, il y avait un quadruplement de l'incidence de la maladie cœliaque chez les enfants de moins de 2 ans qui a chuté précipitamment une décennie plus tard, [41].

La prévalence de la MC chez les enfants suédois nés au cours de l'épidémie reste trois fois plus élevée que la prévalence de la population. Cette augmentation rapide de l'incidence en 1980-90 et son déclin ensuite apparaissent être corrélés à l'incidence des changements dans les pratiques d'alimentation du nourrisson, y compris l'introduction du gluten au plus jeune âge, l'augmentation de la quantité du gluten dans l'alimentation et la réduction de l'allaitement.

Ainsi, une étude prospective menée pendant 10 ans chez les enfants à risque pour MC, a noté un risque quintuplé d'auto-immunité de la maladie cœliaque lorsque le gluten a été introduit dans les 3 premiers mois versus 4-6 mois, une preuve supplémentaire que l'introduction précoce de gluten est un facteur de risque, [42].

Malgré ces études épidémiologiques, les raisons pour lesquelles le début d'introduction du gluten provoque un risque plus élevé de la maladie cœliaque restent inexpliquées. Elles peuvent être dues à la prématurité du tube digestif.

#### ✓ **L'effet protecteur de l'allaitement :**

L'allaitement a également été démontré dans certaines études pour avoir un effet protecteur contre la maladie cœliaque. Une méta-analyse regroupant cinq études cas-témoins a constaté une réduction de 52 % de la maladie cœliaque en corrélation avec la durée de l'allaitement, [43].

Les hypothèses de l'effet protecteur de l'allaitement sur la maladie cœliaque comprennent l'évitement de l'introduction précoce du gluten, la protection contre les infections, une diminution de la réponse immunitaire due à des anticorps IgA dans le lait maternel et la suppression des effets des LT spécifiques.

Les mères avec des nourrissons à risque sont donc avisées de continuer l'allaitement le plus longtemps possible et d'introduire le gluten entre 4-6 mois, [6].

#### ✓ **L'effet de la perméabilité intestinale**

Malgré les incertitudes sur le rôle de la perméabilité para cellulaire et de la zonuline, trois essais cliniques ont été réalisés avec l'octapeptide

AT1001 (dénomination commune internationale [DCI] : larazotide) décrit par A. Fasano comme un inhibiteur de la zonuline. Les résultats publiés, sans analyse histologique, semblent, à ce jour, peu concluants, [44].

Une approche thérapeutique plus prometteuse repose sur l'augmentation de l'hydrolyse luminale du gluten par administration de prolyl-oligopeptidases exogènes. Ainsi, un essai clinique de phase II a récemment montré que l'administration d'un cocktail de deux protéases (« Glutenase ALV003 ») permet de prévenir les modifications histologiques induites par l'administration de gluten chez des sujets sous RSG, [45].

Des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour préciser la place de ce traitement. Il pourrait être utilisé pour compléter le régime et, soit réduire les contraintes qu'il impose, soit diminuer le risque d'exposition à des aliments contaminés par de petites quantités de gluten chez les sujets les plus sensibles.

#### **I.2.4.1.2. Facteurs génétiques :**

##### **a. Gènes HLA :**

La maladie cœliaque a une forte prédisposition génétique . Elle est associée chez les sujets atteints à l'expression d'allèles spécifiques de susceptibilité, qui sont des variantes des gènes d'histocompatibilité de classe II codant pour les molécules HLA-DQ2(plus de 90% des patients cœliaques ) ou plus rarement DQ8 (chez 5 à 10% des cas).

Mais, ces haplotypes HLA DQ2 et DQ8 sont aussi présents chez plus de 30 % des individus non atteints de MC. Leur présence ne signifie pas que l'individu est atteint de MC, [46].

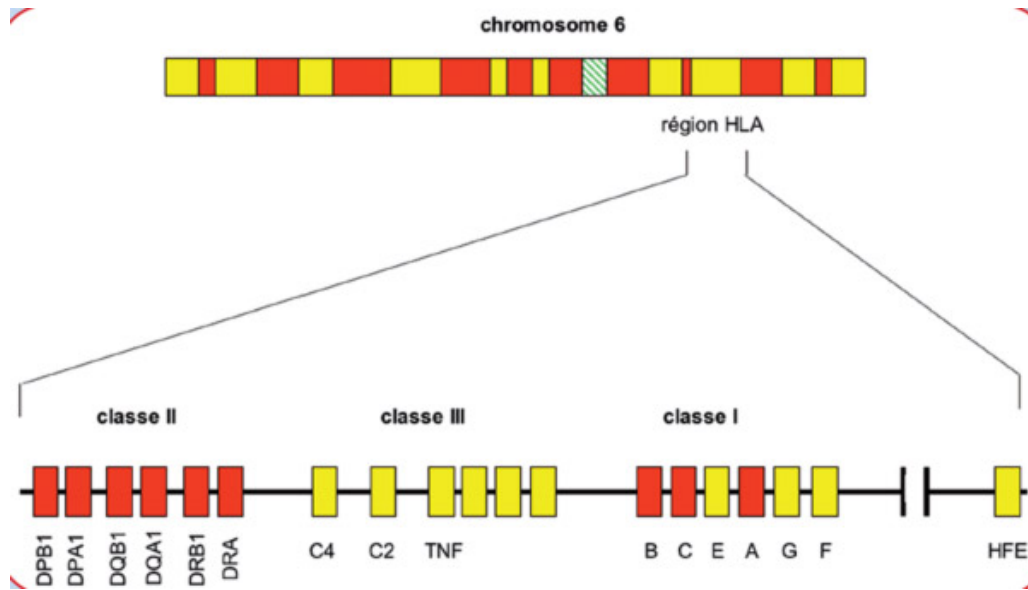
Des études de concordance entre jumeaux et la constatation d'agrégation familiale ont permis de suspecter le phénomène de prédisposition génétique. La fréquence de la maladie cœliaque chez les parents de premier degré de sujets atteints est de 10-20% et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 70% a 90% contre 10% a 30% chez les jumeaux dizygotes [48].

Dans une étude faite en Italie du sud, les molécules HLA DQ7 étaient significativement associées aux patients atteints de MC, DQ2 et DQ8 négatifs, [49].

##### **✓ --La génétique de HLA-DQ2 & -DQ8 et les risques de pathologie**

HLA est le nom du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'humain. Ces gènes résident sur le chromosome 6 et sont divisés en trois classes (I-III) (Figure I.5).. HLA-DQ est composé d'un hétérodimère  $\alpha/\beta$  codé par des gènes HLADQA1 et HLA-DQB1 respectivement. L'hétérodimère  $\alpha\beta$  est un récepteur de surface de cellule se trouvant sur des cellules présentatrices d'antigène (CPA), [6].

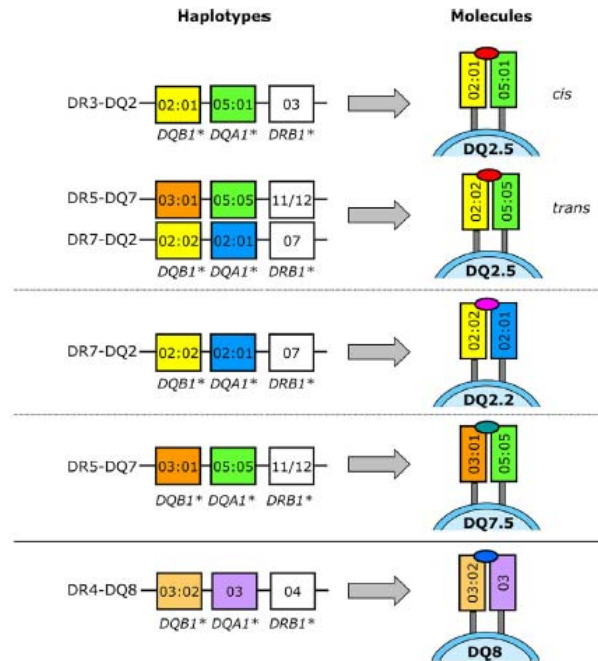




**Figure I.5.** Le complexe CMH humain [6].

La génétique de la maladie cœliaque est complexe parce que le nombre, le type et la configuration des allèles DQA1 et DQB1 déterminent le risque de maladie. L'actuelle nomenclature de l'OMS est HLA suivi d'un trait d'union suivi du gène (par exemple, HLADQA1, HLA-DQB1, etc.), un astérisque (séparateur), groupe allèle (champ 1), deux points (séparateur de champ), protéines (champ 2).

L'isoforme codée par une combinaison spécifique de gènes DQB1 et DQA1 peut être exprimé comme HLA<sub>x.y</sub> où x fait référence à DQB1 et y à DQA1. Par exemple, DQ2.5 est la protéine codée par DQB1 \* 02 et DQA1 \* 05, soit hérités en cis (sur le même chromosome) ou en trans (sur différents chromosomes).



**Figure I.6. Association des gènes HLA au cours de la MC [50].**

La configuration de HLA peut présenter différents niveaux de risque de maladie cœliaque (Figure I.6). Les groupes de plus haut risque sont ceux qui portent DQB1 \* 02 sur les deux chromosomes (soit homozygotes), connu comme effet de dose de gène. DQB1 \* 02 homozygote (portant deux allèles DQB1 \* 02) a une prévalence estimée de 2 % dans la population, mais représente 25 % de tous les patients cœliaque en raison d'une quintuple augmentation du risque estimé de la maladie cœliaque par rapport aux hétérozygotes (portant un seul allèle DQB1 \* 02). Des études ont montré que la réponse des lymphocytes T helper CD4 + à partir des individus homozygotes DQB1 \* 02 est plus forte que la réponse des individus hétérozygotes, [50].

En outre, l'homozygotie DQB1 \* 02 peut être associée à un âge plus jeune de début de la maladie et une évolution clinique plus compliquée. Les hétérozygoties DQ2.5 (DQB1 \* 02 / DQA1 \* 05) sont les configurations HLA les plus courantes et représentent jusqu'à 50 % des types HLA trouvés chez les patients de la maladie cœliaque. Bien que DQ2.2 (DQB1 \* 02 / DQA1 \* 02) est hautement homologue à

DQ2.5, il porte seul peu de risque de maladie cœliaque due à une diminution de la stabilité des peptides liés.

Une petite minorité de patients cœliaques porte un seul des allèles de risque HLA-DQ2 hétérodimère : HLA- DQA1 \* 05 (05 : 01 ou 05 : 05 ) ou HLA- DQB1 \* 02 (02 : 01 ou 02 : 02 ).

Ceci est appelé le « demi-hétérodimère » (Figure I.6). Cluster, un généticien européen spécialiste de la maladie cœliaque a étudié plus de 1000 patients cœliaques et a constaté que 6% portaient ni HLA- DQ2, ni -DQ8 [18].

Parmi ces patients, 93 % (57/61) portaient cette demi-hétérodimérie DQ2 avec près des trois quarts portant seulement l'allèle DQB1 \* 02.

La prévalence des individus portant une seule copie de DQB1 \* 02 était augmentée chez les patients cœliaques par rapport aux témoins, tandis que celle portant 1 seule DQA1 \* 05 était plus élevée chez les individus sains par rapport aux patients, indiquant une association négative pour le demi-hétérodimère DQA1 \* 05.

DQ8 est un hétérodimère composé de chaînes  $\alpha$  codées par DQA1 \* 03 : 01 et chaînes  $\beta$  codées par DQB1 \* 03 : 02. Quand ils sont hérités sur le même chromosome, ils se trouvent sur un haplotype DRB1 \* 04 noté alors comme DR4 – DQ8. La prévalence de l'allèle HLA -

DQ8 dans la population générale varie géographiquement avec des taux plus élevés chez les personnes originaires du Moyen- Orient et du Sud de l'Amérique. Dans la globalité de la maladie cœliaque, HLA- DQ8 se trouve chez 5-10 % des patients.

Comme avec DQ2, le risque de maladie avec HLA- DQ8 suit un gradient. Le risque le plus élevé semble être chez les personnes hétérozygotes qui héritent à la fois de DQ8 et DQ2 ; cependant, là Permet ces patients, 93 % (57/61) portaient cette demi-hétérodimérie DQ2 avec près des trois quarts portant seulement l'allèle DQB1 \* 02.

La prévalence des individus portant une seule copie de DQB1 \* 02 était augmentée chez les patients cœliaques par rapport aux témoins, tandis que celle portant 1 seule DQA1 \* 05 était plus élevée chez les individus sains par rapport aux patients, indiquant une association négative pour le demi-hétérodimère DQA1 \* 05.

DQ8 est un hétérodimère composé de chaînes  $\alpha$  codées par DQA1 \* 03 : 01 et chaînes  $\beta$  codées par DQB1 \* 03 : 02. Quand ils sont hérités sur le même chromosome, ils se trouvent sur un haplotype DRB1 \* 04 noté alors comme DR4 – DQ8. La prévalence de l'allèle HLA -

DQ8 dans la population générale varie géographiquement avec des taux plus élevés chez les personnes originaires du Moyen- Orient et du Sud de l'Amérique. Dans la globalité de la maladie cœliaque, HLA- DQ8 se trouve chez 5-10 % des patients.

Comme avec DQ2, le risque de maladie avec HLA- DQ8 suit un gradient. Le risque le plus élevé semble être chez les personnes hétérozygotes qui héritent à la fois de DQ8 et DQ2 ; cependant, la prévalence globale de transporter à la fois DQ8 et DQ2 est faible à 2,5%. De plus, il est à noter que l'homozygotie DQ8 confère un risque accru par rapport à DQ prévalence globale de transporter à la fois DQ8 et DQ2 est faible à 2,5%.

✓ **Le développement de la MC chez les individus HLA - DQ2 et - DQ8 négatifs**

Dans une grande étude collaborative européenne, seulement 4 des 1 008 patients (0,4%) remplissent les critères pour la maladie cœliaque, mais ne porte pas DQ2 (y compris la forme demi-hétérodimère), ni DQ8. Aucune autre association de classe I ou II n'a été identifiée dans ce sous-groupe, [51]. À l'appui de ces résultats, deux études supplémentaires aux Etats-Unis et en Italie ont trouvé une négativité pour DQ2 / 8 dans la prévalence de la maladie cœliaque se situant de 0,16 à 0,9 %, [52].

Ainsi, dans un très petit groupe de patients, en cas de suspicion clinique élevée accompagnée de signes sérologiques et histologiques, la maladie cœliaque peut néanmoins être diagnostiquée en l'absence de HLA- DQ2 ou -DQ8. Cependant, l'ensemble du risque de la maladie cœliaque chez les personnes qui ne portent pas DQ2 ou DQ8 est très faible. Ces résultats appuient donc l'utilisation de tests HLA pour leur haute valeur prédictive négative.

A noter que l'homozygotie DQ8 confère un risque accru par rapport à DQ8 hétérozygote

**b. Gènes non CMH (non-HLA)**

Différentes études suggèrent que la MC aurait une modification des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. Les associations décrites à ce jour de la MC avec les gènes situés en dehors de la région HLA n'expliquent qu'une très faible proportion de l'hérédité dans la MC (3 à 4 %), [53].

Parmi les régions de prédisposition identifiées:

- 5q31-33 (CELIAC2) jouant aussi un rôle dans l'asthme et la maladie de Crohn un gene responsable de la liberation des cytokines.
- 2q33 (CELIAC3) contenant des gènes impliqués dans le contrôle de l'activation des lymphocytes T par leurs récepteurs CD28, CTLA-4 et ICOS
- 19p13.1 (CELIAC4) impliquée dans la survenue d'un polymorphisme d'une région non codante de la myosine IXB dite MYO9B jouant un rôle dans la perméabilité intestinale ;
- MIC A (6p21) codant pour une molécule « non classique » du CMH.

### **I.2.4.2. Mécanisme physiopathologique :**

#### **a. La repense immunitaire adaptative :**

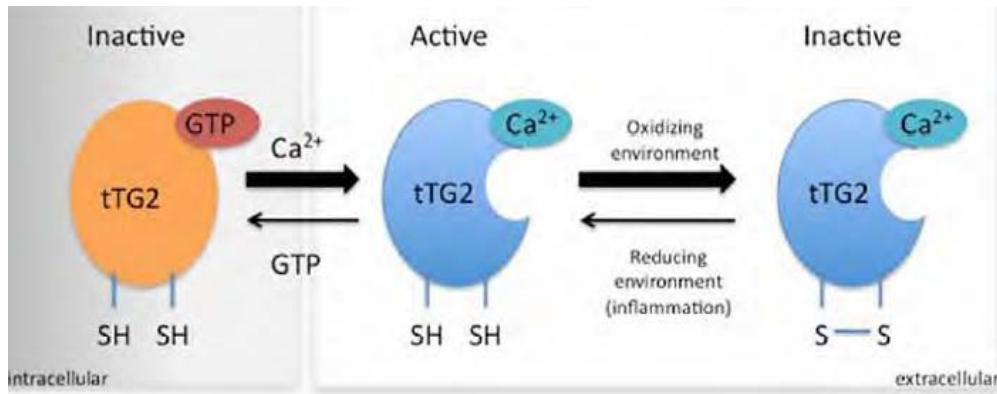
La MC est une affection multifactorielle. La physiopathologie de la MC fait intervenir plusieurs éléments notamment la zonuline et les deux antigènes (Ag) principaux que sont la gliadine, fraction protéique des céréales, et surtout la transglutaminase

L'effet de la gliadine n'est observé que lorsqu'elle est administrée dans la lumière du tube digestif. Les chercheurs ont identifié le récepteur intestinal de la gliadine: le CXCR3 présent au niveau des cellules épithéliales de l'intestin. La réponse à la gliadine n'a pas lieu chez les souris déficientes en récepteur CXCR3. En revanche, le CXCR3 est clairement surexprimé chez les patients atteints de maladie coeliaque.

L'interaction de la gliadine avec son récepteur provoque la libération de zonuline. Et la libération de zonuline provoque à son tour la déstructuration du cytosquelette d'actine des jonctions serrées. Ainsi la liaison de la gliadine à son récepteur augmente la perméabilité intestinale.

La pénétration de la gliadine dans le chorion de fait de l'augmentation de la perméabilité intestinale favorise sa liaison à la transglutaminase

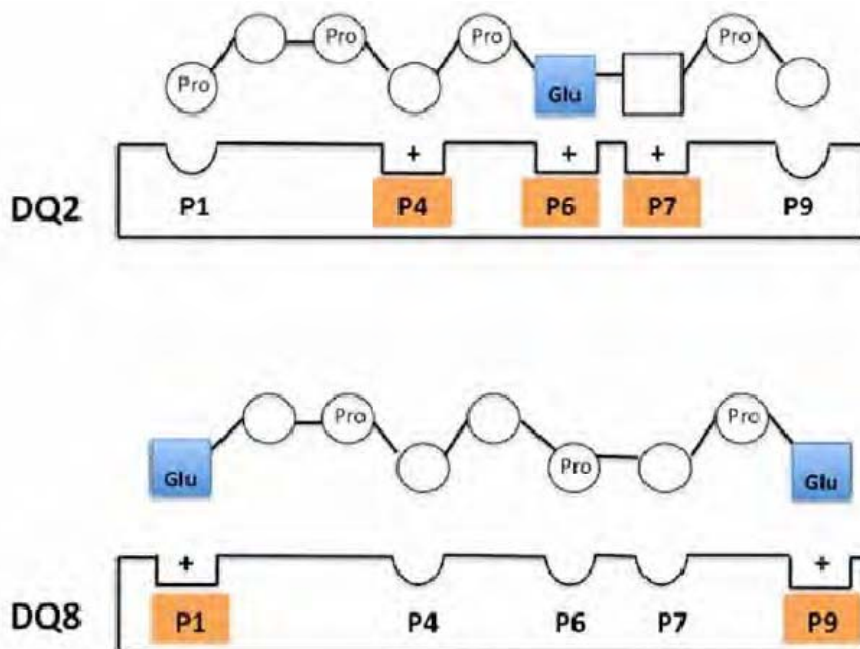
tTG2 appartient à une famille d'enzymes de transamidation dépendantes du calcium qui catalyse des réticulations covalentes et irréversibles de protéines exprimées dans tous les types cellulaires. Dans une forme fermée inactive, tTG2 est située au niveau intracellulaire et est enzymatiquement inactive. Pour des raisons qui sont encore mal comprises, tTG2 est transportée et sécrétée au niveau extracellulaire, où, avec la présence de calcium, elle acquiert une forme réduite ouverte, enzymatiquement active. Dans des conditions physiologiques normales, tTG2 est alors rapidement inactivée par oxydation. Alors que dans un environnement réducteur tel que celui rencontré lors de l'apparition d'une inflammation, tTG2 extracellulaire reste active et chargée négativement (Figure I.7), [6].



**Figure I.7.** Etats actif et inactif de la transglutaminase tissulaire (tTG2),[6].

Cette transformation permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement. Les molécules HLA- DQ2 et -DQ8 jouent un rôle clé dans la maladie cœliaque en raison de leurs propriétés physicochimiques et de leur capacité de liaison à des peptides spécifiques désamidés par la transglutaminase tissulaire 2 (tTG2).

Les deux HLA-DQ2 et -DQ8 contiennent des poches chargées positivement avec une préférence pour la liaison des particules chargées négativement. Plus précisément, dans DQ2, la lysine  $\beta$ 71 lui confère une préférence pour la liaison de résidus peptidiques chargés négativement aux positions P4, P6 et P7 (Figure I.8), [54].



**Figure I.8.** Les complexes CMH classe II-peptide de gluten. [6].

Le polymorphisme du résidu  $\beta$ 57 de DQ8 peut créer un environnement basique avec une préférence pour la liaison des résidus chargés négativement à P9 (Figure I.8), [6].

Des molécules CMH de classe II HLA -DQ2 et -DQ8 se lient de préférence à un résidu glutamate du peptide de gluten en position 6 et position 1/9 respectivement. Cette liaison est renforcée par un glutamate chargé négativement et une poche de la molécule HLA chargée positivement, ce qui est le cas pour DQ2 et DQ8.)

Dans la MC, ces molécules HLA sur les cellules présentatrices d'antigènes(CPA) présentent les peptides de gluten (riches en prolines) aux LT CD4+, les activant ainsi. via la sécrétion des cytokines comme l'interféron, l'IL4 et le TNF une réponse immunitaire cellulaire et humorale, [55].

La taille du fragment peptidique définit l'activité stimulatrice, avec des fragments plus grands, une stimulation accrue de lymphocytes T CD4+ est démontrée par rapport aux plus petits fragments.

Cette dernière entraîne la lyse des cellules épithéliales digestives à l'origine des manifestations cliniques et de l'aspect histologique de la maladie dont l'augmentation des LIE et l'AV, [56].

La présence d'Ac très spécifiques de la MC au niveau du sérum des malades cœliaques marque l'immunisation ainsi obtenue qui va persister toute la vie, [57].

#### **b. Immunité innée :**

Les lymphocytes intra épithéliaux constituent une large population cellulaire qui joue un rôle sentinelle protecteur de la barrière épithéliale. Leur activation chronique entraîne les lésions épithéliales de la maladie cœliaque, [58].

Ferguson et Murray ont été les premiers à décrire l'augmentation massive des lymphocytes associés à l'épithélium intestinal au cours de la maladie cœliaque active, [59].

En effet, l'hyperplasie des (LIE) est constante chez les patients. Celle-ci n'est pas entièrement spécifique de la maladie cœliaque et peut être observée en, réponse à certains agents infectieux. Mais elle est absente ou modérée dans d'autres maladies inflammatoires intestinales chroniques pourtant associées à l'activation des LT CD4+ du chorion (maladie de Crohn et entéropathies auto-immunes).

De plus, l'apparition de proliférations clonales malignes à partir des LIE, complication rare mais spécifique de la maladie cœliaque, témoigne d'une altération profonde de leur homéostasie au cours de la maladie cœliaque non compliquée, l'hyperplasie affecte les deux sous populations principales de LIE :

- Les LIE CD8 portant un récepteur pour l'antigène de type  $\alpha\beta$  ( $T\alpha\beta$ ) augmentés uniquement chez les patients en phase active,
- les LIE  $T\gamma\delta$  augmentés de façon plus variable mais cette augmentation peut précéder l'apparition des lésions épithéliales, et persiste de façon prolongée après exclusion du gluten, [60].

L'hyperplasie des LIE s'accompagne d'une expression accrue de protéines cytotoxiques et d'interféron gamma en particulier au cours de la phase active de la maladie, démontrant l'activation de ces lymphocytes et leur rôle dans l'apparition des lésions épithéliales.

Un effet majeur de l'IL15 dans la maladie cœliaque est l'induction des propriétés effectrices des LIE. Les études ex vivo de LIE de patients en phase active montrent que l'IL15 stimule la production d'interféron gamma mais aussi de  $TNF\alpha$ , dont la combinaison est fortement toxique pour les entérocytes.

L'IL15 stimule la cytotoxicité des LIE. Ainsi, les LIE isolés chez des patients avec une MC active ou une SR peuvent tuer des lignées entérocytaires en présence d'IL15.

Cet effet nécessite des molécules cytotoxiques induites par l'IL15 qui lysent la membrane des cellules cibles : perforine et granzymes, [16].

Les données récentes permettent de comprendre comment l'IL15 peut orchestrer les lésions épithéliales indépendamment d'une reconnaissance spécifique du gluten grâce aux interactions du récepteur NKG2D sur les LIE et de son ligand épithélial MICA, une molécule apparentée au CMHI. NKG2D est un récepteur inducteur de cytotoxicité exprimé par les lymphocytes de l'immunité innée, lymphocytes NK et  $LT\gamma\delta$ , et par les  $LT\alpha\beta CD8$  appartenant à l'immunité adaptative.

Au niveau des  $LT\alpha\beta CD8$ , NKG2D agit comme un corécepteur qui potentialise la réponse cytotoxique induite à travers le (TCR). Cet effet pourrait favoriser l'activation des LIE par des antigènes de faible affinité présents dans l'épithélium. Au cours de la maladie cœliaque, l'IL15 est susceptible de potentialiser cette voie d'activation. En effet, l'IL15 augmente le nombre de récepteurs NKG2D à la surface des LIE.

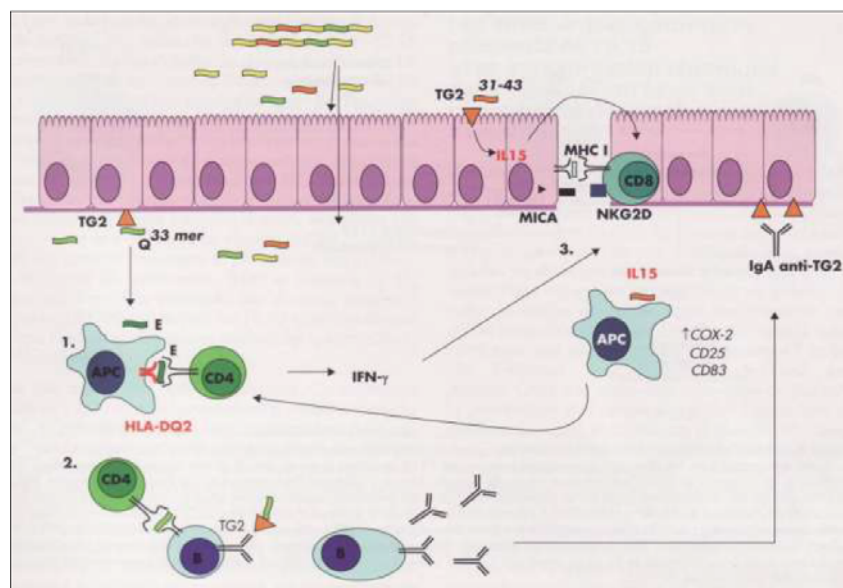
$LT\alpha\beta CD8$  effecteurs, potentialiser les voies intracellulaires activées par NKG2D et autoriser une toxicité directe contre les entérocytes indépendamment de la spécificité de leur TCR. En plus de cet effet activateur sur les lymphocytes, l'IL15 induit sur les entérocytes des patients le ligand de NKG2D : MICA. L'IL15 permet ainsi à ces cellules de devenir la cible des LIE activés, [32].



La fonction des LIE  $T\gamma\delta$  dans la MC reste hypothétique. Chez la souris, un rôle protecteur anti-inflammatoire a été observé et attribué soit à des propriétés régulatrices mal caractérisées, soit à un effet réparateur sur l'épithélium à travers la production de facteurs de croissance, [16].

A l'opposé, certains LIE  $T\gamma\delta$  humains peuvent exercer une activité cytotoxique spontanée vis-à-vis des cellules épithéliales MICA<sup>+</sup>. Cette activité est favorisée par l'expression de NKG2D. La fonction des LIE  $T\gamma\delta$  pourrait être ajustée en fonction des signaux présents dans le microenvironnement épithélial. En particulier, une augmentation de la concentration d'IL15 pourrait faire basculer ces cellules d'une fonction anti-inflammatoire et/ou réparatrice à une fonction cytotoxique. Cette hypothèse permettrait d'expliquer l'absence d'effet pathogène chez les patients latents ou sous régime sans gluten.

Et à l'inverse, elle permettrait d'envisager le déclenchement de leur cytotoxicité au cours de la maladie cœliaque active quand les concentrations d'IL15 sont plus élevées et que MICA est exprimé sur l'épithélium, [16]. Cette hypothèse reste à démontrer.



**Figure I.9.** Schéma récapitulatif de mécanisme de la maladie cœliaque, [15].

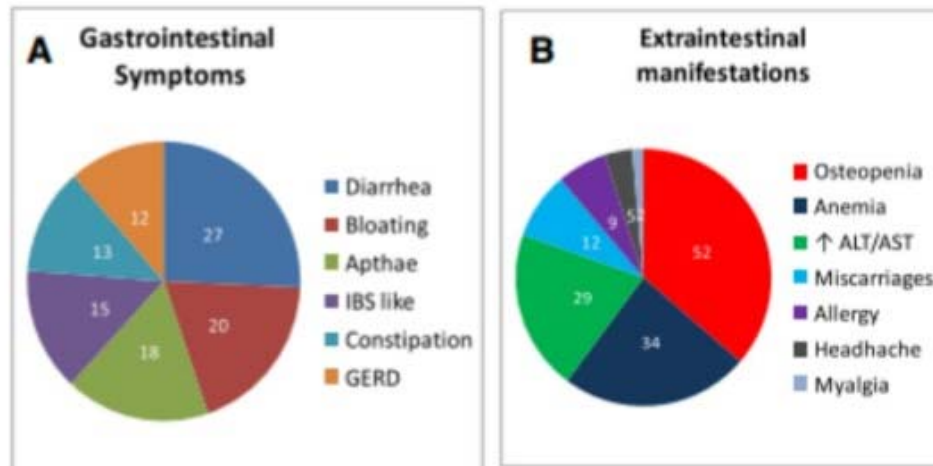
### I.2.5. Manifestations cliniques et biologiques :

Les signes cliniques de la maladie sont de deux types :

- ✓ **Des signes digestifs :** Comportant des diarrhées, avec alternance ou non de constipation, des douleurs abdominales ou une dyspepsie, ballonnement abdominale.
- ✓ **Des signes extradiigestifs :** comme des perturbations métaboliques dues à la malabsorption, un retard de croissance chez l'enfant, une ostéoporose, une asthénie,

une anémie ferriprive, une hypovitaminose K entraînant des troubles de la coagulation et atteintes

- ✓ cutaneo-muqueuses, [61].



**Figure I.10.** Les manifestations intestinales et extraintestinales de la MC, [28].

**Tableau I.2.** Principales manifestations cliniques et para-cliniques de la MC.

Manifestations	Signes cliniques
Générales	Asthénie Amaigrissement
Digestives	Diarrhée Douleurs abdominales
Cutaneomuqueuses	Alopécie Aphthose buccale Dermatite herpétiforme
Génitales	Infertilité
Neuromusculaires	Neuropathies périphériques Epilepsie Myalgie Ataxie
Osteoarticulaires	Ostéoporose /Osteopenie Arthralgie
Biologiques	Anémie avec déficit en fer, folates, B12... Déficit en facteurs vit K dépendants Hypoalbuminémie, Hypocalcémie, Hypomagnésémie, Déficit en zinc, Augmentation des transglutaminases

Selon l'intensité de ces signes, les intolérants au gluten sont classés dans différents groupes (Tableau I.3) :

- Les formes symptomatiques ou classiques ;
- Les formes pauci-symptomatiques ou atypiques ;
- Les formes asymptomatiques ou silencieuses ;
- Les formes latentes.

**Tableau I.3.** Les différentes formes cliniques de l'intolérance au gluten, [62].

Formes cliniques	Signes cliniques	Auto-anticorps	Atrophie villositaire	Marqueurs génétiques
Symptomatiques	+	+	+	+
Pauci-symptomatiques	+	+	+	+
Asymptomatiques	-	+	+	+
Latentes	-	+	-	+

### I.2.5.1. Formes symptomatiques ou classiques :

#### a. Chez les nourrissons et les enfants :

La maladie est la cause principale de diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption chez le nourrisson. Elle débute peu de temps après l'introduction du gluten dans l'alimentation, c'est-à-dire entre 6 et 24 mois, [62].

L'abdomen se distend et augmente de 17 volumes. On observe des troubles du comportement: l'enfant est pâle, triste, apathique, irritable et prend du retard dans son développement psychomoteur. La peau devient sèche et les cheveux se cassent. La malabsorption entraîne une carence en vitamine D et en calcium, il s'ensuit donc un rachitisme. Dans les cas sévères, on peut retrouver des œdèmes par hypo protidémie. Sur le plan biologique, existe une anémie hypochrome due à une carence quasi-systématique en fer, et des carences en vitamines.

Chez les enfants, on diagnostique la maladie vers 5-7 ans, lors d'une consultation pour selles abondantes mais peu fréquentes, des douleurs abdominales, un météorisme, des nausées et des vomissements. On peut noter aussi une anémie ferriprive, un retard de puberté chez l'adolescent, des symptômes neurologiques et des anomalies de l'émail, [62].

**b. Chez les adultes :**

La forme symptomatique concerne 20% des sujets adultes atteints par la maladie, [63]. Les symptômes typiques les plus fréquents sont une diarrhée avec stéatorrhée, un amaigrissement, une dénutrition, une asthénie et des douleurs abdominales. Parfois, on rencontre d'autres manifestations comme un surpoids, des œdèmes, une constipation, des nausées et vomissements et des ballonnements. La malabsorption entraîne des complications biologiques : - anémie avec carence en fer, en folates ou en vitamine B12, - allongement du temps de Quick et déficit des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X), - hypo protidémie et hypo-albuminémie, - déficit en calcium, magnésium et zinc, [64].

**I.2.5.2. Formes pauci-symptomatiques ou atypiques :**

La maladie pauci-symptomatique représente la majorité des cas diagnostiqués chez le sujet adulte, soit plus de 50% des cas. Les sujets consultent à la suite de symptômes digestifs et de symptômes extra-intestinaux.

**I.2.5.2.1. Symptômes digestifs :**

Parmi eux, on compte des symptômes identiques à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux, comme une diarrhée, des ballonnements ou des douleurs abdominales non spécifiques. Il faut penser à faire le diagnostic de la maladie cœliaque.

Le plus fréquent des signes révélant la maladie est l'anémie par carence martiale ou par carence en folates ou en vitamine B12.

**I.2.5.2.2. Symptômes extra-intestinaux :**

Ils peuvent être secondaires à la malabsorption ou indépendants de celle-ci (Tableau I.4)

**Tableau I.4.** Principales manifestations extra-intestinales de la maladie cœliaque, [65].

Secondaires à la malabsorption	Indépendants de la malabsorption
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Petite taille.</li> <li>▪ Osteopénie, douleurs osseuses.</li> <li>▪ Fausse-couches récidivantes.</li> <li>▪ Stéatose hépatique.</li> <li>▪ Troubles génitaux.</li> <li>▪ Anémie ferriprive.</li> <li>▪ Crampes, tétanie.</li> <li>▪ Alopécie.</li> <li>▪ Neuropathie périphérique mixte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoplasie de l'email dentaire.</li> <li>▪ Hyper transaminase voir Hépatopathie sévère inexpliquée.</li> <li>▪ Aphthoses buccales récidivantes.</li> <li>▪ Myasthénie.</li> <li>▪ Psoriasis.</li> <li>▪ Poly neuropathie.</li> <li>▪ Troubles neurologiques (dépression, épilepsie, migraine, ataxie)</li> </ul>

**I.2.5.2.3. Formes asymptomatiques ou silencieuses :**

Dans les formes silencieuses, on observe des lésions histologiques propres à la maladie et des anticorps anti-endomysium ou transglutaminase, alors que le sujet ne présente aucun symptôme ou simplement une anémie ferriprive. Ces formes peuvent être associées à d'autres maladies à caractère immunitaire telles que la dermatite herpétiforme, le diabète de type 1, une maladie auto-immune de la thyroïde, l'arthrite chronique juvénile, [66]. Parmi ces maladies, seule la dermatite herpétiforme peut être guérie par le régime sans gluten, [67].

**I.2.5.3. Réponse au régime sans gluten :****a) Chez les nourrissons et les enfants :**

Les résultats du RSG chez les nourrissons et les enfants sont très concluants. Les premiers jours du régime, les troubles du comportement et de l'appétit sont corrigés. Les selles redeviennent normales ainsi que l'absorption des graisses. L'enfant 19 retrouve un poids idéal en un an au maximum. Les lésions histologiques disparaissent en quelques mois à quelques années. La muqueuse intestinale redevient normale après un an. Si l'amélioration totale des lésions nécessite deux à trois ans, il faut suspecter une mauvaise observance plutôt qu'une intolérance associée. [68].

**b) Chez les adultes :**

Le régime sans gluten a pour objectifs de corriger les signes cliniques, biologiques et histologiques de la maladie, ainsi que de diminuer le risque de complications néoplasiques qui ne sont pas retrouvées chez l'enfant. Chez l'adulte aussi, la réponse au régime est concluante.

Son appréciation se fait grâce à un interrogatoire diététique, à l'évolution des signes cliniques, des carences biologiques, de la synthèse d'anticorps et des critères histo-pathologiques. La réponse clinique est évaluée à l'issue de 3 à 6 mois de régime sans gluten. La réponse biologique, avec la disparition des anticorps, est appréciée après 6 mois à 1 an de ce régime, et la réponse histologique est évaluée à 1 an, [68].

### **I.2.6. Les maladies associées :**

Il est admis l'existence de groupes à risque parmi lesquels la fréquence de la maladie cœliaque est plus élevée que dans la population générale : les apparentés de premier degré de sujet présentant une maladie cœliaque, les sujets présentant une co-morbidité auto-immune notamment les patients diabétiques de type 1, les sujets présentant une trisomie 21, un syndrome de Turner ou un syndrome de Williams et enfin les sujets avec un déficit en IgA.

Une association particulière est celle de la dermatite herpétiforme. C'est une dermatose bulleuse auto-immune. Les signes cutanés sont caractérisés par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses localisées de façon symétrique au niveau des bras, des jambes, du tronc et du cuir chevelu. Ces lésions doivent faire réaliser des biopsies duodénales objectivant des lésions histologiques de maladie cœliaque d'intensité variable. La dermatite herpétiforme répond au régime sans gluten et aux corticoïdes locaux et touche environ 2% des malades cœliaques [69].

### **I.2.7. Les complications :**

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque est dépendant du développement de complications en particulier l'ostéoporose et les affections malignes, [70].

Ces complications peuvent être révélatrices de la maladie mais également apparaître après le diagnostic au cours d'une maladie traitée et surveillée. Dans la plupart des cas elles se développent à cause d'une mauvaise observance du RSG.

#### **I.2.7.1. Les complications nutritionnelles :**

- a) **La dénutrition :** rarement observée aujourd'hui, cette complication est liée à un état de malabsorption avancée. Une telle présentation de l'adulte doit faire rechercher une complication (affection maligne, sprue réfractaire), [70].
- b) **Le retard de croissance et la petite taille:** Parfois révélateur de la MC de l'enfant, la croissance se normalise rapidement après l'instauration d'un RSG

et les patients cœliaques ayant suivi le régime pendant l'enfance a une taille adulte normale. Les patients cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte ayant présentés des symptômes dans l'enfance ont une taille diminuée par rapport à une population contrôle, [62].

- c) **Les carences vitaminiques** notamment en fer, folates et vitamines des groupes B, D et E.

### **I.2.7.2. Les complications hématologiques :**

- a. **L'anémie:** La moitié des patients ont une carence en vitamine B12 et les  $\frac{3}{4}$  ont une carence en folates retentissant sur l'hématopoïèse avec anémie, neutropénie, thrombopénie. Par ailleurs la maladie cœliaque expose à une carence martiale par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire.

Beaucoup d'auteurs de ont conclu qu'une anémie carencielle soit macrocytaire par carence d'acide folique ou microcytaire par carence de fer au moment du diagnostic de la maladie cœliaque est associée à des signes cliniques et histologiques avancés de la maladie. C'est pourquoi, un diagnostic précoce de l'anémie dans ce groupe pédiatrique de patients s'avère particulièrement important, afin d'éviter des complications permanentes dans le cadre d'une maladie cœliaque avancée, [70].

- b. **L'hyposplénisme:** retrouvé chez 30% des patients cœliaques, il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque, [70].

### **I.2.7.3. Les complications osseuses :**

- a. **L'ostéoporose:** définie par la diminution de la densité minérale osseuse, elle est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport à la population générale. Il existe une augmentation du risque fracturaire qui persiste toute la vie, [63].

### **I.2.7.4. Autres complications :**

Les troubles de la fécondité avec infertilité, fausses couches et retard de croissance intra-utérin, [70].

- a. **Les complications auto-immunes:** Les malades cœliaques présentent un sur-risque de développer une co-morbidité auto-immune : DT1, thyroïdite, MICI, connectivites, cirrhose biliaire primitive, [70].

- b. Les hépatopathies:** Il existe deux formes d'atteinte hépatique : l'hypertransaminémie cryptogénétique qui prédomine et les hépatopathies auto-immunes, plus rares (CBP, HAI, CSP), [70].
- c. Les complications néoplasiques:** L'évolution cancéreuse de la maladie cœliaque a longtemps été considérée comme l'une des complications les plus graves de la maladie, survenant plus fréquemment chez les patients ne suivant pas le RSG. Cependant des études récentes viennent remettre en question la prévalence des pathologies néoplasiques d'une part et la sur-mortalité notamment chez les patients non diagnostiqués d'autre part. - La SR est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance d'une AV après un an de RSG bien conduit. Ce tableau serait observé dans 1 à 5% des malades cœliaques adultes. Le risque évolutif de cette condition est la transformation en lymphome T invasif au pronostic sombre, [70].
- Le sur-risque de lymphome non hodgkinien a longtemps été estimé chez les malades cœliaques à 10 fois supérieur à la population, il a été réévalué récemment à la baisse, [64].
  - Des études récentes retrouvent des incidences de lymphome T non Hodgkinien faibles, de l'ordre de 0.016 à 0.10 /100.000 individus, [66].
  - Une mauvaise compliance au RSG, une homozygotie HLA DQ2 et un retard diagnostic sont reconnus comme étant des facteurs de risque vers une évolution maligne de la MC, [71].

Une étude de 2015 réalisée en Angleterre compare la mortalité des malades cœliaques avec la population générale. Les malades cœliaques diagnostiqués, donc supposés traités, ont un taux de mortalité comparable à la population générale (HR 0.94 IC95% 0.84-1.01). Par ailleurs l'incidence des cancers, des pathologies respiratoires ou digestives n'est pas augmentée hormis l'existence d'un sur-risque de lymphome non hodgkinien, estimé à 0.15% (IC 95% 0.03-0.27) persistant plus de 10 ans après le diagnostic, [67].

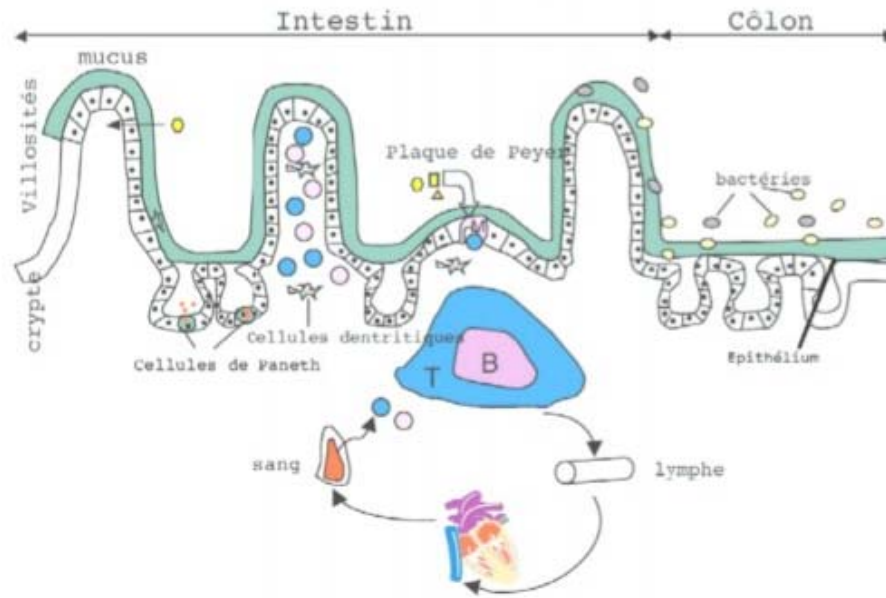
## **I.2.8. Histologie :**

### **I.2.8.1. Rappel histologique:**

La muqueuse intestinale siège des phénomènes d'absorption, est formée d'une multitude de replis qui servent à augmenter la surface absorbante. Sur le plan macroscopique ces replis sont représentés par les valvules conniventes ; ce sont des évaginations de la sous muqueuse de l'ordre du cm, les villosités correspondent à des soulèvements du chorion de



l'ordre du mm. Sur le plan microscopique, les microvillosités au pôle apical des anthérocytes de l'ordre du micron, constituent le plateau strié, [72].



**Figure I.11.** L'histologie de l'intestin grêle [72].

La muqueuse intestinale est organisée en deux couches: la couche des villosités et la couche des glandes.



**Figure I.12.** Muqueuse intestinale normale, [72].

### I.2.8.2. Histologie au cours de la maladie cœliaque :

Etape capitale dans le diagnostic de la MCA, [73], l'étude anatomopathologique, pour être optimale, doit apporter le maximum de renseignements. En effet, le nombre, le site (duodénum, bulbe) et l'orientation des biopsies doivent être mentionnés, [74], mais aussi, l'architecture villositaire (normale, atrophie et son degré), l'aspect de la lamina propria (présence de lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles et parfois neutrophiles), la présence ou

pas de glandes de Brunner, l'analyse des cryptes avec le calcul du rapport crypte/villosité et enfin le comptage des lymphocytes intra épithéliaux (LIE),[75].

Le nombre des LIE est obtenu soit en comptant le nombre de lymphocytes pour 20 anthérocytes au sommet de 5 villosités, [76] ou bien pour 50 anthérocytes sur 2 villosités et faire la somme. Une étude immuno-histochimique doit être réalisée en cas de suspicion d'anomalies, [77].

Les lésions intestinales caractéristiques de maladie cœliaque sont :

- L'AV totale ou subtotale.
- Les altérations épithéliales faites d'une double composante, des anthérocytes aplatis cuboïdes, pluristratifiés, voire desquamés et une hyper lymphocytose intra épithéliale.
- Une hypertrophie des cryptes.
- Une hypercellularité de la lamina propria, faite de lymphocytes, plasmocytes, et polynucléaires éosinophiles.

Pour une bonne interprétation de l'atrophie villositaire, la présence d'au moins trois axes crypte/villosité est nécessaire.

En réalité dans la maladie cœliaque les lésions intestinales peuvent être de gravité variable d'où la classification originale de Marsh publiée en 1992, [12], qui a classé les atteintes histologiques selon leur sévérité en 3 stades. La classification originale de Marsch a été modifiée par Oberhuber en 1999 [78], et c'est celle qui est la plus largement utilisée actuellement. Plus récemment une nouvelle classification histologique est apparue, ayant pour but de simplifier et de standardiser la classification histologique de la MC, il s'agit de la classification de Corazza et Villanacci [79].

Dans cette dernière classification, il n'existe que 2 stades : le stade A pré atrophique qui correspond au type 1 et 2 de Marsh modifié et le stade B atrophique qui correspond aux type 3 de Marsh modifié aspects histologiques des différents types de la classification de Marsh modifiée), [73].

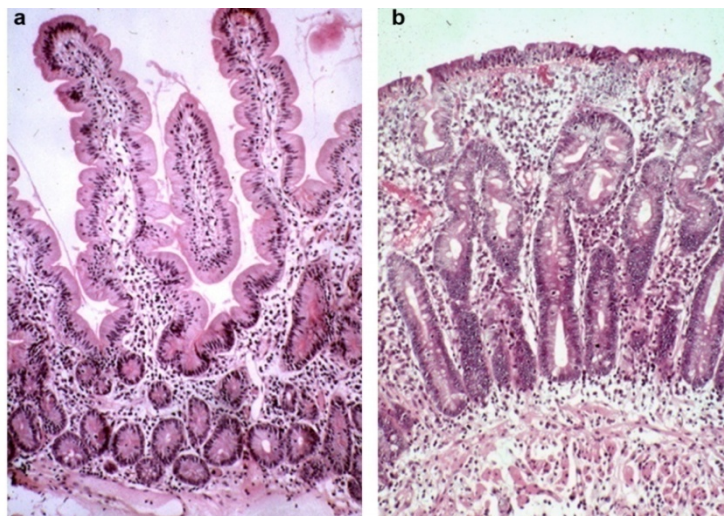
Les études immuno- histochimiques ou par cytométrie de flux permettent de mieux visualiser les lymphocytes intra épithéliaux et de déterminer leur phénotype. L'AV prédomine dans le duodénum, elle peut s'étendre au-delà du jéjunum de façon uniforme ou non. Sous RSG, la réparation intestinale semble prendre le chemin inverse. Le degré de l'atrophie n'influence ni la nature ni la sévérité des symptômes; par contre, l'étendue des lésions le long de l'intestin semble influencer la sévérité des manifestations cliniques, [80].

**Tableau I.5.** Classification de Marsh-Oberhuber [80].

Marsh-Oberhuber							
Critères	Type 0	Type 1	Type 2	Type 3a	Type 3b	Type 3c	Type 4
Nombre LIE/100 enterocytes	<40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
Cryptes	Normales	Normales	Hyperplasiques	Hyperplasiques	Hyperplasiques	Hyperplasiques	Atrophiques
Villosités	Normales	Normales	Normales	Atrophie partielle	Atrophie subtotale	Atrophie totale	Atrophie totale

### I.2.8.3. Les lésions histologiques associées en dehors de l'intestin :

- a. **La gastrite lymphocytaire:** Elle est définie par une augmentation des LIE en surface et au niveau de l'épithélium favéolaire > 25% des cellules épithéliales (N<10%). Sa prévalence est de 10 à 45 % dans la maladie cœliaque, elle est de siège antral et s'associe aux formes sévères de maladie cœliaque (symptomatique, syndrome carenciel, atrophie sévère), [81].
- b. **La colite lymphocytaire:** Elle est associée à la maladie cœliaque dans 2 à 20%. Elle est suspectée devant la présence d'une diarrhée hydrique en dépit d'un RSG bien conduit. Elle évolue en général à son propre compte même sous RSG et elle est traitée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs ou les antiTNF, [82].



**Figure I.13.** a. muqueuse intestinale normale: villosités de hauteur normale;  
b. maladie cœliaque: atrophie villositaire totale, hyperplasie des cryptes [82].

### **I.2.9. La sérologie:**

Excellent outil diagnostique non invasif, la sérologie cœliaque est beaucoup plus précise que celle utilisée dans les autres maladies auto-immunes, elle permet de dépister les patients à risque et de mieux sélectionner les malades qui nécessitent une fibroscopie digestive haute avec biopsies intestinales. Elle permet aussi le follow-up des patients traités, [73].

#### **I.2.9.1. Indications des tests sérologiques :**

**Recommandations internationales. American College of Gastroenterology ACG 2013,**

L'ACG (93) indique un dépistage sérologique chez :

1. Patients avec des symptômes ou signes biologiques évocateurs d'une malabsorption comme une diarrhée chronique avec amaigrissement, steatorrhée, douleurs abdominales post prandiales, ballonnements abdominaux (niveau de preuve élevé, forte recommandation).
2. Patients avec des symptômes ou signes biologiques pouvant être associés à la MC comme une dyspepsie, un syndrome de colon irritable, une anémie ferriprive inexpliquée (forte recommandation, niveau de preuve modéré).
3. Apparentés de premier degré s'ils présentent des symptômes ou des signes biologiques évoquant une MC (niveau de preuve élevé, forte recommandation).
4. Apparentés de premier degré asymptomatiques (niveau de preuve élevé, recommandation conditionnelle).
5. En cas d'hypertransaminasémie si aucune autre cause n'est retrouvée (niveau de preuve élevé, forte recommandation).
6. En cas de DT1 devant un symptôme digestif ou des signes biologiques suggérant une MC (niveau de preuve élevé, forte recommandation).

#### **I.2.9.2. Différents anticorps produits au cours de la maladie cœliaque :**

##### **a. Auto anticorps anti réticuline :**

Ces anticorps se lient à la réticuline tissulaire de différents organes de rongeurs. La réticuline est une structure fibreuse qui contient du collagène de type IIIa, de la fibronectine et au moins une autre glycoprotéine.

Il existe en fait différents types d'auto-anticorps anti réticuline et seul le type R1 est typique de la MC.

Ce sont les premiers anticorps mis au point avec deux types : IgA et IgG, mais en raison de leur moindre sensibilité IgA (80 à 90 %) IgG (75 à 85 %) et spécificité IgA (85 à 90%) IgG (75 à 90 %) par rapport aux anticorps de dernière génération,

Ils ne gardent encore leur place que chez l'enfant de moins de 18 mois (ce sont les premiers anticorps qui apparaissent dans la vie), [83].

**b. Anticorps anti-transglutaminase type 2 (Ac-tTG 2):**

Transglutaminase tissulaire intestinale est l'autoantigène majeur dans la MC. Elle est très abondante dans le chorion de la muqueuse intestinale et catalyse la désamidation et la transamidation (cross-linking) des peptides de la gliadine, [84].

La tTG2 n'est immunogène en soi mais Les liaisons (cross-linking) de la gliadine désamidée avec la tTG2 pourraient jouer un rôle dans l'induction des anticorps, [85].

La tTG2 est l'antigène cible des anticorps anti-endomysium (EmA), que l'on sait très spécifiques de la maladie coeliaque. De nombreux tests en phase solide pour la détection des anticorps anti-transglutaminase tissulaire sont disponibles. Les IgA anti-tTG2 (et END) sont des marqueurs sérologiques sensibles (90-95 %) et très spécifiques (au moins 95 %) pour le diagnostic de la MC, [86].

Les auto Ac - tTG2 sont obtenus par tests Elisa, ils sont moins opérateurs dépendants, plus quantitatifs, ils durent moins longtemps et sont moins chers. L'utilisation de substrats autres que le porc de Guinée (Transglutaminase humaine ou globules rouges humains) rend l'examen plus performant des IgG tTG2.

Actuellement ; Pour dépister la maladie cœliaque, le dosage des auto Ac-tTG2 (IgA) est le test de choix. Il faut mesurer le taux sérique d'IgA totale afin d'écarter un déficit sélectif en IgA et d'éviter les faux négatifs, [87].

**c. Anticorps anti-gliadine (Ac-AGA):**

La gliadine est le composant majeur des protéines de stockage du blé, appelées collectivement gluten. La gliadine purifiée est facilement disponible et est utilisée comme antigène dans les tests ELISA pour la détection des anticorps anti gliadine sériques.

Les taux d'anticorps anti gliadine sont fréquemment élevés chez les malades cœliaques non traitées et les tests anti gliadine ont été utilisés pendant quelques années comme aide au diagnostic.

Ces tests démontrent une sensibilité et une spécificité modérées, Les tests IgA étant supérieurs aux tests IgG, mais leur valeur prédictive positive est cependant relativement faible en général, [88].

Les tests des auto Ac-AGA ne sont plus recommandés de routine pour le diagnostic d'une MC à cause de leur sensibilité et de leur spécificité moindre. ils ne gardent en leur place

que chez l'enfant de moins de 18 mois (ce sont les premiers anticorps qui apparaissent dans la vie). Ils sont cependant les seuls bio marqueurs qui sont actuellement à disposition chez les patients avec une sensibilité au gluten non cœliaque, [89].

#### **d. Les anticorps anti gliadine désamidés :**

Récemment des anticorps anti Gliadine désamidés DPG (deaminated gliadin peptid) ont été mis au point et semblent plus performants que les anticorps anti Gliadine conventionnels, [90].

Les peptides désamidés de la gliadine ont une forte affinité pour les molécules HLA-DQ2 et HLA-DQ8. Présentés par ces molécules, les peptides désamidés de la gliadine sont reconnus spécifiquement par des cellules T, [84].

Les auto Ac- DPG viennent en deuxième position en matière de sensibilité après les auto Ac-tTG, c'est pourquoi ces derniers sont utilisés pour le dépistage mais le test des auto Ac-DGP de type (IgG) est légèrement plus sensible que le test des anticorps anti-tTG2 de type IgG et doit être considéré comme le test de choix chez les patients qui présentent un déficit sélectif en IgA.

#### **e. Les anticorps anti endomysium( Ac -END) :**

Les anticorps anti endomysium sont dirigés contre un composant de l'endomysium qui est une protéine retrouvée au niveau de la matrice collagène du tissu conjonctif humain et de l'œsophage de singe et contre la transglutaminase comme cible secondaire.

Ces anticorps sont obtenus par immunofluorescence indirecte, la technique est longue et plutôt laborieuse. Les résultats sont qualitatifs ou semi quantitatifs, et dépendent de l'expérience de l'opérateur, [91].

La sensibilité des Ac-END de classe IgA est la plus élevée, proche de 100 %, lorsque la maladie cœliaque n'est pas traitée. Leurs titres diminuent voire s'annulent avec le RSG. Leur spécificité est pratiquement de 100 %. La valeur prédictive positive des Ac-END est proche de 100 %, [92].

Globalement, les Ac-END ont une moindre sensibilité que les Ac -tTG2 mais une meilleure spécificité avec une bonne valeur prédictive négative, [93].

Sur le plan pratique, une sérologie combinée d'emblée faite d'Ac IgA- tTG2 et Ac-DPG IgG permet de ne pas négliger les cas de déficit en IgA, [94].

Les anticorps les plus largement utilisés sont les anticorps anti Endomysium (Ac END) et les (Ac- tTG2).

En cas de déficit en IgA, situation associée à la maladie cœliaque 10 à 15 fois plus que dans la population générale, on dosera les IgG anti Gliadine désamidé, les IgG anti Endomysium et les IgG anti transglutaminase, [93].

Une sérologie positive seule est insuffisante pour poser le diagnostic de la MCA, d'autant plus qu'il existe des situations de faux positifs (infections intestinales, défaillance cardiaque, hépatopathies chroniques, hypergammaglobulinémie), [88].

Il est donc nécessaire de compléter la sérologie par une endoscopie digestive haute avec biopsies intestinales, bien que l'on sache qu'il existe une bonne corrélation entre la sérologie et l'histologie, en effet, les taux importants d'anticorps sont observés lorsque l'atrophie est sévère, [95].

Les véritables formes séronégatives (sans déficit immunitaire) sont rares, dans un centre de référence américain, parmi 72 AV séronégatives, seuls 28% étaient des malades cœliaques, [96].

Il existe actuellement plusieurs tests commercialisés qui ont l'avantage d'être simples et à résultats immédiats, [97].

### **I.2.9.3. Test de dépistage rapide :**

Un test de dépistage rapide sur sang capillaire par ponction au bout du doigt permettant la détection des Ac-tTG2 de type IgA (test cœliaque Biocard), est disponible et utilisé en ambulatoire avec des résultats rapides en 5 à 10 mn mais sa sensibilité est médiocre, [98]. Ce test devrait bientôt être complété par la recherche simultanée d'un déficit en IgA qui peut être responsable de faux négatifs. Ce test peut s'avérer intéressant en consultation car rapide, cependant il n'a pas la performance des tests sériques en terme de sensibilité et de spécificité ; sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 96.7 et 93.5%, [99].

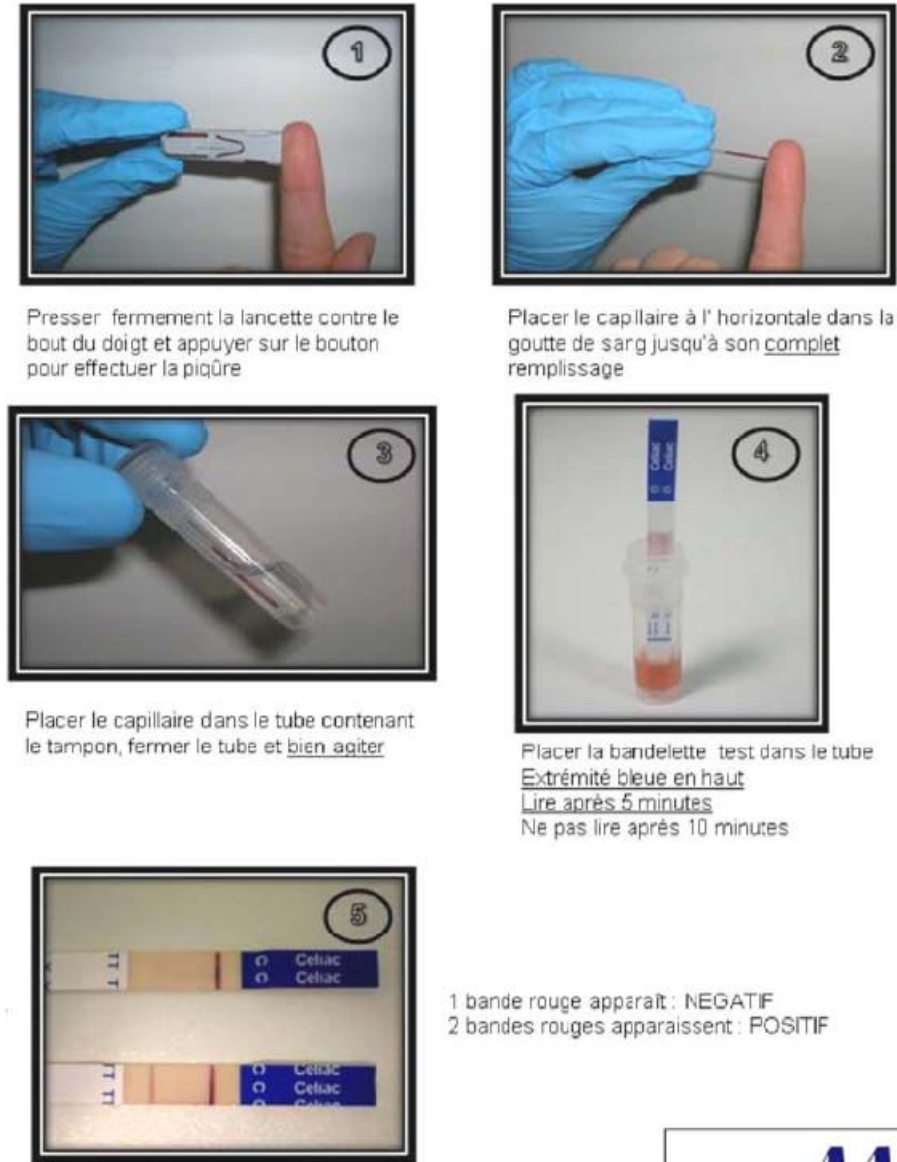


Figure I.14. Mode d'emploi du Biocard Celiac unitaire, [97].

**I.2.9.4. Test salivaire :**

Plusieurs tests ont été proposés pour rechercher les Ac-END ou le Ac-tTG2 dans la salive ; mis à part les études utilisant une technique radio-immunologique, aucune autre étude n'a montré la supériorité des tests salivaires par rapport aux tests sérique. La sensibilité et la spécificité des Ac-tTG2 salivaires sont respectivement de 97,4% et 100%, [100].



**Tableau I.6.** Sensibilité et spécificité des anticorps

Test	Sensitivity %	Specificity %
IgA-AGA	46-87	70-98
IgG-AGA	42-93	84-97
IgA-DGP	75-78	95-100
IgG-DGP	65-71	95-98
EMA	74-100	99-100
IgA-tTG	81-100	97-99
IgG-tTG	27-100	77-95

AGA: anti-gliadin, DGP: anti deamidated gliadin peptid, tTG: anti tissu transglutaminase, EMA: anti-endomysium

### I.2.9.5. Intérêt du dosage:

Les tests sérologiques ont complètement transformé l'approche diagnostique, en permettant aux médecins de rattacher à la MC tant les formes cliniques classiques que les formes atypiques ou peu spécifiques, [101]. Ils permettent ainsi:

- d'identifier les patients pour lesquels une biopsie intestinale est indiquée.
- de dépister les patients à risque.
- d'évaluer le RSG.

#### a. Dépistage de la maladie coeliaque:

Le dépistage consiste à rechercher dans le sérum du patient des Ac impliqués dans la MC, il s'agit des Ac-ARA de classe IgA, des Ac-AGA de classe IgA et IgG, des Ac-END de classe IgA et IgG et des Ac-tTG2 de classe IgA et IgG.

Selon l'évaluation réalisée par la Haute Autorité de Santé (FIAS), les Ac-AGA sont de moins en moins utilisés. Seuls les Ac-END et les Ac-tTG2 ont un potentiel diagnostique puissant, contrairement aux Ac-ARA dont les performances diagnostiques sont les plus basses, [102].

Les recommandations actuelles de la HAS se rapportant au diagnostic biologique de la MC sont:

- Chez les adultes et les enfants suspects porteurs de la maladie, il est recommandé de rechercher des Ac-tTG2 de classe IgA par une technique utilisant comme antigène la TG recombinante humaine.
- Après une première recherche négative des Ac-tTG2 de classe IgA chez des enfants suspects de MC, ayant une alimentation n'excluant pas le gluten et ne présentant pas de déficit en IgA, il est recommandé d'effectuer une nouvelle recherche des Ac-tTG2 de classe IgA ou des Ac-END de classe IgA dans un délai de 3 à 6 mois.
- Chez les sujets présentant un déficit en IgA, la recherche des Ac-END ou des Ac-tTG2 de classe IgG est recommandée selon le même schéma que pour les IgA.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant la recherche parallèle d'un déficit en IgA lors d'une première recherche de Ac-tTG2 de classe IgA. Même si la fréquence de ce déficit est plus élevée chez les patients atteints de MC, il reste assez rare et sa recherche systématique alourdit le coût de cette sérologie. D'autre part, un dosage pondéral des IgA sériques prescrit après une première recherche négative des Ac- tTG2 de classe IgA conduit à effectuer de nouveau un prélèvement sanguin ralentissant donc la démarche diagnostique.

### **b. Suivi de la maladie cœliaque:**

Les complications à long terme de la MC sont notamment les cancers et les neuropathies qui constituent un argument solide pour la mise en place et le suivi du RSG. Tous les anticorps décrits précédemment voient leurs titres chuter après introduction du RSG.

Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celle des lésions de la muqueuse intestinale.

Ces titres sont indétectables au bout de 6 à 12 mois d'un régime bien suivi. Ils peuvent néanmoins rester jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés.

Les ac-AGA de type IgA disparaissent cependant encore plus vite du sérum lors de l'établissement d'un RSG, si bien que leur dosage pendant les trois mois suivant le début du traitement permet d'assurer que le régime est correctement initié. Les AGA –IgG mettent en revanche, beaucoup plus de temps à disparaître du sérum, parfois plus d'un an.

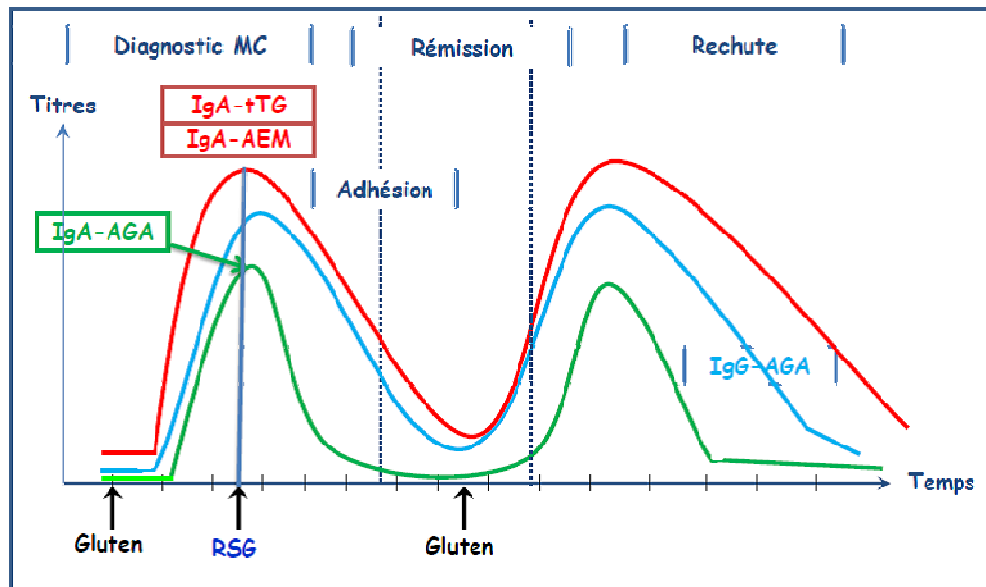
Ils sont les auto-anticorps de choix pour le dépistage et le suivi des nourrissons moins de 18 mois. A noter que le titre des auto-anticorps peut rester élevé sous RSG en cas des cœliaques atteints d'un diabète de type 1, leur utilisation dans cette situation n'est donc pas un bon moyen de surveillance du RSG, [103].

Plusieurs auteurs s'accordent sur l'utilité d'un suivi des patients sous RSG à intervalles rapprochés en se basant sur le dosage des anticorps tTG2 ou END de type IgA substitués par les IgG en cas de déficit sélectif en IgA, [101].

- A un mois.
- A trois mois.
- A six mois.
- A 12 mois.

Chez les malades cœliaques asymptomatiques, l'évaluation annuelle aura lieu pendant cinq ans, puis sa fréquence diminue à une fois tous les cinq ans. Si les symptômes réapparaissent, un bilan complet s'impose, [104]

Au cours de ce suivi, il est important que tous les tests sérologiques soient effectués dans le même laboratoire : il est impossible d'interpréter des variations de titres obtenues avec des réactifs différents, [105].



**Figure I.15.** Cinétique d'évolution des Anticorps lors de la MC[105].

### I.2.10. Radiologie :

L'échographie, l'entéro-scanner, et l'entéro-IRM ne sont réalisés qu'en cas de suspicion de complication. L'ostéodensitométrie est réalisée systématiquement chez tous les patients cœliaques afin d'évaluer la densité osseuse. Si celle-ci est pathologique, elle doit être contrôlée après un an de RSG car il y a une possible amélioration des anomalies osseuses, [106].

### I.2.11. Le diagnostic:

Le diagnostic de la MC suit un ordre :

1. L'analyse des signes cliniques évocateurs d'une MC par le corps médical.
2. La recherche des auto-anticorps sériques (au moins 2 dosages différents). La recherche des anticorps doit être effectuée par un laboratoire d'analyses médicales expérimenté.
3. Les biopsies de la partie haute de l'intestin grêle (duodénum), en cas de positivité des anticorps et même en cas de séronégativité si la présence de signes évocateurs et la suspicion de MC est forte.
4. Le typage HLA n'est pas essentiel au diagnostic de la MC mais peut s'avérer intéressant dans certaines situations très particulières.
5. Le constat d'une rémission des symptômes cliniques et histologiques et d'une diminution des anticorps sériques après un régime strict sans gluten.

Le test de réintroduction du gluten avec observation d'une rechute c'est à dire une augmentation des anticorps sériques ou une aggravation histologique intestinale, n'est plus recommandé.

Le protocole actuel de recherche de la MC n'est lancé qu'après observation de signes cliniques évocateurs ce qui ne permet pas de diagnostiquer les formes asymptomatiques de la MC ainsi que certaines formes atypiques de la MC ; d'où le sous diagnostic de cette maladie, [107].

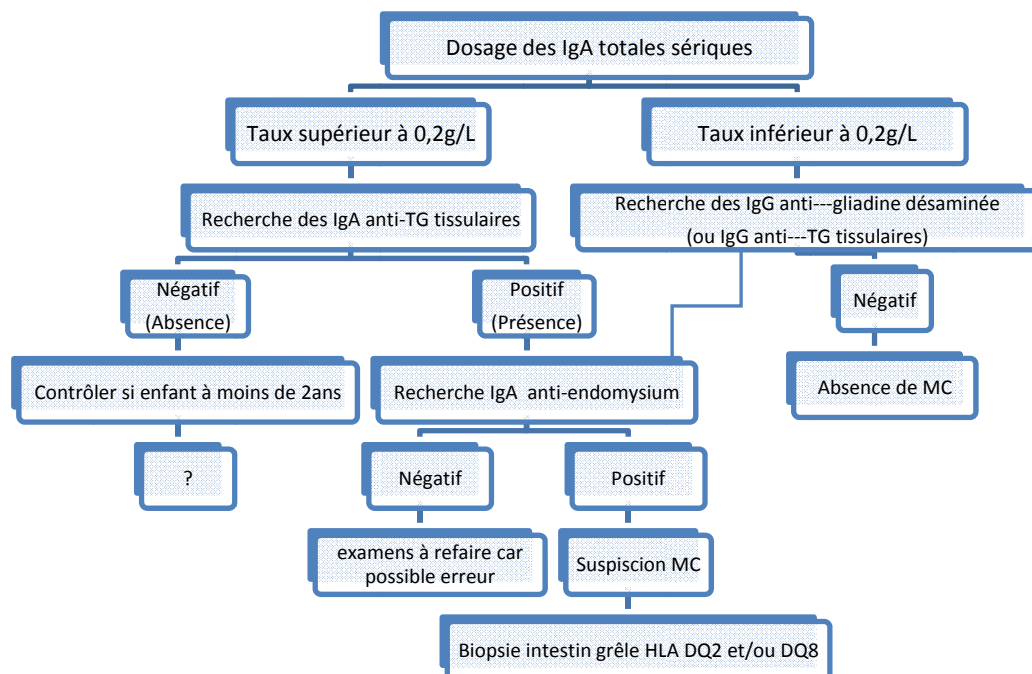
### I.2.11.1. Protocole chez l'adulte :

Le protocole de diagnostic chez l'adulte suit en France, un algorithme défini par la Haute Autorité de Santé (HAS), [108].

La première étape consiste à écarter le déficit en IgA. En cas de déficit en IgA, les IgG anti-tTGs ou anti-DPGs sont prescrites et si elles sont positives, les Ac -ENDs sont prescrites à leur tour.

Après la double positivité sérique, le diagnostic est toujours confirmé par la positivité des biopsies intestinales contrairement au protocole chez les enfants.

En cas de négativité des anticorps sériques anti-TGt ou anti-DPGs, les investigations sont stoppées et la MC écartée.



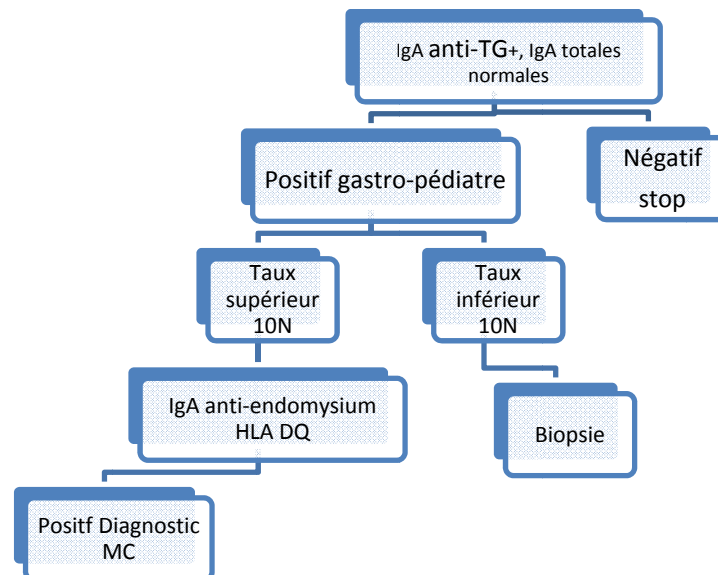
**Figure I.16.** Protocole de diagnostic de la Mc chez l'adulte [108].

### I.2.11.2. Protocole chez l'enfant :

Le protocole de recherche de la MC chez l'enfant suit les recommandations de 2012 définies par la société européenne de pédiatrie hépatologie et gastrologie (ESPHGAN) (Figure I.15).

Comme pour l'adulte, après l'analyse des signes cliniques, la première étape consiste à écarter le déficit en IgA. Puis les anticorps sériques de type IgA anti-tTG sont analysés. Si leur taux est inférieur à 10 fois la normale, la biopsie intestinale s'impose. Si le taux d'IgA anti-tTG2 est supérieur à 10 fois la normale, les IgA END et le HLA sont prescrits et la biopsie intestinale peut être évitée.

En cas de déficit en IgA totales associé à la maladie coeliaque, les recherches s'orientent sur les IgG mais il faut prendre en compte les possibles faux négatifs en particulier chez le jeune nourrisson car les IgG apparaissent progressivement à cet âge, [109].



**Figure I.17.** Protocole de diagnostic de la Mc chez l'enfant [108].

En absence de déficit en IgA, si l'analyse des IgA anti-TGt est négative, la MC peut être écartée.

Malgré la haute efficacité de l'analyse sérique, l'histologie intestinale reste un élément de diagnostic incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et pour les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs).

Quelque soit l'âge du patient, en cas de symptômes cutanés, le protocole doit être complété par une biopsie cutanée à la recherche d'une dermatite herpétiforme.

Cet examen doit être réalisé par un dermatologue qui recherche la présence d'anticorps anti-TG3 cutanés, [110].

## **I.2.12. La prise en charge globale**

### **I.2.12.1. Bilan clinique et biologique complet :**

Le bilan initial de la maladie cœliaque vise à rechercher une malabsorption et d'éventuelles complications comme l'ostéoporose et des maladies auto-immunes associées. Il devrait être réalisé avant de commencer le régime sans gluten chez tous les patients dont le diagnostic de la maladie cœliaque vient d'être posé.

Il comprend :

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

### **I.2.12.2. Instauration du traitement :**

Le but global du traitement dans la maladie cœliaque est de soulager les symptômes, d'obtenir une régression des lésions de la muqueuse intestinale, de corriger les anomalies biologiques, et de prévenir le risque des complications néoplasiques à long terme notamment celui de lymphome intestinal.

### **I.2.12.3. Régime sans gluten :**

Le traitement actuel de la MC repose sur un RSG à vie. Ce régime permet dans la plupart des cas d'obtenir la guérison clinique, la normalisation histologique et de prévenir les complications. Le régime sans gluten consiste à supprimer de l'alimentation tous les ingrédients contenant l'une des céréales toxiques : le blé, le seigle et l'orge. Ces céréales seront substituées par d'autres céréales comme le riz ou le maïs.

Le RSG signifie une élimination complète du gluten de l'alimentation car même des traces peuvent être toxiques. La dose quotidienne de gluten « tolérable » n'est pas définie et elle varie sûrement d'un patient à l'autre. Mais elle est certainement très basse, de l'ordre de plusieurs milligrammes de gluten (10 à 100mg) par jour, qui pourraient être consommés a priori sans danger, [112].

#### **I.2.12.3.1. Définition d'un produit sans gluten :**

D'après le codex 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, soja, maïs, sarrasin, millet).
- d'une céréale potentiellement toxique, mais dont la teneur résiduelle en azote après traitement ne dépasse pas 50mg/100g de poids sec, soit 10mg de gliadine pour 100g de poids sec.
- d'un amidon préparé à partir de graines de céréales contenant moins de 0,3% de protéines dans l'extrait sec, [113].

#### **I.2.12.3.2. Régime sans gluten et médicaments :**

Le pharmacien a un rôle essentiel dans la prise en charge des intolérants au gluten. Il est là pour vérifier si les médicaments ne contiennent pas de gluten. Il est en effet possible d'en retrouver, probablement, en très petites quantités, dans les excipients des médicaments. Cependant, les formes pommades, comprimés effervescents, gouttes buvables, ampoules buvables, collyres, suppositoires, gouttes nasales, ampoules injectables sont exemptes de gluten quel que soit le nom de la spécialité. , [112]

#### **I.2.12.4. Traitements complémentaires :**

La MC, pathologie chronique inflammatoire, a comme effet une diminution de l'absorption intestinale, non seulement des nutriments (d'où la perte de poids), mais également des vitamines et des minéraux entraînant des carences parfois importantes. L'intensité de ces carences est dépendante de l'ancienneté et de l'intensité des lésions. Ainsi, il est très rare de trouver des carences chez les jeunes enfants. Il n'en est pas de même pour les enfants plus âgés ou les adolescents qui pourraient être porteurs de la maladie depuis plusieurs années déjà.

Une supplémentation vitaminique en Fer, Calcium, Folates et Vitamine D est souvent nécessaire à la phase initiale de mise en place du régime sans gluten. Le médecin doit prévoir

un bilan nutritionnel à la recherche des carences afin de mettre en place un traitement substitutif (bilan martial, dosages vitamine B12, folates, zinc, magnésium, albumine, pré-albumine, calcium, vitamine D).

A début du régime, il peut aussi être utile d'instaurer un régime pauvre en lactose car l'atrophie villositaire peut entraîner un déficit en lactase.

En effet, l'ingestion de produits laitiers peut aggraver les symptômes gastro-intestinaux en raison d'un déficit secondaire en lactase chez les malades cœliaques non traités et présentant des lésions intestinales diffuses. Toutefois, la tolérance de ces produits est rapidement améliorée par le régime sans gluten. Ce régime sans lactose peut être abandonné une fois la muqueuse duodénale restaurée.

#### **I.2.12.5. Prise en charge et accompagnement :**

La maladie cœliaque est une pathologie chronique dont le seul traitement efficace est le régime alimentaire sans gluten. Cependant, ce régime à lui seul ne suffit pas à la prise en charge d'un patient cœliaque ; autour de celui-ci s'organise une prise en charge globale par une équipe pluridisciplinaire avec pour but une insertion dans la vie sociale, un soutien, un suivi : en d'autres termes un réel accompagnement.

##### **I.2.12.5.1. Impact psychologique :**

Information et soutien aux familles Il est important de prendre en compte l'impact psychologique et émotionnel que le diagnostic de la maladie et l'imposition d'un régime sans gluten à vie peuvent avoir. La restriction alimentaire peut être mal vécue par les patients atteints de la maladie cœliaque. Bien que les plus jeunes ne ressentent pas vraiment de différence, du moins dans les premières années de leur vie, les enfants plus grands et les adolescents ont souvent un sentiment d'exclusion.

La restriction alimentaire a donc surtout un impact sur les activités sociales du patient quel que soit son âge. L'information et l'éducation des malades et de leur famille sont indispensables. Il est important d'expliquer au patient l'importance de l'adhésion parfaite au régime sans gluten, même en l'absence de symptômes, et les risques encourus en cas de mauvaise observance du régime.



### I.2.12.5.2. Suivi régulier :

Au terme du premier bilan d'évaluation à 1 an, une bonne réponse thérapeutique peut être constatée en l'absence de symptômes et de carence, en l'absence d'anticorps sériques spécifiques de la maladie cœliaque, et surtout en l'absence d'AV à l'examen anatomopathologique des biopsies duodénales. Dans cette situation favorable, il est proposé au patient une visite annuelle de suivi, associée à chaque fois à un bilan biologique, notamment sérologique.

Chez les patients qui restent toujours asymptomatiques, cette visite annuelle peut être maintenue pendant les 5 premières années. Ensuite, sa fréquence peut être diminuée à une visite tous les 5 ans. La réapparition des symptômes impose toujours la réalisation d'un bilan complet : biologique, endoscopique et anatomopathologique.

**Tableau I.7.** Nouveaux espoirs thérapeutiques

	Traitements au niveau de la lumière intestinale	Effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin	Traitements dans la lamina propria et ailleurs
<b>Pré-clinique</b>	Polymères séquestrant le gluten (BL-7010)	Inhibition de la médiation des sIgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueurs de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8</li> <li>• Inhibiteur de la transglutaminase-2</li> <li>• Blocage des lymphocytes B et des auto-anticorps</li> </ul>
<b>Phase I</b>			Vaccin
<b>Phase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glutenase PEP</li> <li>• Glutenase ALV003</li> <li>• Glutenase STAN1</li> </ul>	Acétate de Larazotide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniste du CCR9</li> </ul>
<b>Phase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probiotiques</li> </ul>		

### I.2.12.6. Autres traitements :

- La détoxification alimentaire.
- Digestion du gluten pendant la production de l'alimentation.
- Des protéases orales : les Glutenases.
- Les pro-biotiques.
- Polymères séquestrant le gluten.
- Les effets bloquants au niveau de l'épithélium de l'intestin.
- Acétate de Larazotide .
- Inhibition de la médiation des IgA-CD71 et du transport des peptides de gliadine.
- Le blocage de l'IL-15 .
- Les traitements dans la lamina propria et ailleurs.
- Inhibiteur de la transglutaminase-2 : Découverte d'une nouvelle protéine humaine : L'élafine.
- Traitement des complications.

### **I.2.13. Evolution de la maladie cœliaque :**

#### **I.2.13.1. Maladie cœliaque sous régime sans gluten :**

Le RSG bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines, [114].

Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à deux ans, plus rapidement et complètement chez l'enfant que chez l'adulte. Les lésions épithéliales (de différenciation, pseudo-stratification) disparaissent les premières en quelques jours.

La cellularité du chorion et le nombre des LIE diminuent ensuite. L'architecture de la muqueuse duodénale se modifie avec une repousse villositaire qui peut être partielle ou totale, le nombre de LIE diminue tout en restant en moyenne plus élevé que la normale (20 à 35 pour 100 CE). Le nombre de LIE exprimant le TCRab est inversement proportionnel à la repousse villositaire alors que le contingent de LIE exprimant le TCRgd reste plus élevé que la normale. Cette augmentation des LIE TCRgd serait indépendante de l'activité de la maladie et de l'ingestion de gluten, [60]. Chez l'enfant, la muqueuse est habituellement normale ou presque après un an de régime. Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts au régime. Les arguments en faveur du bon suivi du RSG sont, outre l'enquête diététique, la disparition des anticorps anti-endomysium après six à 12 mois de régime, le retour à une architecture villositaire normale et la diminution des LIE (< à 40 pour 100 CE), essentiellement ceux exprimant le TCRab, [115].

#### **I.2.13.2. Régime sans gluten mal suivi :**

L'aspect histologique est celui d'une MC active. La non observance du RSG est responsable de la première cause de MC résistante au RSG (environ 36 à 41 %) et doit être systématiquement recherchée par une enquête diététique et des sérologies, [116].

#### **I.2.13.2. Notion de maladie cœliaque latente, silencieuse et tolérante :**

La MC latente est définie par l'absence d'anomalie histologique duodénale chez des sujets ayant une sérologie positive. La MC silencieuse correspond à un patient asymptomatique ayant des sérologies positives chez lequel existent des lésions histologiques à type d'AV, [115]. Ces patients cœliaques latents ou silencieux peuvent correspondre soit à des formes dépistées par des sérologies, soit à des MC ayant réintroduit un RSG, [117].

Chez l'enfant et l'adolescent, après une période plus ou moins longue de RSG, la reprise d'une alimentation normale n'implique pas toujours une rechute clinique. Cette

évolution clinique satisfaisante ou tolérance clinique, n'est cependant pas corrélée à l'évolution des lésions histologiques. Le suivi d'une cohorte d'adultes ayant réintroduit un régime normal, chez qui une MC avait été diagnostiquée dans l'enfance, a montré 20 % de formes latentes dont certaines ont rechutées pendant le suivi et dans près de 80 % des cas une MC silencieuse asymptomatique avec une AV de degré variable totale ou sub-totale, [118].

Cette AV asymptomatique, cliniquement et biologiquement, est le plus souvent associée à la positivité des anticorps anti-endomysium et peut se compliquer dans plus d'un tiers des cas d'une ostéopénie sévère qui justifie, a priori, la réintroduction d'un RSG strict, [119].

Chez 6 à 10 % des patients qui tolèrent cliniquement le gluten, la MC semble pouvoir évoluer vers une tolérance histologique, immunitaire : la hauteur villositaire est normale, les LIE, en particulier CD8+, TCRab se normalisent alors que le nombre des LIE TCRgd reste élevé par rapport au duodénum normal, mais comparable aux patients sous RSG (entre 10 et 20 pour 100 CE) [60].

### **I.2.13.3. Formes compliquées de maladie cœliaque :**

La persistance ou l'aggravation des symptômes sous un RSG strict ou réputé tel pendant au moins six mois, doit faire suspecter une forme compliquée de MC. Les formes compliquées ne surviennent que chez l'adulte, d'emblée ou au cours de l'évolution. Elles peuvent se traduire par une résistance au RSG, appelée SR dont une partie correspond à un LIE, ou par une complication aigüe (péritonite, sténose, perforation) révélant un lymphome invasif ou une jejunité ulcéreuse [116]. Les différentes complications peuvent être associées.

#### **a. Sprue réfractaire:**

La SR est définie cliniquement par la persistance ou l'aggravation des symptômes et par la persistance d'une AV malgré un RSG strict et bien suivi pendant au moins six mois. Cependant, la majorité des MC dites réfractaires sont en réalité des malades qui suivent imparfaitement le RSG.

La SR a été récemment divisée en deux sous-types, selon le phénotype et la clonalité des LIE. Néanmoins, l'aspect morphologique est le même dans les deux sous-types de SR, avec des lésions histologiques identiques à celles d'une MC sensible, associant une AV sub-totale à totale, une augmentation des LIE, une hyperplasie des cryptes et un infiltrat inflammatoire du chorion [116].

Les lésions histologiques de la SR de type I sont superposables à celles de la MC active, avec des LIE de phénotype normal.

# **Chapitre II :**

## **Matériel et Méthodes**

## **II.1. Objectifs de l'étude :**

Les objectifs de l'étude sont multiples et certains sont très spécifiques à l'adulte.

### **II.1.1. Objectif principal :**

Etudier le profil en auto-anticorps de la MC chez les patients adultes afin de poser un diagnostic précoce pour une meilleure prise en charge de cette affection.

### **II.1.2. Objectif secondaire :**

Comparaison des profils biologiques et cliniques de la MC chez l'adulte par rapport à l'enfant et le nourrisson.

## **II.2. Description de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive de type rétrospective et prospective, réalisée au niveau de laboratoire d'immunologie du CHU de Blida (Hassiba BEN BOUALI) sur 375 patients atteints de la MC

### **II.2.1. Critères étudiés**

1. Type de présentation de la MC (cliniques et biologiques).
2. Les ATCDs familiaux.
3. Pathologies auto-immunes associées.
4. Adhérence au RSG.

### **II.2.2. Paramètres évalués**

#### **a. Paramètres cliniques**

L'âge, le sexe, les antécédents (ATCD) personnels des maladies auto-immunes associées, les ATCD familiaux (de MC, de pathologie auto-immune, de cancer), les signes fonctionnels et généraux présentés (anémie, RSP, DA, troubles digestifs, atteintes cutanéo-muqueuses...)

#### **b. Paramètres biologiques :**

En se basant beaucoup plus sur la sérologie cœliaque.

Nous étions limitées dans notre étude par:

- Le manque d'information pour certains malades (les signes cliniques et biologiques, et autres).

- Le non réalisation de certains examens, comme le dosage des IgA totaux.
- les pénuries de réactifs qui empêchaient la réalisation d'un bilan sérologique complet chez certains patients.
- l'absence du suivi et la perte de vue des malades.

### **II.3. Matériel et méthodes :**

#### **II.3.1. Matériel :**

##### **II.3.1.1. Matériel biologique :**

###### **a. Population étudiée :**

Notre étude a été faite sur 375 patients recrutés sur une période de 3 ans, allant du janvier 2015 au janvier 2018.

On a divisé notre échantillon en trois tranches d'âge essentiel :

- 0-2 ans : les nourrissons.
- 2-15 ans : les enfants.
- >15 ans : les adultes.

###### **b. Les critères d'inclusion :**

Tous les malades adultes, enfants et nourrissons des deux sexes présentant une MC symptomatique typique ou atypique, ou révélée par un dépistage au sein d'une population dite à risque répondant aux critères diagnostiques consensuels de la MC.

###### **c. Les critères de non inclusion :**

Les patients ne répondant pas aux critères diagnostiques consensuels de la MC. On a été obligé d'éliminer certains nombre de patients par manque de données (âge ; signe cliniques ...).

##### **II.3.1.2. Matériel informatique :**

Tous les renseignements consignés sur les registres et les fiches d'archives, ont été transposés sur un tableau Excel et deux logiciel épidémiologiques SPSS et OPEN EPI. Les graphes ont été réalisés par Microsoft Excel 2007.

## **II.3.2. Méthodes :**

### **II.3.2.1. Technique ELISA :**

La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

#### **II.3.2.1.1. Dépistage (h-tTG screen ELISA) :**

##### **a) Le principe du test :**

IL s'agit d'une microtechnique immuno-enzymatique de type ELISA sandwich technique utilisée afin de détecter un échantillon d'antigène dans le sérum du patient.

la transglutaminase (tTG) tissulaire humaine native est fixé dans les puits d'une plaque à micro- puits en polystyrène, dans des conditions conservant l'antigène à l'état natif.

Les contrôles pré –dilués et les sérums dilués des patients sont ajoutés dans différents puits, une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps anti-gliadine et /ou Ac-tTG IgA ou IgG présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans les puits.

Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage.

Un conjugué enzymatique anti –IgA et IgG humain est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les autos anticorps du patient.

Après une étape d' incubation .le conjugué non fixé est éliminé par lavage. L'activité enzymatique résiduelle est quantifiée grâce à l'addition d'un substrat chromogène suivie d'une étape de mesure de l'intensité de la coloration ainsi développée.

Les résultats peuvent être évalués par comparaison entre la couleur du puits échantillon et celle des puits de contrôles

#### **II.3.2.1.2. L'identification (ELISA identification) :**

##### **a) Le principe du test :**

Les micro-puits sont recouverts d'antigène :

- Soit la transglutaminase tissulaire (tTG) humaine recombinante

Les calibrateurs I et les échantillons et les contrôles dilués sont déposés dans les puits permettant ainsi la liaison spécifique des anticorps à l'antigène fixés.



Après avoir rincé les puits pour éliminer toute trace de protéines non accrochées. Un anticorps anti IgA/IgG humaine conjugué à la peroxydase est déposé.

Au cours de l'incubation, Le conjugué enzymatique se lie aux IgA/ IgG ayant reconnu l'antigène.

L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé lors des lavages. Le conjugué accroché est visualisé en utilisant du 3,3', 5,5' tetraméthyl benzidine (TMB).

En présence de peroxyde, On obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout d'une solution d'arrêt.

L'intensité de couleur produite dépend de la concentration dans l'échantillon d'IgA/IgG spécifiques de l'antigène. L'acide sulfurique est ajouté à chaque puits pour arrêter la réaction.

Le produit final induit est coloré en jaune la densité optique est lue à l'aide d'un spectrophotomètre à 450nm.

## **b) Le mode opératoire (depistage) :**

### **b.1. Matériel fourni :**

- plaque micro-titration ELISA h-tTG de type IgA/IgG avec support
- 1,2ml contrôle ELISA faiblement positif h-tTG de type IgA/IgG pré-dilué
- 1,2ml contrôle ELISA négatif pré-dilué
- 1,2 ml contrôle ELISA fortement positif h-tTG de type IgA/IgG pré-dilué
- 50 ml diluant HRP pour échantillon
- 10 ml conjugué anti - h-tTG de type IgA/IgG humaines de chèvre
- 10 ml substrat TMB
- 10 ml solution d'arrêt HRP (acide sulfurique)

### **b.2. Autre matériel nécessaire non fourni :**

- Pipettes 5, 100, 200, 300, et 500 $\mu$ l
- Cônes jetables
- Tubes de 4 ml pour la dilution de sérum
- Eau distillée
- Récipient de 1 L le tampon de lavage HRP dilué
- Lecteur ELISA avec filtre de 450 nm



**b.3. Exécution du test :**

- Porter tous les réactifs et échantillon à la température ambiante et bien les mélanger avant de les utiliser.
- Diluer la totalité de la solution de la solution lavage avec l'eau distillé (1/40).
- Préparer les sérums des patients en les diluants au 1/101 dans le diluant d'échantillon (5µl dans 500µl).
- Distribuer 100µl de chacun des contrôles ELISA et de sérum des patients dans les puits.
- Recouvrir les barrettes et laisser incuber pendant 30min à température ambiante.
- Lavage des puits par le tampon dilué 3 fois.
- Distribuer 100µl de conjugué HRP IgA/IgG dans chaque puits, recouvrir les barrettes et incuber 30 min.
- Lavage : Répéter la procédure déjà décrite.
- Distribuer 100µl de chromogène TMB dans chaque puits et laisser incuber pendant 30min à l'obscurité.
- Ajoutée 100µl de la solution d'arrêt HRP.
- Lire la DO de chaque puits à 450 nm dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

**II.3.2.1.3. Application de la technique dans la maladie cœliaque**

- Recherche des Ac anti – transglutaminase tissulaire (Ac-tTG) de type IgA et IgG.
- Recherche des Ac anti gliadine ( Ac- AGA)de type IgA/IgG.

**II.3.2.1.4. Avantages :**

- Une technique très sensible
- Automatisable (économie de temps de travail, une reproductibilité souvent meilleure qu' en technique manuelle , une gestion informatisée des résultats et des contrôles de qualité... ) ;
- technique permettant de quantifié les anticorps avec précision ;
- Enfin on peut préciser l'appartenance des Ac aux différentes classes d'immunoglobulines (en utilisant des conjugués mono spécifiques [48 chenini amina].

**II.3.2.1.5. Limites :**

L'ELISA est influencée par de nombreux facteurs, principalement la nature et la qualité de l'antigène ainsi que l'efficacité de son adsorption sur le support solide et donc de la manipulation

### II.3.2.2. Technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) :

#### a. Principe du test :

L'immunofluorescence indirecte est une technique de choix dans le diagnostic immunologique des maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes.

C'est une technique qualitative et semi quantitative, le titre de sérum testé étant exprimé par l'inverse de la plus grande dilution donnant encore une fluorescence positive.

La technique d'immunofluorescence indirecte consiste à une incubation des échantillons du patient et des contrôles appropriés avec les coupes. Les anticorps n'ayant pas réagi sont lavés, puis le conjugué marqué à la fluorescéine qui convient est appliqué. Le conjugué non lié est lavé comme précédemment. Les lames sont examinées au microscope à fluorescence et les échantillons positifs présentent une fluorescence vert pomme dans les zones où l'auto-anticorps s'est lié.

L'auto anticorps à rechercher est l'anti endomysium iso-type IgA .

Etapes :

1. Mise en présence de l'Ag (coupe tissulaire, frottis cellulaire) du sérum à tester, élimination par lavage des Acs non fixées.
2. Addition de l'immun sérum anti immunoglobulines humaines conjugué à un fluorochrome, élimination des anti Ig non fixées par de nouveaux lavages.

Les coupes d'œsophage de singe sont utilisées comme substrat pour le dépistage d'Ac-END , pour faciliter le diagnostic de la maladie cœliaque.

Les Ac-END sont dirigés contre les fibres ayant l'aspect de la réticuline dans le tissu conjonctif, autour des fibres du muscle lisse des voies intestinales de primates.

Ces anticorps sont détectés par le conjugué IgA antihumain.

Les anticorps n'ayant pas réagi sont lavés, puis le conjugué marqué à la fluorescéine qui convient est appliqué. Le conjugué non lié est lavé. Les lames sont examinées au microscope à fluorescence et les échantillons positifs présentent une fluorescence vert pomme dans les zones où l'auto-anticorps s'est lié.

#### b. Prélèvement des échantillons :

Les échantillons de sang doivent être prélevés par ponction veineuse. Un caillot doit se former naturellement et le sérum doit être séparé aussi vite que possible pour éviter une hémolyse. Éviter d'utiliser des sérums lipémiques, hémolysés ou contaminés par voie microbienne car les titres risquent d'être diminués ou les profils de coloration peu clairs.

#### c. Le mode opératoire :

**c.1. Matériel fourni:**

- Coupes d'œsophage de singe sur des lames à 10 puits.
- Contrôle positif d'endomysium.
- Contrôle négatif.
- Solution saline tamponnée au phosphate (PBS II) concentrée 40 fois.
- Conjugué IgA antihumain fluorescéine, contenant 0,09% d'azoture de sodium pré dilué, prêt à l'emploi.
- Bleu d'Evans à 1% comme contre colorant (facultatif).
- Support pour préparations microscopiques contenant un agent anti-décolorant.
- Lamelles.
- Eau distillée pour diluer le concentré de PBS II et un récipient pour tampon PBS II.
- Micropipettes et embouts jetables.
- Chambre humide pour les étapes d'incubation.
- Microscope à fluorescence.
- Pissette en plastique pour lavage initial en PBS II.

**c.2. Procédure de test :**

- Diluer le concentré de PBS II avec de L'eau distillée (1v de concentré de PBS II+39v d'eau distillée).
- Diluer les échantillons de patient au 10<sup>ème</sup> en ajoutant 20microlitre de sérum dans 180microlitre de tampon PBS II.
- Laisser les lames de substrat revenir à température ambiante, étiqueter les lames correctement, puis ajouter une goutte de contrôle positif et négatif dans les puits appropriés. Ajouter 50 microlitre d'échantillon de patient dilué dans les puits restants.
- Incuber les lames pendant 30mn dans une chambre humide à température ambiante.
- Lavage au PBS II : placer les lames sur un portoir et les immerger dans le PBS II .agiter ou mélanger pendant 5 à 10mn.
- Ajout du conjugué marqué à la fluorescéine, secouer le tampon PBS II pour éliminer tout excès. Replacer les lames dans la chambre humide et recouvrir immédiatement chaque puits d'une goutte de conjugué marqué à la fluorescéine approprié.
- Incubation des lames pendant 30 mn dans une chambre humide, température ambiante, dans l'obscurité.
- Lavage au PBS II.
- Ajouter 2à3 gouttes de bleu d'Evans à 1% pour 100ml de PBS II avant l'immersion des lames

- Préparation avec une lamelle : retirer une lame à la fois du lavage au PBS II .sécher rapidement autour des puits et ajouter une goutte de préparation microscopique dans chaque puits. Abaisser lentement la lame sur la lamelle en évitant la formation des bulles d'air.
- Observer les lames au microscope à fluorescence.

### c.3. Résultats :

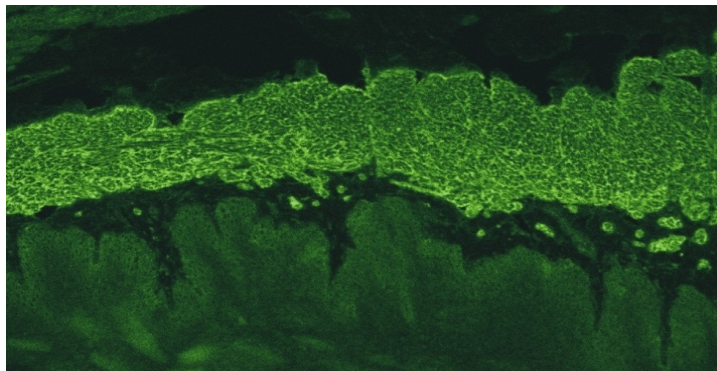
#### ✓ Contrôle de la qualité

Les contrôles positifs doivent développer une coloration vert pomme dans les fibres ayant l'aspect de la réticuline dans les tissus conjonctifs entourant le muscle lisse.

Le contrôle négatif doit produire une coloration vert sombre de tout le tissu, sans fluorescence discriminable. si les contrôles n'apparaissent pas comme décrit, le test n'est pas valide et doit être recommencé.

#### ✓ Interprétation des résultats

Auto Ac-END positif : coloration des fibres ayant l'aspect de la réticuline dans les tissus conjonctif entourant les fibres du muscle lisse.



#### II.3.2.2.1. Avantages:

- ✓ Simplicité et facilité de la réalisation.
- ✓ Spécifique (IFI est 100 fois + sensible que l'immuno-précipitation).
- ✓ Détection de nombreux auto-Acs en même temps.
- ✓ Maintien de l'Ag dans sa conformation passive.

#### II.3.2.2.2. Limite :

- Caractère non automatisable pour la totalité de la méthode.
- Nécessité d'un microscope à fluorescence avec des objectifs de qualité.

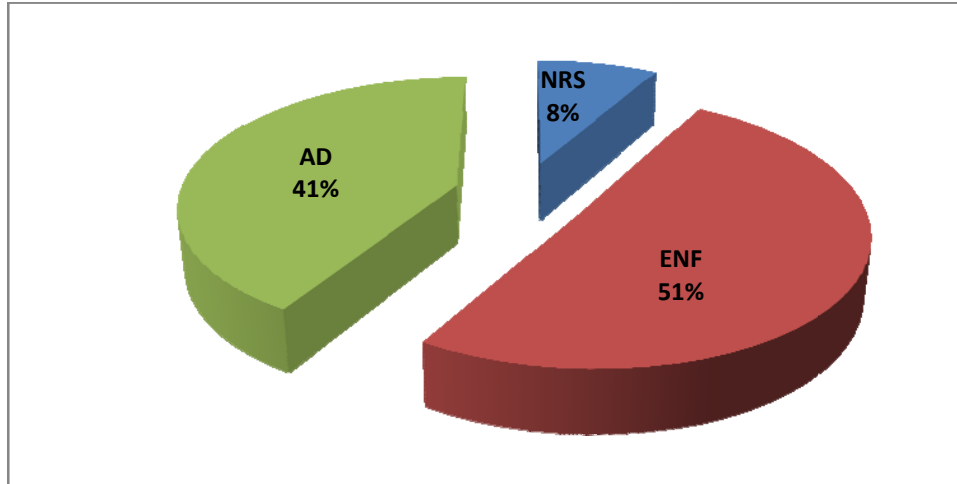
# **Chapitre III:**

## **Résultats**

### III. Résultats:

#### III.1. Les caractéristiques générales de la population étudiée :

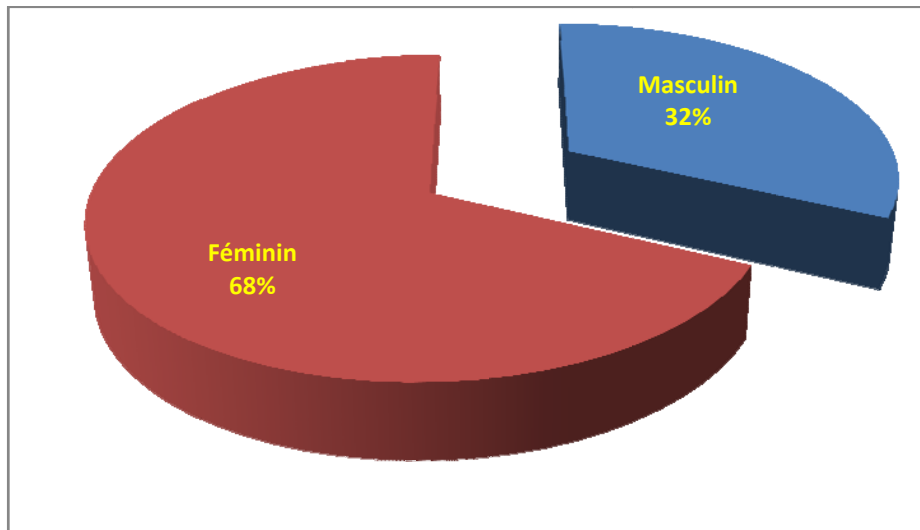
##### III.1.1.L'âge :



**Figure III.1.** Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

On constate que les enfants représentent plus que la moitié des patients (51%) suivis des adultes (41%) et les nourrissons représentent qu'une minorité (8%).

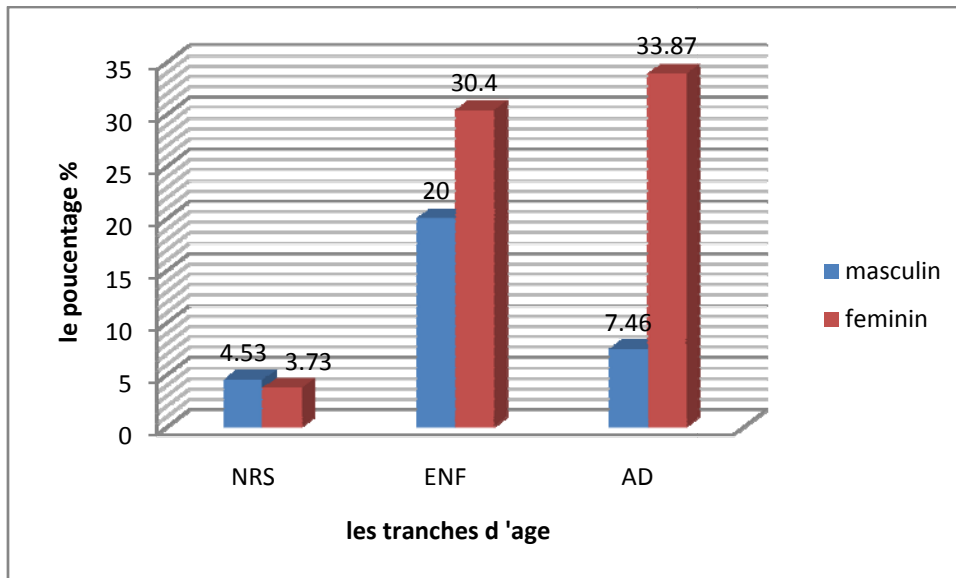
##### III.1.2. le sexe:



**Figure III.2.** Répartition des patients selon le sexe.

On constate une prédominance féminine dans notre série. Le sexe féminin représente 255 cas soit 68% alors que le sexe masculin représente 120 cas, soit 32%, avec sexe - ratio F/M de 2,12.

### III.1.3. Corrélation âge-sexe :

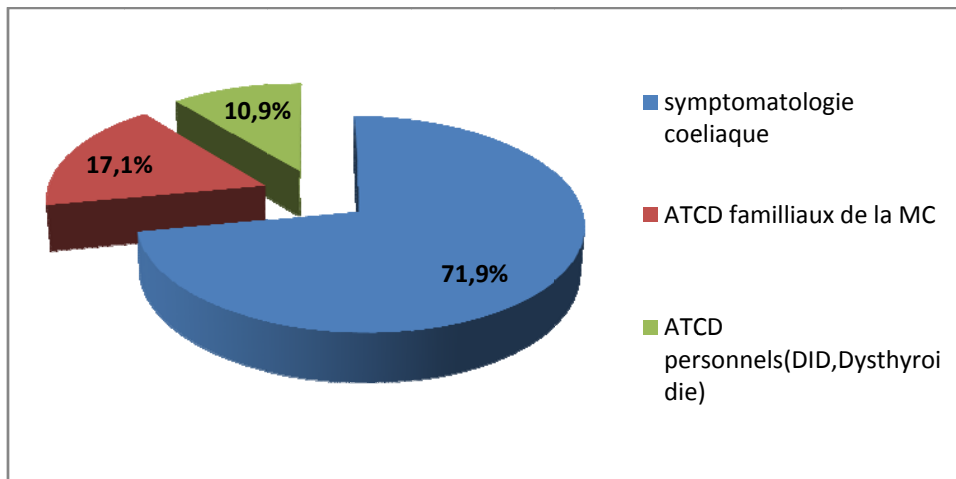


**Figure III.3.** Répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe.

Pour les nourrissons moins de 2 ans, le nombre des patients des 2 sexes est comparable et pour les enfants et les jeunes enfants on constate le début d'une prédominance féminine. Mais concernant les adultes plus de 15 ans la prédominance féminine est nette.

## III.2. Données cliniques :

### III.2.1. Circonstances de recrutement :

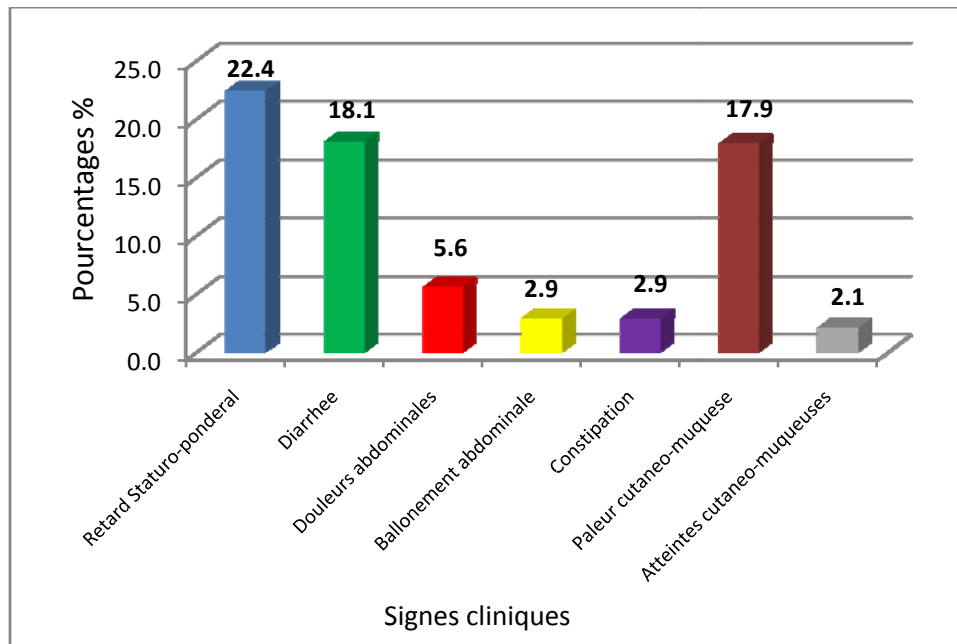


**Figure III.4.** Circonstances de recrutement des patients.

Les symptômes en faveur de la maladie cœliaque représentent 71,9% des causes qui font appel à la sérologie, suivi par la présence des antécédents familiaux de la maladie cœliaque (17,1%) et des antécédents personnels : DID, dysthyroïdies (10,9%).



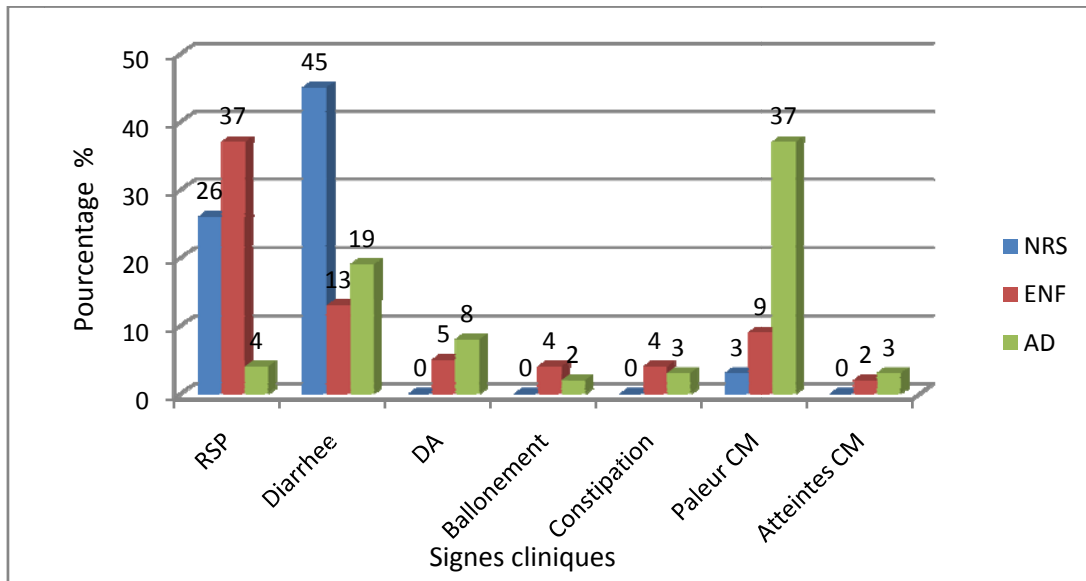
### III.2.2. Répartition des patients selon les signes cliniques :



**Figure III.5.** Répartition des patients selon les signes cliniques.

Tous les cas étudiés présentent au moins un signe clinique évocateur de la maladie cœliaque. Le retard staturο-pondéral représente le signe clinique prédominant suivi de la diarrhée et de la pâleur cutaneo-muqueuse. Les douleurs abdominales, ballonnement abdominal, constipation et les atteintes cutaneo-muqueuses (aphtose buccale, éruptions cutanées) sont les moins représentés.

**III.2.2.1. Corrélation entre l'âge et les signes cliniques présentés :**

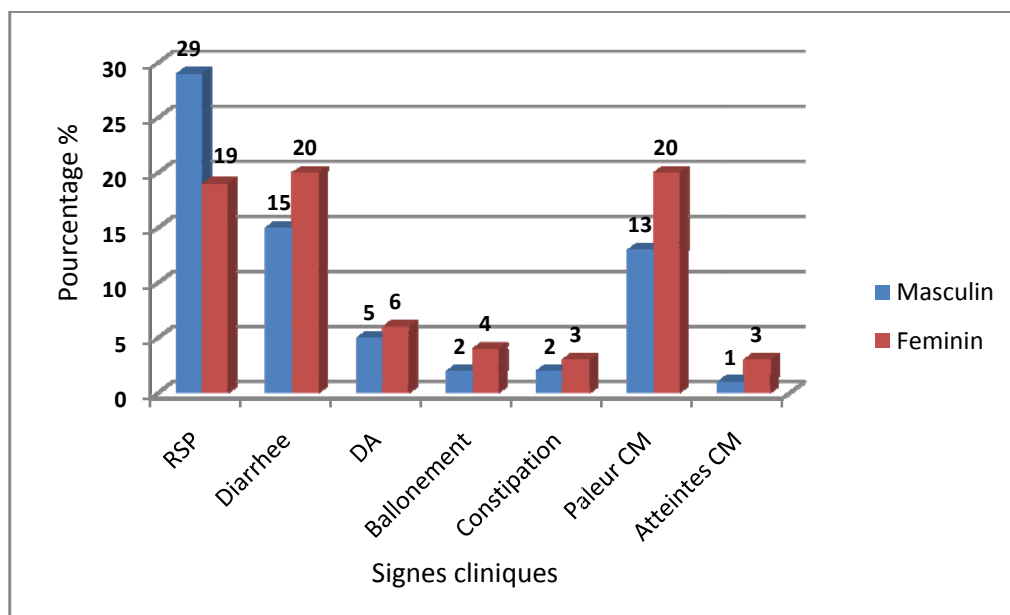


**Figure III.6.** Corrélation entre l'âge et les manifestations cliniques prédominantes.

On note que les signe clinique présenté majoritairement chez l'adulte est la pâleur cutaneo-muqueuse avec un pourcentage de 37%.

Le signe clinique prédominant chez les enfants est le retard staturo-pondéral (37%) et chez les nourrissons on remarque que la diarrhée est le signe le plus fréquent (45%).

**III.2.2.2. Corrélation entre le sexe et les signes cliniques :**



**Figure III.7.** Corrélation entre le sexe et les signes cliniques.

On remarque que :

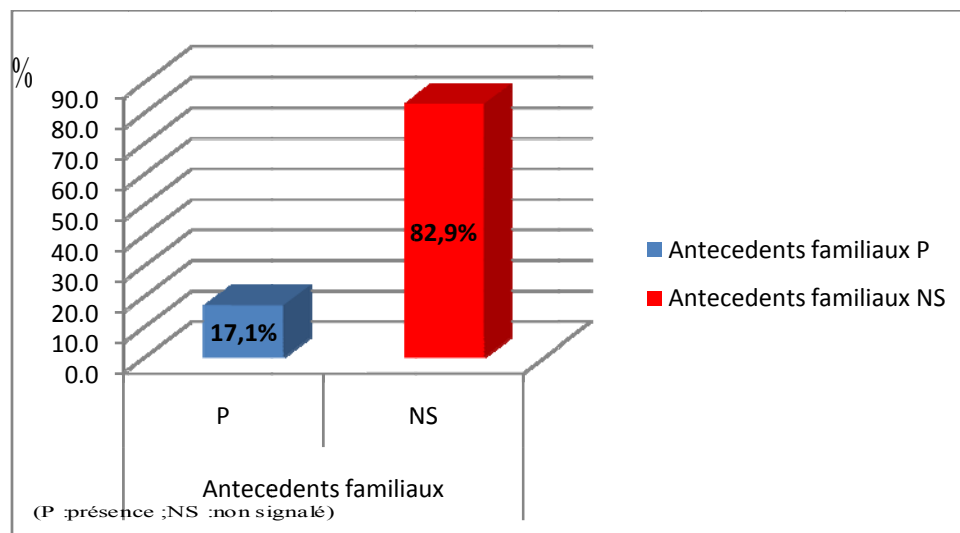
Le sexe féminin : pâleur cutaneo-muqueuses (20%), diarrhée (20%), retard staturo-pondéral (19%) suivi des douleurs abdominales (6%).

Le sexe masculin : le RSP est le signe clinique prédominant (29%) suivi de la diarrhée (15%) et de la pâleur cutaneo-muqueuse (13%).

Autres signes cliniques retrouvés :

- Troubles hépatiques : 3
- Convulsions et troubles de comportement : 3
- Arthralgies : 5

### III.2.3 Répartition des malades selon les antécédents familiaux de la MC:



**Figure III.8.** Répartition des patients selon les antécédents familiaux de la MC.

On remarque que 17,1% du nombre total des patients étudiés ont des antécédents familiaux de la maladie cœliaque.

Remarque : le cas non signalé (NS) peut représenter l'absence d'antécédent familial de la MC.

### III.2.4. Répartition des patients selon les antécédents personnels :

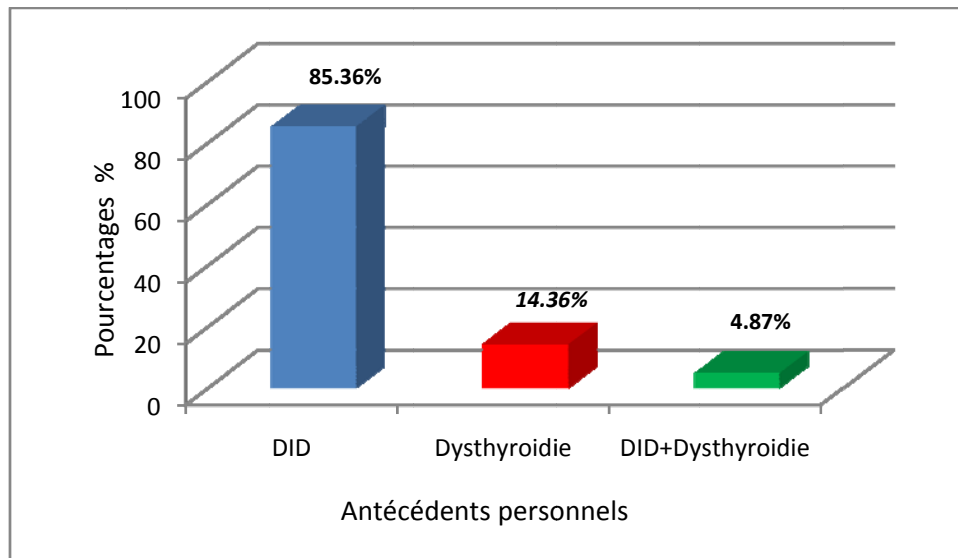
#### a) Antécédents personnels : maladies auto-immunes (DT1, Dysthyroïdie)

**Tableau III.1.** Répartition des patients selon les antécédents personnels : maladies auto-immunes.

	DT1	Dysthyroïdies
Les pourcentages	9.33	1.6

Les malades représentant des ATCD personnels sont recrutés selon les fiches de renseignements ou bien par les résultats du dosage du : TG et TPO.

On trouve qu'il y a 41 patients parmi 375 représentant des antécédents personnels ; un pourcentage de 9,3 % sont des DT1 (35patient) et 1,6% représentent des dysthyroidies (6patients).



**Figure III.9.** Répartition des patients selon les antécédents personnels.

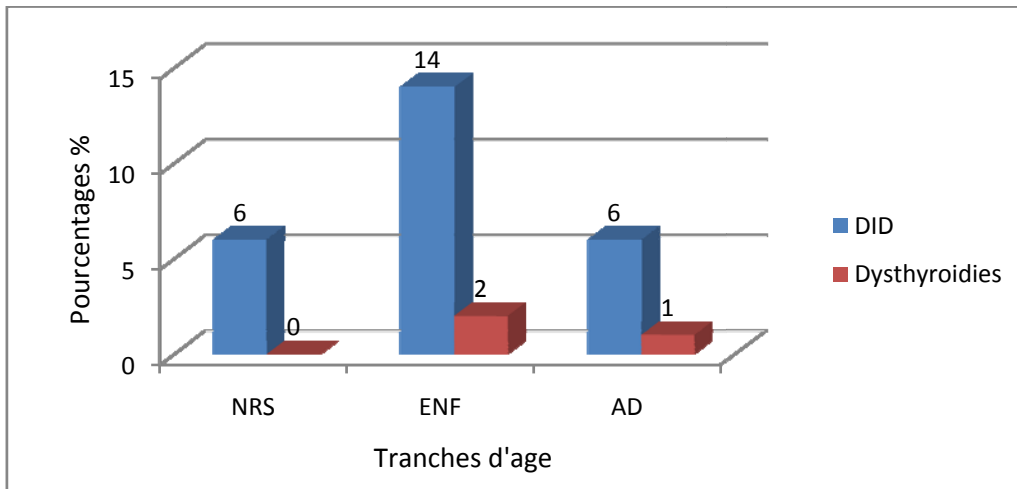
Parmi les 41 patients qui représentent des antécédents personnels, la majorité sont des DID (85,86%) et faible pourcentage représentent des dysthyroidies (14,36%).

Certains DID représentent encore des dysthyroidies (4,87%).

#### **b) Antécédents personnels : le déficit en IgA**

Parmi 375 patients on a trouvé 20 représentent un déficit en IgA.

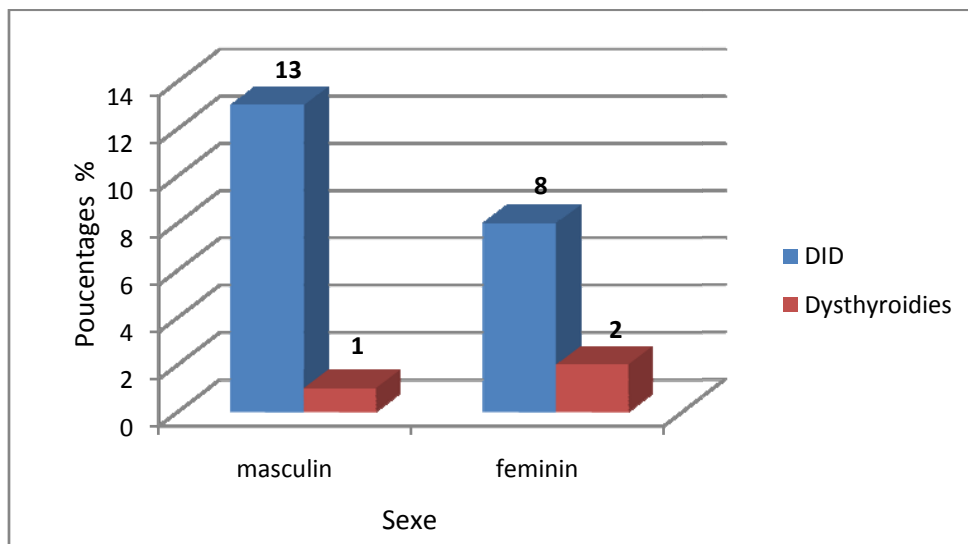
### III.2.3.1. Corrélation entre l'âge et les antécédents personnels :



**Figure III.10.** Corrélation entre l'âge et les antécédents personnels.

On remarque que les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants, tel que le DID représente 14% et les dysthyroidies représentent 2%. Concernant les adultes on remarque que le DID est l'antécédent personnel prédominant (6%).

### III.2.3.2. Corrélation entre le sexe et les antécédents personnels :



**Figure III.11.** Corrélation entre le sexe et les antécédents personnels.

On remarque que chez le sexe féminin une prédominance des dysthyroidies (2%), par contre le DID est l'antécédent personnel majeur chez le sexe masculin (13%).

**Remarque :** on n'a pas trouvé des patients qui représentent des complications graves selon les données retrouvées au niveau des fiches de renseignements.

### III.3. Données biologiques :

#### III.3.1. Hémogramme :

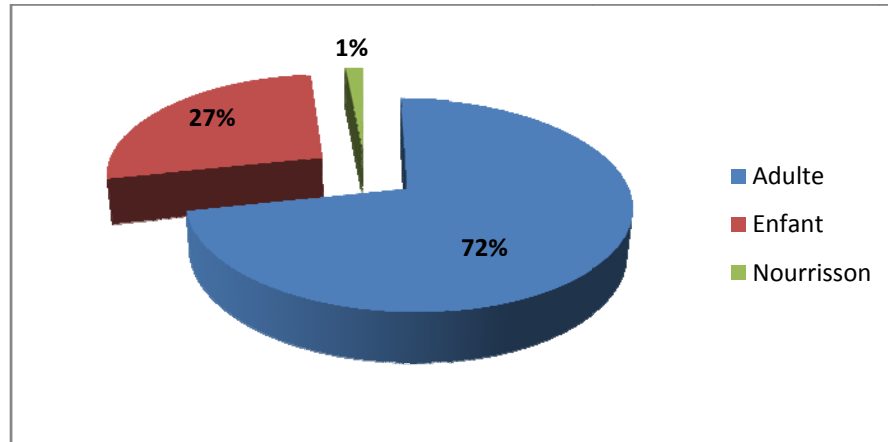


Figure III.12. Répartition des patients cœliaques anémiques en fonction des tranches d'âge.

L'anémie a été énoncée dans 67 cas. On remarque que les adultes représentent 72% des patients qui ont une anémie.

### III.4. Données sérologiques :

#### III.4.1. Recherche des auto-anticorps sériques en fonction de la spécificité antigénique :

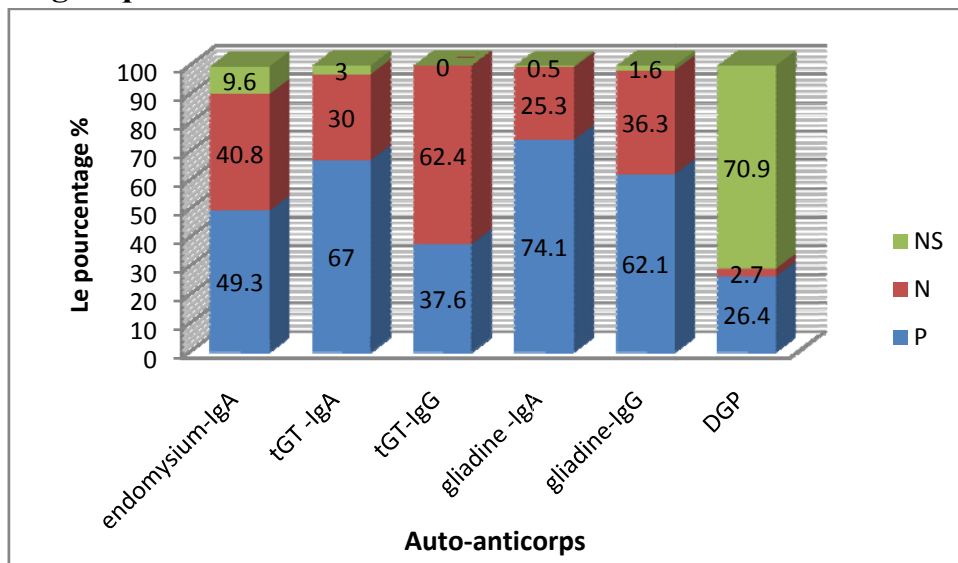


Figure III.13. Positivité des auto-anticorps sériques en fonction de la spécificité antigénique (P: Positif, N: Négatif, NS: Non signalé).

#### a. Recherche des auto-anticorps sériques anti-gliadines :

Les anti-gliadine IgA : 278 cas positifs soit 74.1%.

Les anti-gliadine IgG : 233 cas positifs soit 62.1%.

### b. Recherche des auto- anticorps sériques anti –endomysium :

L'anticorps anti-endomysium : 185 cas positifs soit 49.3%.

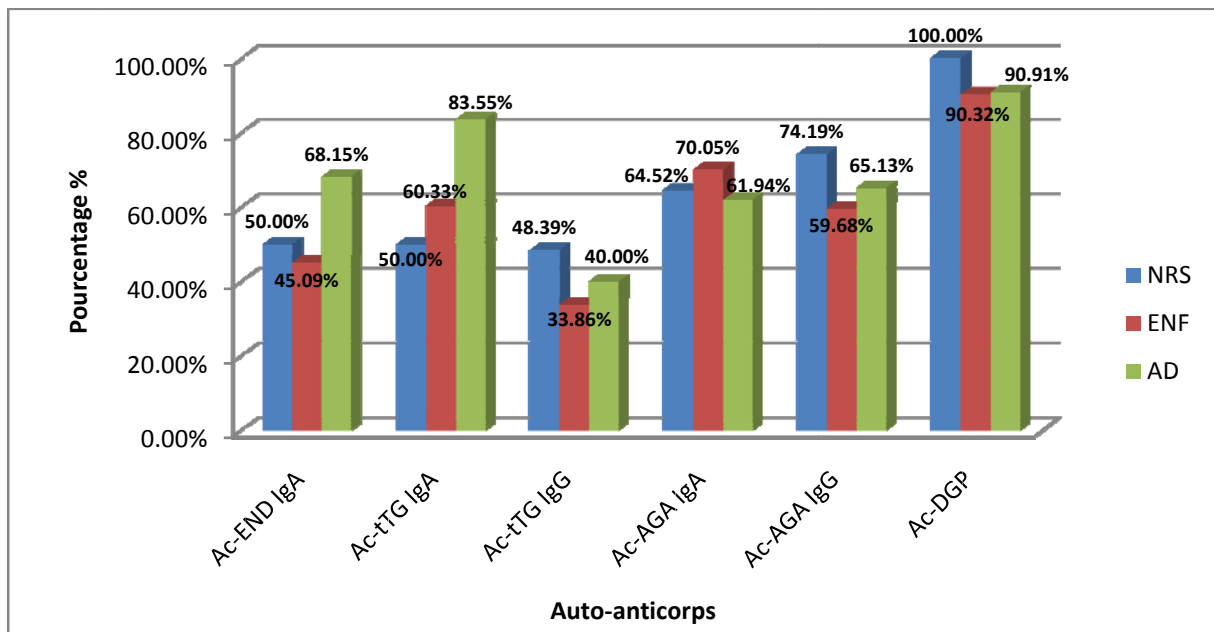
### c. Recherche des auto–anticorps sériques anti–Transglutaminase :

Les anticorps antitransglutaminase d'isotype IgA : 254 cas positifs soit 67%, alors que les IgG 141 cas positifs soit 37.6%.

### d. Recherche des auto–anticorps sériques anti –gliadine désaminées (DGP) :

Les anticorps anti-gliadine désaminés : 99 cas positifs soit 26.4%.

### III.4.2. Corrélation entre la sérologie et l'âge :



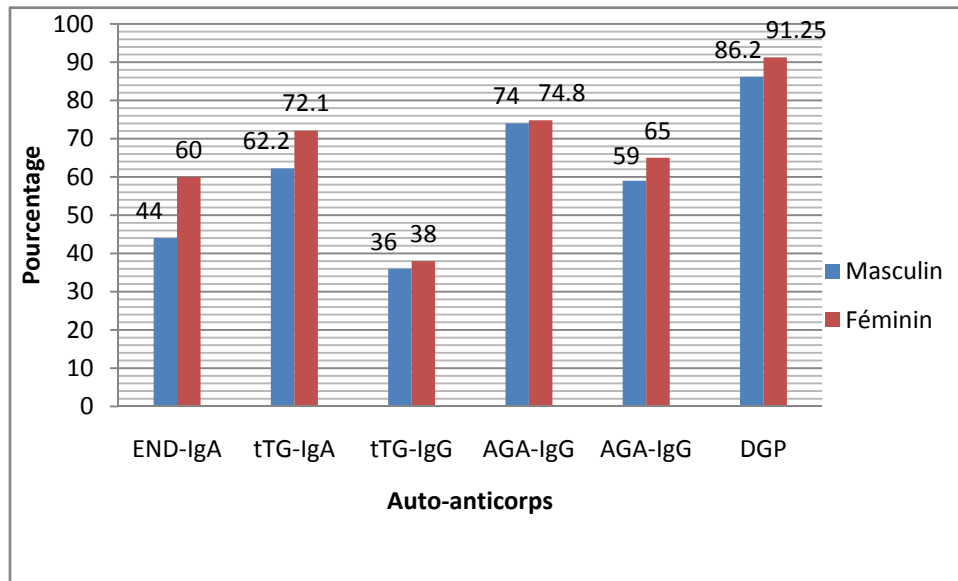
**Figure III.14.** Corrélation entre la sérologie et l'âge

Chez les trois tranches d'âge l'auto-anticorps majeur est Ac-DGP(%NRS=100% ,%ENF =90.3% ,%AD=91%).

Chez les nourrissons et les enfants le pourcentage des Ac-AGA est supérieur à celui des adultes.

Chez les adultes les pourcentages des Ac-END(68.15%) et Ac-tTG IgA (83.55%) sont supérieurs à ceux des deux autres tranches d'âge :Ac-END(50%pour les NRS et 45.09%pour les ENFet Ac –tTG IgA(50%pour les NRS et 60% pour les ENF) .

### III.4.3. Corrélation entre la sérologie et le sexe :



**Figure III.15.** Corrélation entre la sérologie et le sexe.

Chez les deux sexes l'auto anticorps majeur est Ac-DGP (masculin :86.2%,féminin 91.25%).

On estime que pour les Ac-tTG et Ac-AGA le taux de positivité de l'isotype IgA est toujours supérieur à celui de l'isotype IgG quelque soit le sexe .

Quelque soit l'auto-anticorps dosé le pourcentage chez le sexe féminin est supérieur à celui de sexe féminin

### III.5. Le suivi :

On a étudié 29 malades qui ont bénéficié d'un suivi immunologique au moins deux fois (le reste des malades ont bénéficié qu'un seul examen sérologique). La sérologie nous a permis de détecter 2 cas de figure :

#### III.5.1. Résistance au régime

Pour les cas suivis nous constatons que l'évolution n'était pas toujours favorable, nous avons eu des résistances chez 17 patients, ces derniers ont demeurés porteurs des auto-anticorps de la MC par manque ou mauvais suivi de leur régime (RSG).



### **III.5.2. Observance du régime**

Les patients suivis qui se sont rétablis, c'est à dire présentant une sérologie négative au 2<sup>ème</sup> prélèvement, ou bien une diminution du taux de certains auto-anticorps après un bon suivi du régime sont au nombre de 12 cas.

# **Chapitre IV:**

## **Discussion**

## IV. Discussion :

### IV.1. Les caractéristiques générales de la population :

#### IV.1.1. L'âge :

On remarque que les enfants représentent la tranche d'âge prédominante 51% plus que la moitié de l'échantillon, suivi par les adultes 41% et les nourrissons représentent qu'une minorité 8%.

L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic est de 18 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 75 ans et un pic de fréquence à l'âge de 4 ans. Ces résultats reflètent la variabilité de la population étudiée en montrant clairement que la maladie cœliaque peut se révéler à tout âge. Ce qui a été signalé par plusieurs auteurs dans la littérature.

**Tableau IV.1. Age moyen du diagnostic de la MC dans différents pays .**

L'étude	Le nombre des cas	L'âge moyen
Constantine 2014 [120]	35	28.14
Fès, Meknès 2012 [121]	93	30.5
Marrakech 2009 [122]	266	31.8
Marrakech 2014 [123]	165	12.8
Notre étude	375	18

La MC a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans. Dans l'enfance, l'âge de révélation pourrait dépendre de la date d'introduction du gluten. Ainsi, une étude récente rapporte qu'à trois ans, la maladie est développée chez environ 80 % des enfants prédisposés et ayant reçu du gluten dès l'âge de six mois mais seulement chez 20 % des enfants prédisposés et ayant reçu le gluten à un an [20].

Ceci est probablement en relation avec l'introduction de grande quantité de gluten dans l'alimentation du bébé, avec le recours fréquent à l'allaitement artificiel qui expose l'enfant à un état non protégé.

Concernant les adultes, on observe un pic de fréquences à l'âge de 32 ans ; La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation [69].

### IV.1.2. Le sexe :

Le sexe ratio féminin/masculin dans notre série est de 2.125, on constate une prédominance féminine dans notre série .le sexe féminin représente 68% alors que le sexe masculin représente 32%.

**Tableau IV.2.** Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études en Algérie [120].

L'étude	Le nombre des cas	% sexe féminin	% sexe masculin	Sexe ratio
<b>Jijel 2002</b>	34	58.82	41.17	1.42
<b>Khenchla 2003</b>	84	59.52	40.47	1.47
<b>Mila 2003</b>	115	56.39	43.60	1.29
<b>Guelma 2003</b>	172	53.04	46.95	1.12
<b>Constantine 2014</b>	35	74.3	25.7	2.89
<b>Notre étude</b>	375	68	32	2.125

Le sexe ratio de notre échantillon est comparable avec les résultats publiés dans l'Algérie et les pays voisins.

**Tableau IV.3.** Comparaison du sexe ratio sur plusieurs études.

L'étude	Le nombre des cas	% sexe féminin	% sexe masculin	Sexe ratio
<b>Fès, Meknès 2012</b> [121]	93	71	29	2.4
<b>Marrakech 2009</b> [122]	266	63.82	36.17	1.7
<b>Marrakech 2014</b> [123]	165	59	41	0.7

Le sexe ratio selon les tranches d'âge : chez les nourrissons est 0.82 et le nombre des deux sexes est comparable ; chez les enfants est 1.52 et chez les adultes est 4.53.

Il existe une nette prédominance de la maladie cœliaque chez la femme, en particulier chez l'adulte jeune [29]. Certains auteurs expliquent en partie cette prédominance par le fait que la femme consulte plus pour sa santé que l'homme [30]. Dans la plupart des études, la population féminine représente 60 à 70 % des cœliaques diagnostiqués [31].

Ces résultats suggèrent que des facteurs hormonaux et génétiques spécifiques liés au sexe sont prédisposant pour les sujets de sexe féminin et/ ou protecteurs pour ceux de sexe masculin de tels facteurs pourraient contribuer à l'apparition de la maladie par l'interaction avec les expositions environnementales.

## IV.2. Données cliniques :

### VI.2.1. Signes cliniques

La maladie cœliaque est une pathologie qui se présente sous plusieurs formes : la forme classique, la forme pauci-symptomatique et la forme asymptomatique, dont les symptômes très variés peuvent intéresser plusieurs spécialités médicales.

Les manifestations digestives sont diverses et peuvent être associées. Aucun signe digestif n'est prédictif de la maladie cœliaque même lorsque les symptômes sont associés [124].

Dans la littérature les manifestations digestives décrites dans la maladie cœliaque sont variées et leur fréquence diffère d'une étude à une autre.

Les nouveaux tests sérologiques ont permis de révéler les formes atypiques de la maladie qui représentent la majorité des cas diagnostiqués tandis que la forme classique est devenue minoritaire.

On remarque que les signes en faveur de la MC représentent 71.9% des causes qui font appel à la sérologie, ainsi que les antécédents familiaux de la MC 17.1%, alors que certains malades se présentent par des antécédents personnels 10.9%.

**Tableau IV.4.** Les signes cliniques, études réalisées dans d'autres pays.

	Marrakech 2009 [122]	Fès 2012 [121]	Marrakech 2014 [123]	Constantine 2014 [120]	Alger 2015 [72]	Constantine 2016 [125]	Notre étude
RSP (%)	6.38	_____	41.8	53.8	_____	58.36	22.4
Diarrhée(%)	78.72	95.7	81.2	77.1	21.1	34.37	18.1
DA(%)	76.59	43	16.3	74.3	43.2	12.5	5.6
BA(%)	42.55	13	66.6	5.7	49.8	_____	2.9
Constipation (%)	6.38	8.6	3.6	2.7	8.8	2.77	2.9
PCM(%)	27.65	77.4	74	94.3	86.7	5.55	17.9
ACM(%)	4.25	2.1	1.2	_____	6.6	15.64	2.1

Chez nos patients, les signes digestifs prédominants sont : la diarrhée est le signe le plus représenté 18.1% des patients, les douleurs abdominales sont en deuxième position avec un pourcentage de 5.6 % des cas suivis de la constipation et le ballonnement abdominal 2.9% des cas.

Les signes extra-digestifs, le retard staturo-pondéral constitue le signe clinique majeur dans notre étude réalisée avec un pourcentage de 22.4% des cas, cela peut être attribué au

retard de diagnostic et donc installation tardive du régime ; suivi de la pâleur cutaneo-muqueuse 17.9% des malades, alors que les atteintes cutaneo-muqueuses (aphtose buccale et éruptions cutanées) représentent les signes cliniques les moins remarquables.

Dans la littérature, les retards de diagnostic de la maladie cœliaque se répartissent en 3 types: le retard inhérent aux patients qui correspond au délai entre la constatation des premiers symptômes et la première demande de soins ,le retard inhérent au médecin de première ligne correspondant au délai écoulé entre la 1ère consultation et le diagnostic ou l'orientation du patient vers un centre spécialisé, et le retard de l'hôpital qui tient compte du temps écoulé entre la première consultation à l'hôpital et le diagnostic voire le traitement ; ces deux derniers sont souvent groupés sous le terme de « retard du système ». [121]

L'ordre de fréquence des signes cliniques de nos patients est comparable avec celui des autres études à comparer, en revanche les pourcentages de ces signes sont différentes d'une population à une autre.

On note que le signe clinique présenté majoritairement chez l'adulte est la pâleur cutaneo-muqueuse avec un pourcentage de 37%.

Le signe clinique prédominant chez les enfants est le retard staturo-pondéral (13%) et chez les nourrissons on remarque que la diarrhée est le signe le plus fréquent (45%); ces résultats sont en accord avec la littérature et reflètent parfaitement les formes typiques de la maladie chez les nourrissons et les enfants.

On remarque que :

- Le sexe féminin : la pâleur cutaneo-muqueuse (20%) et la diarrhée (20%).
- Le sexe masculin : le RSP est le signe clinique prédominant (20%) suivi de la diarrhée (15%).

#### IV.2.2. Antécédents familiaux :

On remarque qu'il existe 17.1% de notre échantillon ont des antécédents familiaux, ce résultat est différent d'une étude à une autre.

**Tableau IV.5.** Les antécédents familiaux, comparaison avec d'autres études.

	Fès 2012 [121]	Marrakech 2014 [123]	Alger 2015 [72]	Notre étude
Antécédents familiaux (%)	4.3	4.8	25.2	17.1

### IV.2.3. Antécédents personnels :

**Tableau IV.6.** Les antécédents personnels, comparaison avec d'autres études.

	Marrakech 2009 [122]	Fès 2012 [121]	Constantine 2014 [120]	Alger 2015 [72]	Notre étude
DID (%)	8.51	3.2	8.6	3.8	9.33
Dysthyroïdie (%)	4.25	4.3	5.7	3.8	1.6

La maladie cœliaque est une affection auto-immune, d'autres pathologies auto-immunes peuvent lui être associées, sans que l'on puisse l'expliquer de façon précise [126]. Certains pensent que l'augmentation de la perméabilité intestinale, comme observé dans la maladie cœliaque, et la consommation de produits agro-alimentaires de plus en plus enrichis en additifs alimentaires expliquent l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes en général [127]. Certaines maladies auto-immunes sont plus fréquemment associées à la maladie cœliaque probablement en raison de la même susceptibilité génétique, ce sont la thyroïdite auto-immune, le diabète type 1, la dermatite herpétiforme, l'hépatite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, et moins fréquemment la maladie d'Addison, le syndrome de Sjogren Gougerot, et d'autres [128].

Dans notre série, les maladies dys-immunitaires sont en nombre de 41. Elles se répartissent ainsi : la thyroïdite auto-immune 1.6%, le diabète insulino-dépendant 9.3%. Dans cette même étude, les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les enfants par rapport aux nourrissons et aux adultes, tel que le DID représente 14% et les dysthyroïdies représentent 2% chez les enfants concluant que chez les patients dont le diagnostic de maladie cœliaque a été posé précocement, la barrière intestinale est plus compétente, réduisant ainsi le passage d'antigènes susceptibles de déclencher une maladie auto-immune.

On remarque que le DID représente 8% chez le sexe féminin et représente 13% chez le sexe masculin et les dysthyroïdies représentent 2% chez le sexe féminin et 1% chez le sexe masculin

### IV.3. Donnés sérologiques

Contrairement aux paramètres biochimiques caractérisés par des variations importantes chez un même individu d'un jour à l'autre, les anticorps prennent du temps pour apparaître et pour disparaître offrant donc des arguments solides en termes de diagnostic de la maladie.

Les testes sérologiques ont été réalisés par la technique ELISA qui est une technique très performante et qui donne les résultats fiables pour la recherche des anticorps anti gliadine et anti transglutaminases et par l'IFI pour la recherche de l'anti-endomysium .

#### IV.3.1. Anticorps anti-transglutaminase

Les anticorps anti-transglutaminase sont positifs chez 251 patients de notre série. Les performances du test IgA-tTG2 dans notre étude semblent satisfaisantes, avec une sensibilité de 67%, taux proche à celui décrit dans une série tunisienne [129], mais légèrement au de là de çà d'autres séries (Tableau IV.7.)

**Tableau IV.7.**Sensibilité des IgA-tTGA selon les différentes séries.

	Italie 2003 [130]	Suède 2002 [131]	Espagne 2001 [132]	Tunisie 2004 [129]	Maroc 2014 [123]	Notre étude 2018
<b>Sensibilité</b>	94.8%	96,6%	97,7%	90%	91%	67%

Le facteur âge peut avoir contribué à cette limitation de la sensibilité des IgA-tTG2 dans notre étude. En effet, plus de la moitié des patients de notre série sont des enfants âgés de quelques mois à 15 ans. Or il est bien établi que la fréquence des IgA-tTG2 est fortement réduite chez cette tranche d'âge

la répartition de notre série selon les tranches d'âge donne une sensibilité de 83% chez l'adulte 60% chez l'enfant et 50% chez le nourrisson , elle est de 62% chez les enfants de moins de 2 ans dans l'étude multicentrique de Fabiani et al [133], contre 91,5% pour l'ensemble de la série incluant enfants et adultes.

Selon Laadhar [129], trois facteurs peuvent contribuer à la surestimation de la sensibilité : l'effectif limité de la série, les biais de sélection des malades notamment l'exclusion des déficits en IgA (qui sont habituellement IgA-tTG2 négatifs) du groupe des



malades coeliaques [129], et le choix d'une valeur seuil (cut-off) faible comme le montre l'étude de Miller et al [134].

L'abaissement du cut-off de 6 UI/ml à 4 UI/ml permet d'augmenter significativement la sensibilité qui passe de 91 à 100%, cela au prix d'une perte notable en spécificité qui passe de 100 % à 94,7% [134].

Pour dépister la maladie cœliaque, le dosage de l'anticorps immunoglobuline (IgA) anti-transglutaminase tissulaire est le test de choix. Il faut mesurer le taux sérique d'IgA totale afin d'écartier un déficit sélectif en IgA et d'éviter les faux négatifs.

### IV.3.2. Anticorps anti-endomysium

Les anticorps anti-endomysium, décrits initialement par Chorzelski [135], avaient d'abord été associés à la dermatite herpétiforme.

Dans notre série d'étude, le dosage des anticorps anti-endomysium a été positif chez 186 patients soit 49.3%, et négatif chez les 153 patients, les autres patients (36) sont non signalés

Ce taux très probablement sous estimé en raison de l'exploration par la technique d'immunofluorescence qui est moins performante. Il est donc bas par rapport à celui rapporté par d'autres études incluant à la fois des patients adultes et enfants montrant une sensibilité supérieure à 90% (Tableau IV.8.).

**Tableau IV.8.** Sensibilité des END selon les différentes séries.

	Sfax, Tunisie 2004 [129]	Ottawa, Canada 2005 [136]	Bologne, Italie 2005 [136]	Sousse, Tunisie 2012 [137]	Marrakech, Maroc 2014 [123]	Notre étude 2018
<b>Sensibilité</b>	90%	93%	91,6%	96,1%	80%	49.3%

La recherche des anticorps EMA constitue le paramètre biologique le plus spécifique pour le dépistage de la MC (Tableau IV.8.). Ce marqueur présente également une bonne sensibilité, même s'il semble moins performant chez les enfants de moins de deux ans : dans notre série elle égale 68% chez l'adulte et 45% chez l'enfant .

Deux publications récentes remettraient toutefois en cause la sensibilité de ce test dans certaines circonstances : d'une part en cas d'atrophie villositaire subtotale (stade Marsh III.b), condition dans laquelle seuls 31% des patients présenteraient des anticorps EMA à un taux significatif et d'autre part, dans les formes frustes ou asymptomatiques de la maladie (sensibilité évaluée à 84,7 et 69,6 % respectivement), [138].

D'autre part, très peu d'études rapportent l'intérêt et les performances des anticorps IgG-EMA. Ceux-ci seraient utiles pour dépister les patients présentant un déficit en IgA [139].

### IV.3.3. Anticorps anti-gliadines désamidés

Dans notre série ; Les anticorps anti-gliadine déamidés sont positifs dans 26.5% des cas (99 patients ), un taux faible mais qu'on peut attribuer à l'effectif réduit des patients ayant bénéficié de ce test soit 70.9% des cas sont non signalées .mais si en on mettre en considération que les cas signalés on trouve que sa sensibilité est meilleure quelque soit le sexe (sexe masculin =86.2%, sexe féminin =91.25% )et quelque soit la tranche d'âge (NRS =100% , ENF=90% AD =91%) Ce test de seconde génération montre une sensibilité proches de celles des tTGA (Tableau IV.9. ) et une meilleure sensibilité par rapport aux EMA, 80% selon Kaukinen [140].

**Tableau IV.9.** Comparaison entre la sensibilité et la des tTG2et DPG selon les différentes séries

		Buenos Aires, Argentina 2006 [141]	Malmö, Sweden 2007 [142]	Buenos Aires, Argentina 2007 [142]	Sousse, Tunisie 2012 [137]
<b>Sensibilité</b>	DPG	94,6%	91%	98,3%	97%
	tTGA	96,7%	97%	95%	96,1%

Plusieurs études, dont celle de Rashtak [94], montrent que, pour un diagnostic optimal de la MC, les anticorps dirigés contre IgA-tTG2 et contre la gliadine déamidée devraient être recherchés en parallèle. Cette combinaison présente en effet trois avantages : confirmation des résultats positifs en anticorps IgA-tTG2 par un test spécifique, augmentation du taux de détection, certains patients ne développant pas d'anticorps tTG2, et augmentation de la sensibilité de détection chez les patients déficients en IgA. Les anticorps IgG-tTG2 présentant une plus faible sensibilité [94].

#### IV.3.4. Anticorps anti-gliadine

Dans notre série le taux de positivité des Ac-AGA est de 74.1% et de 62.1% pour ses 2 isotype IgA et IgG respectivement, Malgré la sensibilité importante des anticorps END, le taux de sa positivité est de (49.8%) qui est inférieur à celui des Ac-AGA ( IgA à 74.1 % et IgG à 62.1%) ce qui reflète la sensibilité des techniques immuno-enzymatique par rapport aux techniques immunofluorescence

L'élévation de taux des AGA en présence d'autres maladies associées, ainsi spécificité et sensibilité diminuée, cela peut diminuer son intérêt mais ne l'élimine pas totalement :

- les AGA seuls chez les nourrissons [72] en dehors de toutes atteintes et doivent impliquer un suivi du fait du retard de développement des Ac-tG2 que présentent les enfants. donc il représente l'anticorps majoritaire qu'on a trouvé dans les nourrissons moins de 2 ans de notre série avec ses deux isotypes IgA et IgG (64.15% et 74.19% respectivement)
- les Ac-AGA étant les premiers anticorps à apparaître au cours d'une MC [72], ils peuvent être les seules à détecter chez un patient au début d'installation de la maladie.

#### IV.4. Suivi

La gestion de la maladie cœliaque confirmée est le régime sans gluten pendant toute la vie. Tandis que ceci semble comme un traitement simple, il est souvent difficile que les patients se conforment à cette restriction diététique. Son application est contraignante et constitue un véritable défi pour les malades ainsi que pour les parents, diététiciens et médecins qui les suivent.

L'objectif du régime sans gluten chez le cœliaque adulte est double :

- ✓ Corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie,
- ✓ Diminuer le risque de complications néoplasiques à long terme, complications bien particulières au cœliaque adulte et non observées chez l'enfant ou l'adolescent.

L'évolution de la maladie cœliaque sous régime sans gluten strictement suivi et régulièrement vérifié est bonne, la réponse clinique précédant la correction des anomalies biologiques et histologiques.

L'appréciation du suivi du régime sans gluten repose sur les données de l'interrogatoire diététique, sur l'évolution des signes cliniques et des carences biologiques, sur le profil cinétique des anticorps, et sur des critères histopathologiques [143].

Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'évolution des titres de ces Ac et celle des lésions de la muqueuse intestinale. Ces titres sont indétectables au bout de 6 à 12 mois

d'un régime bien suivi. Ils peuvent néanmoins rester jusqu'à 31 mois lorsque les titres initiaux sont très élevés [144].

Nous avons noté 17 cas de patients résistants au régime ces patients de prédominance féminine (10 femmes et 7 hommes) avec les extrêmes d'âge entre 5 mois et 46 ans. La durée du régime (la durée entre 2 prélèvements) varie entre 3 mois et 4 ans et 2 mois.

La majorité des patients présentaient les mêmes anticorps trouvés dans leur première sérologie, certains développaient des Ac-tTG2 qui n'existaient pas avant, tandis que certains ont développé des Ac-AGA qui n'existaient pas dans leur première sérologie témoignant un diagnostic précoce de la maladie

On a également douze (12) cas qui ont bien suivi leur régime avec soit rechute ou disparition de tous les anticorps. donc il s'agit d'un indice de bonne observance de RSG

Dans la série de DICKEY W et al ont rapporté que parmi 32 patients atteints de la MC l'Ac-END s'est normalisé dans 27 cas soit (84%).

Tursi et al [145] ont indiqué que parmi les 17 patients avec AV persistante une année après le diagnostic, seulement 01 patient (6%) était Ac-tTG positif et 3 patients (18%) Ac-END positif [146].

# Conclusion

## Conclusion :

La maladie cœliaque est à concevoir comme un état de réponse immune exagérée aux protéines du gluten chez un sujet génétiquement prédisposé.

Parmi les maladies auto-immunes, la maladie cœliaque est celle pour laquelle les molécules HLA impliquées sont le mieux connues et pour laquelle les individus à risque sont les plus clairement délimités.

Cela fait de cette pathologie un modèle privilégié pour étudier les facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans le développement des maladies auto-immunes, ainsi que les liens entre inflammation et cancer.

Dans la littérature internationale, les études portant sur le profil de la maladie cœliaque de l'adulte sont peu nombreuses. Les résultats d'études cliniques ou paracliniques ponctuelles éparses aussi bien Algériennes qu'internationales et traitant d'aspects particuliers de l'affection sont rapportés

Beaucoup de nos résultats confirment ceux de la littérature ; de plus notre étude a établi des liens significatifs entre différents paramètres, liens très utiles pour une meilleure connaissance de la MC de l'adulte.

S'agissant d'un échantillon représentatif de la population algérienne, cette étude en plus de sa contribution à améliorer le diagnostic par une meilleure connaissance de cette affection et à une prise en charge précoce, elle ouvre également la voie à de nombreux axes de recherche sur les plans du diagnostic (clinique, biologique, sérologique, endoscopique et histologique) et de l'évaluation sous RSG

On a confirmé que MC peut se déclencher à n'importe quel moment de la vie L'âge moyen de notre population au moment du diagnostic est de 18 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 75 ans et un pic de fréquence à l'âge de 4 ans avec une prédominance féminine avec sexe ratio de 2.125 .

Elle représente un réel modèle d'iceberg, caractérisé par un grand polymorphisme clinique, des formes frustes, silencieuses ou extradigestives, ce qui rend son diagnostic, parfois difficile.

Actuellement, le dépistage doit être ciblé et porter sur des groupes à risque. Si le diagnostic définitif repose toujours sur la mise en évidence de lésions histologiques caractéristiques, les marqueurs sérologiques qui constituent la première étape du diagnostic, sont particulièrement utiles en cas de suspicion de MC devant des formes frustes ou atypiques l'avènement du test IgA-tTG2, permet de cibler au mieux les indications de la biopsie.

Nos résultats montrent que les formes classiques de la MC demeurent les mieux reconnues, d'où l'intérêt de sensibiliser le corps médical dans son ensemble aux différentes formes, dominées par l'atypie et la disparité des symptômes, faisant courir aux patients le risque de complications parfois sévères.

L'avoine fait partie des aliments de choix pour les patients coeliaques sous RSG

Les résultats de notre étude confirment la très bonne sensibilité des IgA-tTG2 pour le diagnostic de la MC. Ce test est performant pour le diagnostic biologique de la MC et pour le dépistage de masse. Toutefois et pour bien cibler l'indication de la biopsie intestinale, il y a lieu de tenir compte de l'existence de quelques cas de résultats faussement, négatifs surtout chez les malades ayant un déficit en IgA.

Les nouveaux tests Ac DPG, qui présentent une meilleure spécificité et une bonne concordance avec les Ac tTG2 offrent de nouvelles perspectives dans le diagnostic de la MC.

Ces tests doivent cependant être confrontés aux données cliniques et histologiques afin d'optimiser leur usage et leur interprétation.

La prise en charge repose, non seulement sur l'éviction du gluten de l'alimentation, sans omettre de corriger les différentes carences nutritionnelles, mais aussi d'un suivi très rapproché des familles ayant un malade coeliaque, tout en leur offrant un soutien psychologique

En tant que pharmacien et premier interlocuteur des patients atteints de troubles a priori bénins, nous devons disposer de quelques notions de cette maladie recrudescente. Nous devons diriger les patients vers des spécialistes lorsque les signes digestifs, l'asthénie ou les autres maux deviennent chroniques et récurrents. La maladie cœliaque est plus fréquente que nous ne le croyons. Si nous ne sommes pas attentifs, et en raison du caractère banal de symptômes, nous pouvons passer à côté du diagnostic. Cependant, il n'appartient pas au pharmacien de préconiser d'emblée un régime sans gluten qui ne doit pas être débute avant avis médical sous peine de fausser le diagnostic. En revanche, le pharmacien, en collaboration avec le médecin, doit adapter le traitement du malade afin qu'il ne consomme pas du gluten contenu dans les excipients des médicaments.

### **Perspectives**

- Évaluer le devenir et l'évolution des paramètres cliniques et paracliniques des patients sous RSG à plus long terme.
- Évaluer la prévalence de la MCA dans une population à risque.
- Promouvoir le diagnostic précoce de l'affection par des méthodes diagnostiques plus simples notamment les tests de dépistage sérologique rapides.

- Développer une stratégie de dépistage, de diagnostic et de prise en charge en évaluant ses résultats.
- Coordonner la prise en charge thérapeutique avec des diététiciens spécialisés afin d'établir l'éducation thérapeutique et améliorer l'observance au RSG.



## Références bibliographiques

- [1] S. Gee, "On the coeliac affliction," *St Barth. Hosp. Rep.*, vol. 24, pp. 17–20, 1888.
- [2] M. Asano, M. Toda, N. Sakaguchi, and S. Sakaguchi, "Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation.," *J. Exp. Med.*, vol. 184, no. 2, pp. 387–396, 1996.
- [3] T. Kamisawa *et al.*, "A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease," *J. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 10, pp. 982–984, 2003.
- [4] M. Neufeld, N. K. Maclaren, and R. M. Blizzard, "Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 60, no. 5, pp. 355–362, 1981.
- [5] H. Ueda *et al.*, "Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease," *Nature*, vol. 423, no. 6939, p. 506, 2003.
- [6] A. BOUSQUET, "LA MALADIE COELIAQUE, DU DIAGNOSTIC A SA PRISE EN CHARGE: UN NOUVEL ESPOIR THERAPEUTIQUE?," UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER, 2015.
- [7] C. Battu, "L'accompagnement nutritionnel d'un patient souffrant d'une maladie cœliaque," pp. 55–58, 2017.
- [8] S. Husby *et al.*, "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 54, no. 1, pp. 136–160, 2012.
- [9] P. H. R. Green, A. T. Fleischauer, G. Bhagat, R. Goyal, B. Jabri, and A. I. Neugut, "Risk of malignancy in patients with celiac disease," *Am. J. Med.*, vol. 115, no. 3, pp. 191–195, 2003.
- [10] W. F. Paveley, "From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease.," *BMJ Br. Med. J.*, vol. 297, no. 6664, p. 1646, 1988.
- [11] W. K. Dicke, H. A. Weijers, and J. H. v D. KAMER, "Coeliac Disease The Presence in Wheat of a Factor Having a Deleterious Effect in Cases of Coeliac Disease," *Acta Paediatr.*, vol. 42, no. 1, pp. 34–42, 1953.
- [12] M. N. Marsh, "Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')," *Gastroenterology*, vol. 102, no. 1, pp. 330–354, 1992.
- [13] J. Cosnes *et al.*, "Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, no. 7, pp. 753–758, 2008.
- [14] C. Catassi, S. Gatti, and A. Fasano, "The new epidemiology of celiac disease," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 59, pp. S7–S9, 2014.
- [15] I. Richard, "par Président :," 2007.
- [16] N. Cerf-Bensussan and B. Jabri, "La maladie cœliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire," *médecine/sciences*, vol. 17, no. 11, pp. 1129–1138, 2001.
- [17] P. H. R. Green and B. Jabri, "Coeliac disease," *Lancet*, vol. 362, no. 9381, pp. 383–391, 2003.
- [18] M. Rewers, "Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 4, pp. S47–S51, 2005.
- [19] H. B. Cook, M. J. Burt, J. A. Collett, M. R. Whitehead, C. M. Frampton, and B. A. Chapman, "Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 15, no. 9, pp. 1032–1036, 2000.
- [20] K. Barada, A. Bitar, M. A.-R. Mokadem, J. G. Hashash, and P. Green, "Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden?," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 16, no. 12, p. 1449, 2010.
- [21] F. Bdioui, N. Sakly, M. Hassine, and H. Saffar, "Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors," 2006.
- [22] G. Boudraa, W. Hachelaf, M. Benbouabdellah, M. Belkadi, F. Z. Benmansour, and M. Touhami, "Prevalence of coeliac disease in diabetic children and their first-degree relatives in West Algeria: screening with serological markers," *Acta Paediatr.*, vol. 85, pp. 58–60, 1996.

- [23] T. Lamireau and H. Clouzeau, "Epidemiology of celiac disease," vol. 61, pp. 2011–2014, 2013.
- [24] C. Catassi, M. Doloretta Macis, I. Rättsch, S. De Virgiliis, and F. Cucca, "The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence," *Tissue Antigens*, vol. 58, no. 6, pp. 402–406, 2001.
- [25] M. Bhattacharya, A. P. Dubey, and N. B. Mathur, "Prevalence of celiac disease in north Indian children," *Indian Pediatr.*, vol. 46, no. 5, p. 415, 2009.
- [26] P. Brar, A. R. Lee, S. K. Lewis, G. Bhagat, and P. H. R. Green, "Celiac disease in African-Americans," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 51, no. 5, pp. 1012–1015, 2006.
- [27] G. Gasbarrini, R. Ciccocioppo, I. De Vitis, and G. R. Corazza, "Coeliac disease in the elderly," *Gerontology*, vol. 47, no. 6, pp. 306–310, 2001.
- [28] U. Volta, G. Caio, V. Stanghellini, and R. De Giorgio, "The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center," *BMC Gastroenterol.*, vol. 14, no. 1, p. 194, 2014.
- [29] R. Dixit, B. Lebwohl, J. F. Ludvigsson, S. K. Lewis, N. Rizkalla-Reilly, and P. H. R. Green, "Celiac disease is diagnosed less frequently in young adult males," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 59, no. 7, pp. 1509–1512, 2014.
- [30] R. M. Pinkhasov *et al.*, "Are men shortchanged on health? Perspective on health care utilization and health risk behavior in men and women in the United States," *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 64, no. 4, pp. 475–487, 2010.
- [31] F. Megiorni *et al.*, "HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 4, p. 997, 2008.
- [32] B. Meresse, G. Malamut, C. Cellier, and N. Cerf-Bensussan, "La maladie cœliaque: un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T," *Hépatogastro Oncol. Dig.*, vol. 13, no. 3, pp. 223–235, 2006.
- [33] A. Bouziane, *La maladie coeliaque*. 2017.
- [34] M. D. García-Molina, J. García-Olmo, and F. Barro, "Effective identification of low-gliadin wheat lines by near infrared spectroscopy (NIRS): Implications for the development and analysis of foodstuffs suitable for celiac patients," *PLoS One*, vol. 11, no. 3, p. e0152292, 2016.
- [35] F. Bao, P. H. R. Green, and G. Bhagat, "An update on celiac disease histopathology and the road ahead," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 136, no. 7, pp. 735–745, 2012.
- [36] L. Charbonnier *et al.*, "Toxicité comparée de différentes céréales pour les sujets intolérants au gluten," *Reprod. Nutr. Développement*, vol. 20, no. 4B, pp. 1369–1377, 1980.
- [37] A. Real *et al.*, "Molecular and immunological characterization of gluten proteins isolated from oat cultivars that differ in toxicity for celiac disease," *PLoS One*, vol. 7, no. 12, p. e48365, 2012.
- [38] E. Richman, "The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease," *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 71, no. 4, pp. 534–537, 2012.
- [39] L. C. Stene *et al.*, "Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, no. 10, p. 2333, 2006.
- [40] G. Zanoni *et al.*, "In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes," *PLoS Med.*, vol. 3, no. 9, p. e358, 2006.
- [41] A. Ivarsson *et al.*, "Epidemic of coeliac disease in Swedish children," *Acta Paediatr.*, vol. 89, no. 2, pp. 165–171, 2000.
- [42] J. M. Norris *et al.*, "Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease," *Jama*, vol. 293, no. 19, pp. 2343–2351, 2005.
- [43] A. K. Akobeng, A. V. Ramanan, I. Buchan, and R. F. Heller, "Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies," *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, no. 1, pp. 39–43, 2006.
- [44] R. Di Niro *et al.*, "High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions," *Nat. Med.*, vol.

- 18, no. 3, p. 441, 2012.
- [45] S. Caja *et al.*, "Inhibition of transglutaminase 2 enzymatic activity ameliorates the anti-angiogenic effects of coeliac disease autoantibodies," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 4, pp. 421–427, 2010.
- [46] L. Pisapia *et al.*, "HLA-DQ2. 5 genes associated with celiac disease risk are preferentially expressed with respect to non-predisposing HLA genes: Implication for anti-gluten T cell response," *J. Autoimmun.*, vol. 70, pp. 63–72, 2016.
- [47] F. F. Gonzalez-Galarza, S. Christmas, D. Middleton, and A. R. Jones, "Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations," *Nucleic Acids Res.*, vol. 39, no. suppl\_1, pp. D913–D919, 2010.
- [48] I. Polanco *et al.*, "Gluten sensitive enteropathy in Spain: genetic and environmental factors," in *The genetics of coeliac disease*, Springer, 1981, pp. 211–234.
- [49] M. Araya, A. Oyarzun, Y. Lucero, N. Espinosa, and F. Pérez-Bravo, "DQ2, DQ7 and DQ8 distribution and clinical manifestations in celiac cases and their first-degree relatives," *Nutrients*, vol. 7, no. 6, pp. 4955–4965, 2015.
- [50] W. Vader *et al.*, "The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, no. 21, pp. 12390–12395, 2003.
- [51] K. Karell *et al.*, "HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\* 05-DQB1\* 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease," *Hum. Immunol.*, vol. 64, no. 4, pp. 469–477, 2003.
- [52] M. M. Pietzak, T. C. Schofield, M. J. McGinniss, and R. M. Nakamura, "Stratifying risk for celiac disease in a large at-risk United States population by using HLA alleles," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 7, no. 9, pp. 966–971, 2009.
- [53] N. Gujral, H. J. Freeman, and A. B. R. Thomson, "Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 18, no. 42, p. 6036, 2012.
- [54] C.-Y. Kim, H. Quarsten, E. Bergseng, C. Khosla, and L. M. Sollid, "Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, no. 12, pp. 4175–4179, 2004.
- [55] Ø. Molberg, K. Kett, H. Scott, E. Thorsby, L. M. Sollid, and K. E. A. Lundin, "Gliadin specific, HLA DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls," *Scand. J. Immunol.*, vol. 46, no. 3, pp. 103–109, 1997.
- [56] H. Clouzeau-Girard *et al.*, "HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory?," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 52, no. 6, pp. 729–733, 2011.
- [57] G. Corrao *et al.*, "Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study," *Lancet*, vol. 358, no. 9279, pp. 356–361, 2001.
- [58] B. Meresse, G. Malamut, and N. Cerf-Bensussan, "Celiac disease: an immunological jigsaw," *Immunity*, vol. 36, no. 6, pp. 907–919, 2012.
- [59] A. Ferguson and D. Murray, "Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human jejunum," *Gut*, vol. 12, no. 12, pp. 988–994, 1971.
- [60] T. Kutlu, N. Brousse, C. Rambaud, F. Le Deist, J. Schmitz, and N. Cerf-Bensussan, "Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet," *Gut*, vol. 34, no. 2, pp. 208–214, 1993.
- [61] M. Bigare, "La maladie cœliaque de l'adulte : pourquoi et quand la d' epister? Une revue de la littérature," UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES, 2016.
- [62] E. Cacciari *et al.*, "What will be the adult height of coeliac patients?," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 150, no. 6, pp. 407–409, 1991.
- [63] J. F. Ludvigsson, K. Michaëlsson, A. Ekbom, and S. M. Montgomery, "Coeliac disease and the risk of

- fractures—a general population-based cohort study,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 25, no. 3, pp. 273–285, 2007.
- [64] B. Lebowitz, J. F. Ludvigsson, and P. H. R. Green, “State of the Art Review: Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity,” *BMJ*, vol. 351, 2015.
- [65] H. Tilg, R. Koch, and A. R. Moschen, “Proinflammatory wheat attacks on the intestine: alpha-amylase trypsin inhibitors as new players,” *Gastroenterology*, vol. 144, no. 7, pp. 1561–1563, 2013.
- [66] G. Malamut and C. Cellier, “Complications of coeliac disease,” *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 29, no. 3, pp. 451–458, 2015.
- [67] A. A. Sultan, C. J. Crooks, T. Card, L. J. Tata, K. M. Fleming, and J. West, “Causes of death in people with coeliac disease in England compared with the general population: a competing risk analysis,” *Gut*, p. gutjnl-2014, 2014.
- [68] G. Malamut and C. Cellier, “Maladie cœliaque: dépistage de masse ou diagnostic dans des populations ciblées?,” 2004.
- [69] M. Ben Hariz *et al.*, “Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, no. 8, pp. 687–694, 2007.
- [70] L. GARGOURI, N. KOLSI, B. MAALEJ, M. WELI, and A. MAHFOUDH, “MALADIE CŒLIAQUE CHEZ L’ENFANT CELIAC DISEASE IN CHILDREN,” *J. l’Information Médicale Sfax*, p. 20, 2017.
- [71] E. Lauret and L. Rodrigo, “Celiac disease and autoimmune-associated conditions,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, 2013.
- [72] A. F. Boutaleb, “MALADIE COELIAQUE DE L’ADULTE FORMES ATYPIQUES ET EXTRA-INTESTINALES,” UNIVERSITE D’ALGER BENYOUCEF BENKHEDDA, 2015.
- [73] A. Rubio-Tapia, I. D. Hill, C. P. Kelly, A. H. Calderwood, and J. A. Murray, “ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 5, p. 656, 2013.
- [74] V. Villanacci, “The histological classification of biopsy in celiac disease: Time for a change?,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 47, no. 1, pp. 2–3, 2015.
- [75] V. Villanacci, P. Ceppa, E. Tavani, C. Vindigni, and U. Volta, “Coeliac disease: the histology report,” *Dig. Liver Dis.*, vol. 43, pp. S385–S395, 2011.
- [76] T. T. Järvinen *et al.*, “Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 39, no. 5, pp. 428–433, 2004.
- [77] M. M. Walker *et al.*, “Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study,” *Gastroenterology*, vol. 139, no. 1, pp. 112–119, 2010.
- [78] G. Oberhuber, G. Granditsch, and H. Vogelsang, “The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, no. 10, pp. 1185–1194, 1999.
- [79] G. R. Corazza and V. Villanacci, “Coeliac disease,” *J. Clin. Pathol.*, vol. 58, no. 6, pp. 573–574, 2005.
- [80] M. N. Marsh and P. T. Crowe, “5 Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity,” *Baillieres. Clin. Gastroenterol.*, vol. 9, no. 2, pp. 273–293, 1995.
- [81] T. R. Bhatti, M. Jatla, R. Verma, P. Bierly, P. A. Russo, and E. D. Ruchelli, “Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease,” *Pediatr. Dev. Pathol.*, vol. 14, no. 4, pp. 280–283, 2011.
- [82] J. Bohr, A. Wickbom, A. Hegedus, N. Nyhlin, E. H. Hörnquist, and C. Tysk, “Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives,” *Clin. Exp. Gastroenterol.*, vol. 7, p. 273, 2014.
- [83] G. E. M. Reeves *et al.*, “Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study,” *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 18, no. 5, pp. 493–501, 2006.
- [84] M. F. Kagnoff, “Overview and pathogenesis of celiac disease,” *Gastroenterology*, vol. 128, no. 4, pp. S10–S18, 2005.
- [85] H. Skovbjerg, C. Koch, D. Anthonsen, and H. Sjöström, “Deamidation and cross-linking of gliadin peptides by transglutaminases and the relation to celiac disease,” *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Basis Dis.*, vol. 1690, no. 3, pp. 220–230, 2004.

- [86] I. D. Hill, "What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 4, pp. S25–S32, 2005.
- [87] R. Troncone *et al.*, "IgA antibodies to tissue transglutaminase: an effective diagnostic test for celiac disease," *J. Pediatr.*, vol. 134, no. 2, pp. 166–171, 1999.
- [88] D. A. Leffler and D. Schuppan, "Update on serologic testing in celiac disease," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 105, no. 12, p. 2520, 2010.
- [89] A. Sapone *et al.*, "Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification," *BMC Med.*, vol. 10, no. 1, p. 13, 2012.
- [90] P. D. Mooney, S. H. Wong, A. J. Johnston, M. Kurien, A. Avgerinos, and D. S. Sanders, "Increased detection of celiac disease with measurement of deamidated gliadin peptide antibody before endoscopy," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 7, pp. 1278–1284, 2015.
- [91] R. A. McPherson, "Commentary: advances in the laboratory diagnosis of celiac disease," *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 15, no. 3, pp. 105–107, 2001.
- [92] E. M. Tkoub, "Maladie coéliqua de l'adulte Adult celiac disease," *Rev. française d'allergologie d'immunologie Clin.*, vol. 48, pp. S27–S31, 2008.
- [93] A. C. Schyum and J. J. Rumessen, "Serological testing for celiac disease in adults," *United Eur. Gastroenterol. J.*, vol. 1, no. 5, pp. 319–325, 2013.
- [94] S. Rashtak, M. W. Ettore, H. A. Homburger, and J. A. Murray, "Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 6, pp. 805–813, 2008.
- [95] A. Rahmati *et al.*, "Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic marsh grading," *Middle East J. Dig. Dis.*, vol. 6, no. 3, p. 131, 2014.
- [96] M. DeGaetani *et al.*, "Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 5, p. 647, 2013.
- [97] D. TAGZOUT, "PROFIL DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE," Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, 2017.
- [98] I. R. Korponay-Szabó *et al.*, "Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study," *Bmj*, vol. 335, no. 7632, pp. 1244–1247, 2007.
- [99] T. Raivio *et al.*, "Comparison of a novel whole blood transglutaminase-based ELISA with a whole blood rapid antibody test and established conventional serological celiac disease assays," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 47, no. 5, pp. 562–567, 2008.
- [100] M. Bonamico, M. Ferri, R. Nenna, A. Verrienti, U. Di Mario, and C. Tiberti, "Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening," *J. Pediatr.*, vol. 144, no. 5, pp. 632–636, 2004.
- [101] G. Boudraa *et al.*, "SFP-P013–Epidémiologie–Evolution de l'incidence de la maladie coéliqua chez l'enfant de l'ouest algérien (1975-2007)," *Arch. Pediatr.*, vol. 15, no. 5, p. 949, 2008.
- [102] H. Ascher, "Paediatric aspects of coeliac disease: old challenges and new ones..." Elsevier, 2002.
- [103] S. EL Yaouti, "La Maladie coéliqua chez l'enfant (à propos de 266 cas)," Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès, 2010.
- [104] A.-L. WEBER, "LA MALADIE COELIAQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENT," UNIVERSITE DE LORRAINE, 2012.
- [105] F. Bao and G. Bhagat, "Histopathology of celiac disease," *Gastrointest. Endosc. Clin.*, vol. 22, no. 4, pp. 679–694, 2012.
- [106] S. Pantaleoni *et al.*, "Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet," *Sci. World J.*, vol. 2014, 2014.
- [107] F. J. Moscoso and R. P. Quera, "Update on celiac disease," *Rev. Med. Chil.*, vol. 144, no. 2, pp. 211–221, 2016.

- [108] J. F. Ludvigsson *et al.*, "Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology," *Gut*, p. gutjnl-2013, 2014.
- [109] L. Elli *et al.*, "Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, no. 23, p. 7110, 2015.
- [110] T. Reunala, T. T. Salmi, and K. Hervonen, "Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 95, no. 8, pp. 917–922, 2015.
- [111] Y. Han, W. Chen, P. Li, and J. Ye, "Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: a meta-analysis," *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, no. 38, 2015.
- [112] M. Rashid and J. Lee, "Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians," *Can. Fam. Physician*, vol. 62, no. 1, pp. 38–43, 2016.
- [113] G. Juckett and R. Trivedi, "Evaluation of chronic diarrhea," *Am. Fam. Physician*, vol. 84, no. 10, 2011.
- [114] N. P.-M. De Serre, V. Verkarre, C. Cellier, N. Cerf-Bensussan, J. Schmitz, and N. Brousse, "Diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire," *Gastroenterol Clin Biol*, vol. 24, pp. 436–446, 2000.
- [115] N. Cerf-Bensussan, C. Cellier, M. Heyman, N. Brousse, and J. Schmitz, "Coeliac disease: an update on facts and questions based on the 10th International Symposium on Coeliac Disease," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 37, no. 4, pp. 412–421, 2003.
- [116] A. Rubio-Tapia and J. A. Murray, "Classification and management of refractory coeliac disease," *Gut*, vol. 59, no. 4, pp. 547–557, 2010.
- [117] K. Rostami *et al.*, "High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 34, no. 3, pp. 276–279, 1999.
- [118] T. Matysiak-Budnik *et al.*, "Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet," *Gut*, 2007.
- [119] C. Cellier, C. Flobert, C. Cormier, C. Roux, and J. Schmitz, "Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease," *Lancet*, vol. 355, no. 9206, p. 806, 2000.
- [120] N. BELLIR, A. BENSALD, M. N. BELLIR, and L. Rouabah, "Etude de l'effet du régime sans gluten sur différents paramètres dans la maladie cœliaque de l'adulte.(À propos de 35 cas) A study of the effect of gluten-free diet on various parameters in adult celiac disease.:(Report of 35 cases)," 2014.
- [121] A. KERFAL, "PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE A L'HOPITAL MOHAMED V DE MEKNES (Apropos de 93 cas)," UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH, 2012.
- [122] M. ABOUELARAI, "LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE A PROPOS DE 47 CAS," UNIVERSITE CADI AYYAD MARRAKECH, 2009.
- [123] Z. AIT OUZDI, "Profil immuno-sérologique de la maladie coeliaque Expérience du CHU de Marrakech," UNIVERSITE CADI AYYAD, MARRAKECH, 2014.
- [124] M. R. Nejad<sup>1</sup>, K. Rostami, M. A. Pourhoseingholi<sup>1</sup>, and E. N. Mojarad, "Atypical presentation is dominant and typical for coeliac," *J Gastrointestin Liver Dis*, vol. 18, no. 3, pp. 285–291, 2009.
- [125] R. KHETABI and A. BOUKHOBZA, "Etude clinique et sérologique de la maladie cœliaque (MC)," Université des Frères Mentouri Constantine, 2016.
- [126] J. M. Denham and I. D. Hill, "Celiac disease and autoimmunity: review and controversies," *Curr. Allergy Asthma Rep.*, vol. 13, no. 4, pp. 347–353, 2013.
- [127] A. Lerner and T. Matthias, "Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease," *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, no. 6, pp. 479–489, 2015.
- [128] O. I. Saadah, M. Zacharin, A. O'callaghan, M. R. Oliver, and A. G. Catto-Smith, "Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease," *Arch. Dis. Child.*, vol. 89, no. 9, pp. 871–876, 2004.

- [129] L. Laadhar *et al.*, "Dosage des anticorps anti-transglutaminase dans le diagnostic de la maladie coéliquaie de l'enfant: résultats d'une étude prospective sur cinq ans," in *Annales de Biologie Clinique*, 2004, vol. 62, no. 4, pp. 431–436.
- [130] E. Tonutti *et al.*, "The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French–Italian multicentre study," *J. Clin. Pathol.*, vol. 56, no. 5, pp. 389–393, 2003.
- [131] A. Bürgin-Wolff, I. Dahlbom, F. Hadziselimovic, and C. J. Petersson, "Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 37, no. 6, pp. 685–691, 2002.
- [132] F. Leon *et al.*, "Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 36, no. 8, pp. 849–853, 2001.
- [133] E. Fabiani and C. Catassi, "The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 6, pp. 659–665, 2001.
- [134] A. Miller, W. Paspaliaris, P. R. Elliott, and A. d'Apice, "Anti-transglutaminase antibodies and coeliac disease," *Aust. N. Z. J. Med.*, vol. 29, no. 2, pp. 239–242, 1999.
- [135] T. P. Chorzelski, S. Jablonska, M. Chadzynska, E. Madejowska, and J. Sulej, "IgA Endomysium Antibody in Children with Dermatitis Herpetiformis Treated with Gluten-free Diet," *Pediatr. Dermatol.*, vol. 3, no. 4, pp. 291–294, 1986.
- [136] A. Rostom *et al.*, "The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 4, pp. S38–S46, 2005.
- [137] W. Sakly, A. Mankaï, A. Ghdes, A. Achour, Y. Thabet, and I. Ghedira, "Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 36, no. 6, pp. 598–603, 2012.
- [138] A. Tursi, G. Brandimarte, G. Giorgetti, A. Gigliobianco, D. Lombardi, and G. Gasbarrini, "Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 96, no. 5, p. 1507, 2001.
- [139] C. ANDRE, "Anticorps anti-transglutaminase tissulaire," *Spectra Biol.*, vol. 20, no. 115, pp. 39–43, 2001.
- [140] K. Kaukinen, P. Collin, K. Laurila, T. Kaartinen, J. Partanen, and M. Mäki, "Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 42, no. 12, pp. 1428–1433, 2007.
- [141] E. Sugai *et al.*, "Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 9, pp. 1112–1117, 2006.
- [142] D. Agardh, "Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease," *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 11, pp. 1276–1281, 2007.
- [143] C. Nardin, "Maladie coéliquaie : mieux comprendre pour mieux prendre en charge ( prévention et traitement ) To cite this version : HAL Id : dumas-01478400 Maladie coéliquaie : Mieux comprendre pour mieux prendre en charge ( Prévention et traitement )," 2017.
- [144] H. LOUZIM, "Profil sérologique de la maladie coéliquaie: Intérêt des marqueurs sérologiques dans le dépistage, diagnostic et suivi de la maladie," UNIVERSITE ABOU BEKR BEL KAÏD, TLEMCEM, 2013.
- [145] A. Tursi, G. Brandimarte, and G. M. Giorgetti, "Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 37, no. 5, pp. 387–391, 2003.
- [146] W. Lo, K. Sano, B. Lebwohl, B. Diamond, and P. H. R. Green, "Changing presentation of adult celiac disease," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 48, no. 2, pp. 395–398, 2003.

**Résumé :**

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

**L'objectif de notre travail** est d'évaluer le profil de la MC de l'adulte. Patients et méthodes Nous avons réalisé une étude descriptive et prospective, portant sur une cohorte de 375 patients présentant une MC confirmée.

**Résultats :** Une nette prédominance féminine est notée avec un sexe ratio de 2.125 de nos patients .L'âge moyen au diagnostic est de 18 ans et les âges extrêmes allant de 6 mois à 75 ans et un pic de fréquence à l'âge de 4ans. L'étude des signes cliniques révèle la notion de retard staturo-pondéral 22.4%, de la diarrhée 18.1%, douleurs abdominales 5.6%, ballonnement abdominale 2.9%, constipation 2.9%, pâleur cutaneo-muqueuse 17.9% et des atteintes cutaneo-muqueuses 2.1%. Des formes familiales de MC sont notées dans 17.1% des cas, des pathologies auto-immunes : DID et dysthyroïdies 9.33% et 1.6% respectivement. Concernant la positivité des auto-anticorps sériques on a trouvé : anti endomysium IgA 49.3% ,anti Tgt IgA 67%,anti Tgt IgG 37.6% ,anti gliadine IgA 74.1%, anti gliadine IGg 62.1% et anti DGP 26.4% .On a remarqué une corrélation entre la présence de certains signes cliniques et la séropositivité de certains auto-anticorps.

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

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

**Summary:**

**Introduction:** Celiac disease is a gluten-induced autoimmune enteropathy in genetically predisposed individuals. It is classically translated by a table of malabsorption related to a total or partial villous atrophy of the small intestine. This enteropathy is regressive under gluten-free diet

**The goal of our work** is to assess the profile of adult. Patients and methods we carried out a descriptive and prospective study, involving a cohort of 375 patients with confirmed celiac disease.

**Results:** A clear female predominance is noted with a sex ratio of 2,125 of our patients. The average age at diagnosis are 18 years and the extreme ages ranging from 6 months to 75 years and a peak frequency at the age of 4 years. The study of clinical signs reveals the notion of weight-loss retardation 22.4%, diarrhea 18.1%, abdominal pain 5.6%, abdominal bloating 2



.9%, constipation 2.9%, coetaneous mucous pallor 17.9% and coetaneous and mucosal involvement 2.1%. Familial forms of MC are noted in 17.1% of cases, autoimmune diseases: insulin-dependent diabetes and dysthyroidies 9.33% and 1.6% respectively. Regarding the positivity of the serum auto-antibodies, 49.3% anti-IgA endomysium, anti-tTg IgA 67%, anti-Tgt Ig 37%, anti-gliadin IgA 74.1%, anti-gliadin IgG 62.1% and 26.4% anti-DGP were found a correlation between the presence of certain clinical signs and the seropositivity of certain auto-antibodies

**Conclusion:** Our study confirms the very wide range and range of clinical manifestations and the high frequency of atypical forms of adult CD. It also emphasizes the importance of targeted screening on the one hand for certain clinical and / or biological manifestations, on the other hand in the family of celiac. A diagnosis is early management helps prevent complications and improve the prognosis of the condition.

**Key words:** Celiac disease, atypical form, infertility, anemia, autoimmune disease, thrombosis, cancer, familial forms, anti-transglutaminase antibodies, duodenal biopsy, gluten-free diet, targeted screening.

### المخلص

**المقدمة:** مرض الزلافي هو اعتلال معوي ذاتي المناعة يسببه الغلوتين في الأفراد المعرضين وراثيا. يتم ترجمتها بشكل كلاسيكي بواسطة جدول سوء امتصاص مرتبط بضمور زغابي كلي أو جزئي للأمعاء الدقيقة. هذا اعتلال المعوي هو تنازلي تحت نظام غذائي خال من الغلوتين.

الهدف من عملنا هو تقييم ملف تعريف المرضى الكبار والطرق لقد أجرينا دراسة وصفية ومحتملة، شملت مجموعة من 375 مريض مع تأكيد.

**النتائج:** لوحظ وجود هيمنة الإناث واضحة مع نسبة الجنس من 2،125 من مرضانا. المتوسط العمر عند التشخيص هو 18 سنة وتتراوح أعمارهم القصوى من 6 أشهر إلى 75 سنة وتواتر الذروة في سن 4 سنوات. دراسة العلامات السريرية تكشف عن مفهوم التخلف في الوزن 22.4%، الإسهال 18.1%، ألم البطن 5.6%، انتفاخ البطن 2.9%، الإمساك 2.9%، شحوب المخاطية القشرية 17.9% والأعراض الجلدية المخاطية 2.1%. لوحظت الأشكال العائلية في 17.1%، وأمراض المناعة الذاتية داء السكري ونقص الغدة الدرقية 67%. فيما يتعلق بإيجابية الأجسام المضادة في المصل، تم العثور على 49.3% أجسام مضادة ضد الاندوميديوم و 67% ضد الترونسغلوتاميناز من نوع (ا). 37% من نوع (ج). 74.1% ضد الغليادين من نوع (ا) و 62.1% من نوع (ج). 26.4% ضد الغليادين ديزايني

وجود علاقة بين وجود علامات سريرية معينة وإيجابية المصل لبعض الأضداد الذاتية.

**الخلاصة:** تؤكد دراستنا على مدى واسع جدا من مجموعة من المظاهر السريرية وتواتر عالية من أشكال غير نمطية منا الكبار. كما يؤكد على أهمية الفحص المستهدف من ناحية لبعض المظاهر السريرية و / أو البيولوجية، من ناحية أخرى في عائلة المصابين به. التشخيص هو الإدارة المبكرة التي تساعد على منع المضاعفات وتحسين تشخيص الحالة

**الكلمات المفتاحية:** مرض زلافي، شكل شاذ، عقم، فقر دم، أمراض مناعية ذاتية، تخثر، سرطان، أشكال عائلية، أجسام مضادة لبروتين الغلوتين، خزعة الاثنى عشر، حمية خالية من الغلوتين، فحص مستهدف

# **Annexes**

## ANNEXE "A"

### Medicaments contenant de gluten.

ABUFENE 400mg cp      BEVITINE 250mg cp enr  
ACEBUTOLOL ZENTIVA 400mg CP pellic      BI PRODENID LP 100 mg cp séc LP  
ACEBUTOLOL ZENTIVA 200mg CP pellic      BUFLOMEDIL ZYDUS 150mg cpr  
ADENYL 60mg cp      BUFLOMEDIL EG 150mg cpr péll  
ALLOPURINOL ARROW 100mg cp      BUFLOMEDIL TEVA 150mg cpr péll  
ALLOPURINOL ARROW 200mg cp      BUFLOMEDIL RATIOPHARMA  
ALLOPURINOL ARROW 300mg cp 150mg cpr péll  
ALLOPURINOL EG 100mg cp      CANTABILINE 400mg cp  
ALLOPURINOL EG 200mg cp      CERIS 20mg cp enr  
ALLOPURINOL EG 300mg cp      CHLORHYDRATE D'HEPTAMINOL  
ALLOPURINOL SANDOZ 100mg cp      RICHARD 187,8mg cp  
ALLOPURINOL SANDOZ 200mg cp      COLIMYCINE 1,5 M UI cp  
ALLOPURINOL SANDOZ 300mg cp      CYNOMEL 25µG CP Séc  
APAROXAL 100mg cp séc      DANTRIUM 100mg gél  
ARTANE 2 mg cp      DANTRIUM 25mg gél  
ARTANE 5 MG cp      DESINTEX cp enr  
ARTICHAUD BOIRON gél      DEXANBUTOL 500mg cp pellic  
ASPIRINE RICHARD 500mg cp      DIAMOX 250mg cp séc  
ATHYMIL 10mg cp pellic      DICYNONE 500mg cp  
ATHYMIL 30mg cp pellic      DI-HYDAN 100mg cp séc  
ATHYMIL 60mg cp pellic séc      DISULONE cp séc  
BECILAN 250mg cp sec      DOLIPRANE 500mg cp  
BENEMIDE 500mg cp séc

## ANNEXE "B"

### Aliments autorisés et interdits chez les malades cœliaques.

Aliments	Autorisés	Interdits
Laits	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Entier, demi-écrémé, écrémé,</li> <li>-Liquide, concentré, frais, pasteurisé, en poudre, stérilisé UHT</li> <li>-Lait de chèvre et brebis</li> <li>-Lait fermenté nature</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Laits parfumés*</li> </ul>
Dérivés du lait	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Yaourts, suisses, fromages blancs natures et aromatisés.</li> <li>-Fromages : pâte molle, pâte cuite, fermentés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Yaourts aux fruits*</li> <li>-Fromage à tartiner*</li> <li>-Fromage à moisissures*</li> <li>-Fromages panés</li> <li>-Desserts frais lactés*</li> <li>-Desserts lactés à base de céréales et de muesli</li> </ul>
Viandes	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fraîches</li> <li>- Surgelées au naturel</li> <li>-Conserves au naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cuisinées du traiteur, surgelées ou en conserve*</li> <li>-Steak haché*</li> <li>-Quenelles</li> </ul>
Charcuteries	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Jambon blanc, cru, bacon, jambonneau non pané. -Poitrine salée, fumée ou non</li> <li>-Lardons</li> <li>-Epaule cuite</li> <li>-Faites maison sans adjonction de farine ou de mie de pain et sans farce charcutière du commerce</li> <li>-Industrielles : rillettes, confit de foie gras ou naturel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Jambonneau pané*</li> <li>-Pâtés et galantines*</li> <li>-Chorizo, cervelas ,salami*</li> <li>-Farce charcutière*</li> <li>-Boudin noir et blanc*</li> <li>-Purée et mousse de foie gras*</li> <li>-Saucisson, saucisses séchées*</li> <li>-Pâté en croute, friand, quiche, bouchée à la reine</li> <li>-Autres charcuteries*</li> </ul>
Produits de la mer	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons frais, salés, fumés</li> <li>-Tous les poissons surgelés au naturel</li> <li>-Poissons en conserve au naturel, à l'huile, au vin blanc</li> <li>-Crustacés, mollusques, tous les œufs de poisson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Poissons panés, fumés et panés</li> <li>- Quenelles</li> <li>-Bouchés, crêpes, quiche aux fruits de mer</li> <li>-Poissons, mollusques ou crustacés cuisinés (du traiteur, commerce ou surgelés)*</li> <li>-Beurre de poisson et de crustacés, tarama*</li> </ul>
Œufs	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tous autorisés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Omelette du commerce</li> </ul>

Aliments	Autorisés	Interdits
Féculents, Farineux, céréales	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pommes de terre : fraîches, précuites, sous vide</li> <li>-Fécule de pomme de terre</li> <li>-Riz et ses dérivés, crème de riz, semoule de riz</li> <li>- Légume secs : frais, en conserve au naturel, farine de légumes secs</li> <li>-Soja et farine de soja</li> <li>-Châtaignes et leur farines (pures)</li> <li>-Maïs et dérivés : fécule de maïs, semoule, germes, grains</li> <li>-Sarrasin et farine pure, galettes pures faites maison</li> <li>-Millet et dérivés : semoule</li> <li>-Manioc et dérivés : tapioca, tapiocaline, crème de tapioca</li> <li>-Sorgho</li> <li>-Arrow root</li> <li>-Ignose</li> <li>-Patate douce</li> <li>-Topinambour</li> <li>-Fruits à pain</li> <li>-Quinoa</li> <li>-Extrait malt</li> <li>-Amidon extrait d'une céréale autorisé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pommes de terre cuisinés du commerce en boîte ou surgelées*, pommes dauphines, pommes noisettes*, frites*, ragoût et gratin de pomme de terre</li> <li>-Autres préparations à base de pomme de terre* (traiteur, surgelées ou en conserve), chips*, purée en flacons*. - Blé et ses dérivés: farine, froment, gnocchis, semoule, couscous, pâtes alimentaires, cannellonis, raviolis, pain ordinaire, complet au son, pains fantaisies (au lait, aux raisins, au noix, au chocolat, viennois ...), tous les produits de boulangerie, pain de mie, biscottes, triscottes, cracottes, jaccotes, gâteaux secs sucrés et salés, pâtisseries, chapelure, pain azyne</li> <li>-Orge et ses dérivés : farine, orge perlée, orge mondée, malt. -Seigle et ses dérivés : farine, pain, pain d'épices, crack- pain. -Avoine et ses dérivés : farine bouillie et toute autre préparation</li> <li>Galettes du commerce et des crêperies à base de blé, riz*, millet et sarrasin. -Céréales soufflées*.-Epeautre, Kamut, Triticale. -Amidon issu de céréales interdites (blé) ou sans origine précisée.</li> </ul>

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

Aliments	Autorisés	Interdits
Boissons	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eau du robinet</li> <li>- Eaux minérales ou de source</li> <li>- Jus de fruits, sodas aux fruits, sirops de fruits, limonade, tonic, sodas au cola</li> <li>-Vins, alcool (apéritifs, digestifs) y compris les alcools à base de céréales (whisky, vodka, gin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bière</li> <li>-Panaché</li> <li>-Poudres pour boissons*</li> </ul>
Divers	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fines herbes</li> <li>- Épices pures sans mélange</li> <li>- Cornichons</li> <li>- Levure du boulanger</li> <li>- Thé, café, chicorée, infusions, café lyophilisé, mélange café-chicorée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Condiments et sauces*</li> <li>- Moutarde*</li> <li>- Levure chimique*</li> <li>-Épices en poudre</li> <li>- Hosties</li> <li>- Médicaments*</li> </ul>