

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD-DAHLAB-BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

THEME :

**IMPLICATION DES ANTICORPS ANTI-ACTINE IgA DANS LA
MALADIE COELIAQUE CHEZ L'ENFANT**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : 2017/2018

Présenté par :

- ELMEGREN AHMED
- HAFSI BOENENBAOU AZZEDDEDINE
- TAHLAITI BILAL

Encadré par :

Dr.BABA SACI : Maitre assistante en immunologie au CHU de Blida.

Dr,RACHEDI : Assistante en immunologie au CHU de Blida.

Soutenu publiquement le 19/09/2018 Devant le jury composé de :

- **Présidente du jury :**
 - **Dr HADDAD**; Maitre assistante en hématologie au niveau de la faculté de médecine de Bida.
- **Examinatrices :**
 - **Dr Fadhel** : Assistante en pédiatrie au niveau de CHU de Blida.
 - **Dr Benrebha** : Assistante en immunologie au CHU de Blida.

REMERCIEMENTS

A nos maitres, rapporteurs et présidentes de thèse :

Dr Beba saci et Dr Rachedi

Maitre assistante et assistante en immunologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes. Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de nous diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir chères maitres l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maitre et présidente de jury :

Dr Haddad

Maitre assistante en hémobioologie.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité.

Veuillez trouver ici, chère maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

A notre maitre et juge de thèse :

Dr Benrebha

Assistante en immunologie.

Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.

A notre maitre et juge de thèse :

Dr Fadhel

Assistante en pédiatrie.

Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse. Trouvez ici, chère maître, le témoignage de notre gratitude et nos respectueux sentiments.

A toute l'équipe du laboratoire d'immunologie CHU Hassiba Ben Bouali

Nous vous exprimons nos plus sincères remerciements, pour le grand travail que vous faites, et nous sommes très reconnaissants pour votre aide tout au long de notre étude.

DEDICACES

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tous simplement que : Je dédie cette thèse de doctorat à :

A Ma tendre Mère : Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A mon cher frère Et mes chères sœurs

A mes très chers amis,

A toute ma famille

A tous les membres de ma promotion.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer

Ahmed

DEDICACES

Ce projet fin d'étude est dédiée à mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études, sans eux, je n'aurais certainement fait d'études longues.

Ce projet représente donc l'aboutissement de soutien et des encouragements qu'ils m'ont relégués tout le long de mon cursus ; qu'ils en soient remerciés par cette trop modeste dédicace.

En particulier je remercie mon cher frère ABDELHAMID pour tout le soutien et l'amour qu'il me porte depuis mon enfance.

Dédicace à mes frères et sœurs, proches et amis qui n'ont cessé chacun de m'apporter leur assistance.

Azzeddine

DEDICACES

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents

Ce travail représente le si peu avec lequel je pourrai vous remercier, aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.

Que Dieu vous garde et vous accorde longue vie afin que je puisse à mon tour vous combler.

A mes chers frères et sœurs

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours donné. Je vous remercie énormément pour votre soutien. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A toute ma famille

Vous m'avez toujours offert soutien et réconfort. J'exprime envers vous une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.

A mes amis (es) d'enfance

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous mes camarades de promotion

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond. Que Dieu tout puissant vous donne la force d'exercer votre profession avec dignité.

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

Bilal

ABREVIATION

AEM : Anticorps Anti-Endomysium

AFDIAG : Association Française Des Intolérants Au Gluten

AGA : Anticorps Anti-Gliadine

ATG : Anticorps Anti-Transglutaminase

AV : Atrophie villositaire

AVP : Atrophie villositaire partielle

AVST : Atrophie villositaire subtotale

AVT : Atrophie villositaire totale

CE : rétrotransport

CSH :cellules souches hématopoïétiques

CLR : recepteur type lectine

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité (HLA).

CPA : Cellule Présentatrice d' Antigène

C/V : Rapport entre les cryptes et les villosités intestinales

CXCR3 : chemokine receptor

DC : Cellule dendritique

D M O : densité minérale osseuse

EATL : enteropathy-associated T celllymphoma

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ESPGHAN : European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepathology And Nutrition

FLI : Follicule lymphoïde isolé

HDL : High density lipoprotein

HLA : Human Leukocyte Antigen

IFI : Immunofluorescence indirecte

IgA : Immunoglobuline A

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

INF : Interféron

GALT : Tissu lymphoïde associé à l'intestin

: KGF : keratinocyte growth factor

LIE : Lymphocytes Intra-épithéliaux

LT : Lymphocyte T

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MC : Maladie cœliaque

MICA : Molécule Intercellulaire d'Adhésion

MMP1 : metalloproteinase matricielle

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

NOD : nucleotide oligomerization domain receptor

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RSG : Régime Sans Gluten

SIR : Standardized incidence ratio

TCR : T Cell Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TG : Transglutaminase

TGF : facteur de croissance transformant

TLR : recepteur de type toll

Liste des figures

Figure	Page
Figure 1 : Organigramme montrant l'hématopoïèse	03
Figure 2 : Schéma montrant la position anatomique des organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	04
Figure 3 : différents niveaux de système immunitaire	04
Figure 4 : structure fondamentale de l'intestin.....	05
Figure 5 : cellule M au niveau de l'épithélium intestinal.....	06
Figure 6 : organisation du GALT.....	06
Figure 7 : tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT).....	08
Figure 8 : Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque. (Bertrand, 2006).....	12
Figure 9 : HLA-DQ de la classe II (Bertrand, 2006).....	13
Figure 10 : Le modèle d'iceberg (23).....	15
Figure 11 : activation des cellules T CD 4 par le gluten.....	19
Figure 12 : réactions immunitaires induites par l'introduction du gluten.....	21
Figure 13 : Recherche par immuno fluorescence indirecte des anticorps anti-endomysium (EMA) sur œsophage de singe.....	22
Figure 14 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) utilisé pour identifier la maladie cœliaque.....	27
Figure 15 : guideline du diagnostic de la MC selon ESPGHAN.....	28
Figure 16 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.	34
Figure17 : Protocol de la technique d'ELISA	39
Figure18 : Technique d'immunofluorescence indirect (IFI)	40
Figure19 : répartition annuelle des malades cœliaques HISTOGRAMME.....	42
Figure20 : diagramme montrant les différents âges des malades.....	43
Figure21 : répartition des malades par tranches d'âge.....	44
Figure22 : répartition des malades selon le genre.....	45
Figure23 : la répartition des malades selon le service.....	46
Figure24 : Répartition des malades selon le motif de consultation.....	48
Figure25 : répartition des malades selon le stade d'atrophie villositaire.....	49
Figure26 : répartition des malades selon le titre de tTG A.....	50
Figure27 : répartition des malades selon le titre d'anti DGP.....	51
Figure28 : répartition des malades selon le titre d'EMA.....	52
Figure29 : la moyenne des titres d'anti actine IgA chez les différentes populations.....	53
Figure 30 : corrélation de IgA anti actine avec la tTG A.....	55
Figure31 : diagramme montrant la corrélation entre les titres d'Ac IgA et EMA.....	56
Figure32 : corrélation des entre le titre d'Ac anti actine avec le degré d'atrophie villositaire	57

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 1: Prévalence de la maladie cœliaque dans des pays différents. (Cataldo et <i>al.</i> , 2004)	11
Tableau 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien.....	11
Tableau 3 : Maladies associées à la MC. (26).....	17
Tableau4 : répartition annuelle des malades.....	42
Tableau5: l'âge moyen avec extrémités d'âge.....	43
Tableau6: la répartition des malades par tranche d'âge.....	44
Tableau 7: répartition des malades selon le genre.....	45
Tableau8 : répartition des malades selon le service.....	46
Tableau9 : répartition des malades selon le motif de consultation.....	47
Tableau10 : répartition des malades selon le degré d'atrophie villositaire.....	49
Tableau11 : répartition des malades selon le titre de tTG A.....	50
Tableau12 : répartition des malades selon le titre d'anti DGP.....	51
Tableau13: répartition des malades selon le titre d'EMA.....	52
Tableau 14 : répartition des malades selon le titre d'IgA anti actine	53
Tableau15 : sensibilité et spécificité des L'IgA anti actine.....	54
Tableau 16 : comparaison du sexe ratio sur différentes étude.....	61
Tableau17 : comparaison des études selon l'âge moyen de diagnostic.....	61
Tableau18 : comparaison des études selon les signes cliniques observés.....	62
Tableau 19 : Grade histologique selon les différentes séries de la littérature.....	63

Liste des annexes :

Annexe	Page
Annexe 1 : fiche de renseignement de malade.....	68
Annexe 2 : Protocol de la technique d'ELISA (QUANTA Lite ELISA /INOVA diagnostics).....	69
Annexe 3 : Technique d'immunofluorescence indirect (IFI) (NOVA Lite® Monkey Oesophagus).....	70
Annexe 4 : Résultats	71

SOMMAIRE

Remerciements	
Dédicaces	
Liste d'abréviation	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des annexes	
Sommaire	
Introduction	01
<i>PARTIE THEORIQUE</i>	
I-RAPPEL SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....	03
I-1-Origin des cellules de système immunitaire	03
I-2-Les organes du système immunitaire	03
I-3- organisation du système immunitaire	04
II-DEFINITION	10
III-HISTORIQUE	10
IV-EPIDEMIOLOGIE	11
V-LES FACTEURS DE RISQUE.....	12
V-1-Les facteurs génétiques	12
V-2-Facteurs environnementaux	13
V-3- Les facteurs immunologiques et micro-environnementaux	14
VI-MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	14
VII-MALADIES ASSOCIEES A LA MC.....	17
VIII-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE COELIAQUE	17
IX-DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE	22
IX-1-Diagnostic immunologique	22
IX-1-a- Principaux marqueurs biologiques.....	22
-Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA)	22
-Les auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG).....	23
-Un <i>test de dépistage rapide</i> (Biocard™ Celiac Test.....	23
IX-1-b-Marqueurs biologiques secondaires (abandonnés récemment).....	23
-Les anticorps antiréticuline et antigliadine native	23
IX-1-c-Nouveaux tests	24
-Les anticorps antigliadine désaminée anti DGP	24
-Anticorps IgA antiactine	24
IX-2-Étude de HLA	25
IX-3-Diagnostique histologique	25
IX-4-Stratégies diagnostiques chez l'enfant	27
X-LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE COELIAQUE	28
X-1-Complications directes.....	28
X-2-Complications indirectes et maladies associées	30

XI-TRAITEMENT	33
<i>PARTIE PRATIQUE</i>	
OBJECTIFS DE TRAVAIL.....	36
I-MATERIELS ET METHODES	37
I-1 Matériels d'étude.....	37
I-2-Méthodes.....	38
a-Technique ELISA.....	39
b- Technique d'immunofluorescence indirect (IFI)	40
c-Méthode d'analyse statistique.....	40
RESULTATS	41
I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	42
I-1- Fréquence et répartition annuelle.....	42
1-2-L'âge	43
I-3-Le genre.....	45
I-4-Service.....	46
II- ETUDE CLINIQUE.....	47
II-1- Manifestations cliniques	47
II-2- Pathologies associées.....	48
III-ETUDE HISTOLOGIQUE.....	49
IV-ETUDE BIOLOGIQUE.....	50
IV-1-Résultats des tests immuno-sérologiques validés.....	50
IV-2- Implication de nouveaux marqueurs.....	53
DISCUSSION.....	59
I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE.....	60
II-ETUDE CLINIQUE.....	62
III-ETUDE HISTOLOGIQUE.....	63
IV- : ETUDE BIOLOGIQUE.....	64
a-Corrélation de l'Ig A anti actine	64
- Avec les Ac anti tTG A	64
- Avec l'EMA.....	64
b-Corrélation entre le titre des Ac anti actine et le degré d'atrophie villositaire	65
CONCLUSION.....	67
ANNEXES.....	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	73
RESUME.....	82

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire autoimmune induite par l'ingestion des protéines du blé, de l'orge et du seigle. Elle est la conséquence d'une réponse immunitaire anormale à ces protéines chez des sujets génétiquement prédisposés. Cette intolérance au gluten aboutit à une atrophie villositaire intestinale prédominant sur le grêle proximal et est responsable d'un syndrome de malabsorption d'intensité variable. Les lésions étant régressives sous régime sans gluten, le traitement repose sur l'exclusion alimentaire de celui-ci à vie.

Ces dernières années (deux dernières décennies), le visage de la maladie cœliaque s'est considérablement modifié. Ainsi est-elle passée du statut de maladie rare touchant surtout l'enfant dans une présentation clinique classique à celui d'une des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde sous les traits d'une affection pouvant être diagnostiquée à tout âge et comprenant surtout des expressions atypiques (celles qui prédominent chez l'adulte). Ce changement de conception est principalement lié au développement de marqueurs sérologiques fiables et à une prise de conscience progressive de l'ensemble des acteurs de santé et du paysage scientifique dans sa globalité.

L'utilisation des tests sérologiques a permis de détecter des formes silencieuses et latentes de la maladie. L'émergence de ces formes atypiques explique que la fréquence de cette affection a longtemps été sous-estimée et que le diagnostic de maladie cœliaque peut être méconnu pendant plusieurs années.

Le but de notre travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, Immunologique, histologique et évolutif des enfants cœliaques colligés au service de pédiatrie du CHU BLIDA, et de le comparer avec différentes séries existantes, et d'évaluer aussi l'intérêt d'un nouveau paramètre sérologique : « IgA anti-actine f » comme un marqueur de sévérité de la maladie. Nous avons également fait une mise au point sur cette pathologie en revoyant les données récemment publiées sur cette affection.

Partie Théorique

I- Rappel sur le système immunitaire :

I-1-Origine des cellules de système immunitaire :

L'origine des cellules de l'immunité innée et adaptative provient de cellules souches hématopoïétiques (CSH) multipotentes dont les cellules-filles s'engagent dans différentes voies de différenciation.

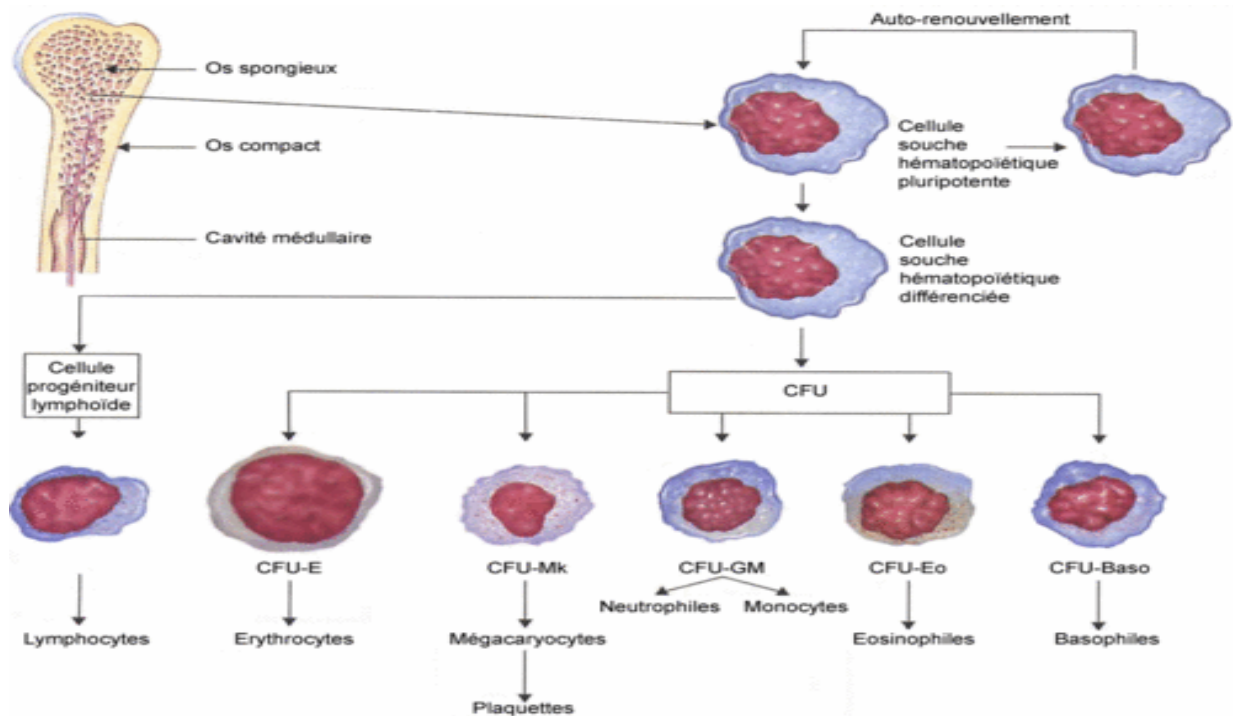


Figure 1 : Organigramme montrant l'hématopoïèse

I- 2-Les organes du système immunitaire :

Les organes lymphoïdes primaires sont le lieu de maturation des lymphocytes où ils acquièrent un récepteur propre à chaque cellule (constitution du répertoire). Les organes lymphoïdes secondaires sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu où se produisent les différentes coopérations cellulaires aboutissant à une réponse immunitaire spécifique (2)

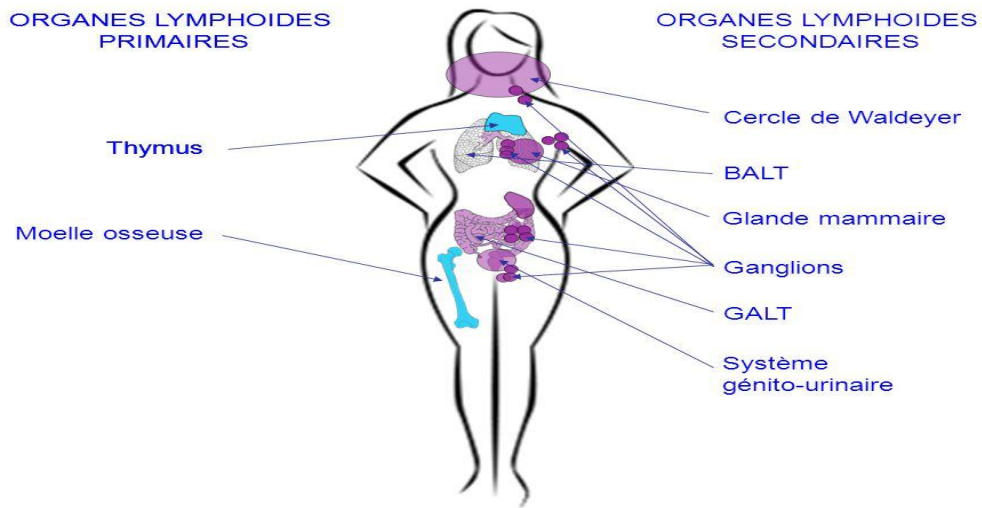


Figure 2 : Schéma montrant la position anatomique des organes lymphoïdes primaires et secondaires

I-3- organisation du système immunitaire :

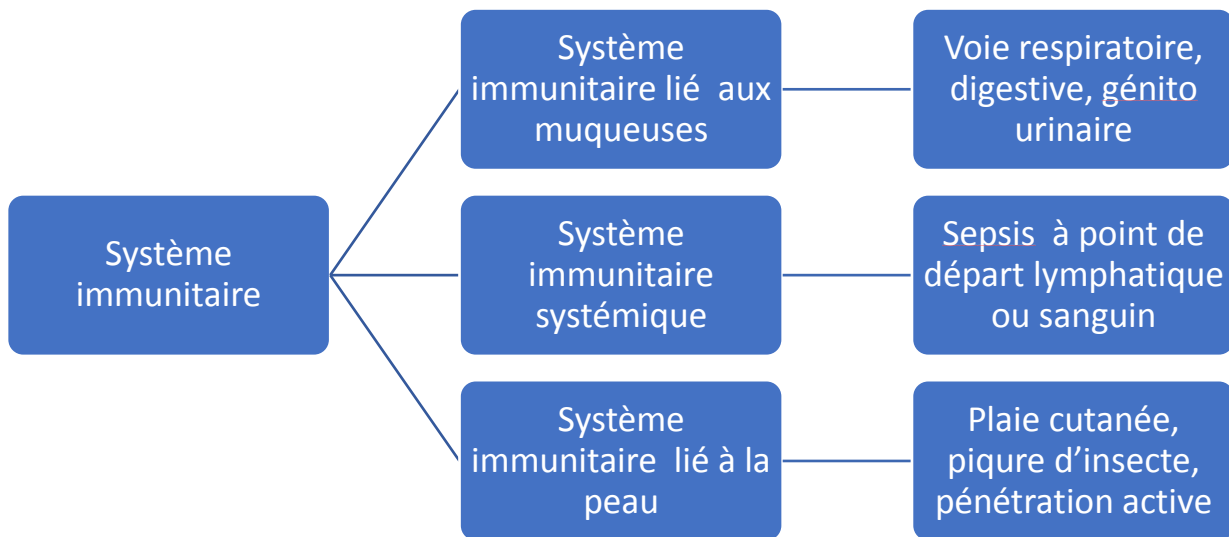


Figure 3 : différents niveaux de système immunitaire

I-3-A-Système immunitaire lié aux muqueuses :

Les muqueuses représentent des systèmes complexes devant assurer à la fois la défense de notre organisme vis à vis des microorganismes pathogènes (bactéries, champignons, virus), mais également maintenir une tolérance de la flore commensale. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) sont les tissus lymphoïdes secondaires collectant les antigènes provenant du tractus respiratoire, gastro-intestinal et uro-génital.

Système immunitaire associé à l'intestin :

L'intestin est le passage obligé pour 99 % des éléments de l'environnement avec lesquels nous sommes en contact quotidiennement : ce que nous ingérons, et ce que nous inspirons (3)

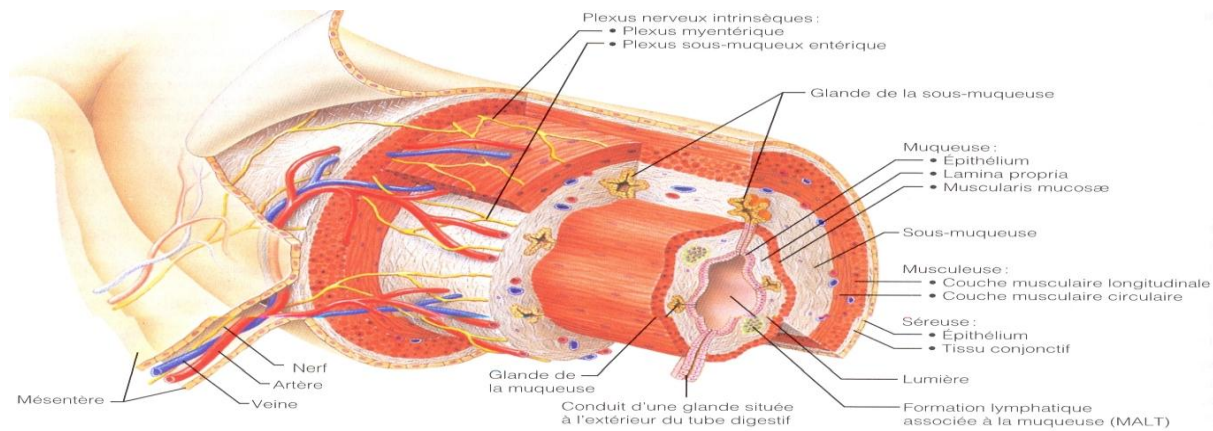


Figure 4 : structure fondamentale de l'intestin

I-3-B- Organisation des différents compartiments muqueux :

A) Compartiment épithélial :

❖ ENTEROCYTES :

- Ils se situent le long de la muqueuse intestinale
- sont surmontés d'une bordure en brosse, le tout baignant dans du glycocalyx.
- Ils expriment les récepteurs de l'immunité innée: TLR, NLR, et les molécules du CMHI, CMHII et participent à la réponse immunitaire après apprêtement de l'antigène.

➤ Rôle :

- Absorption des aliments.
- Transport des IgA sécrétoires.
- Porte d'entrée des antigènes.

❖ CELLULES M (MICROFOLD):

- Ce sont des cellules épithéliales spécialisées qui recouvrent les dômes des follicules lymphoïdes.
- Transportent les antigènes de la lumière intestinale au dôme sub-épithélial par transcytose.
- Création d'une poche où sont logés des lymphocytes (T et B) et des cellules dendritiques.
- Exprime des récepteurs de l'immunité innée (TLR et CLR).

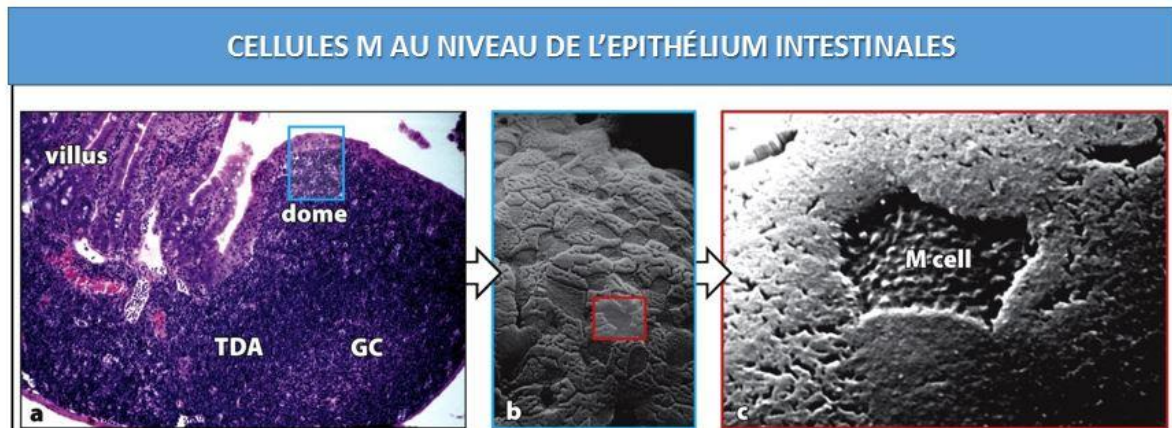


Figure 5 : cellule M au niveau de l'épithélium intestinal

❖ **CELLULES DE PANETH :**

- se localisent au fond des cryptes, elles ont une demi vie de 20jours.
- Elles expriment les récepteurs de l'immunité innée: TLR9, NOD2, ainsi que les molécules du CMHI.
- Elles sont Impliquées dans l'immunité innée par la sécrétion de peptides anti -microbiens : α -defensine, lysozyme, phospholipase A2.

B) COMPARTIMENT LYMPHOIDE GALT

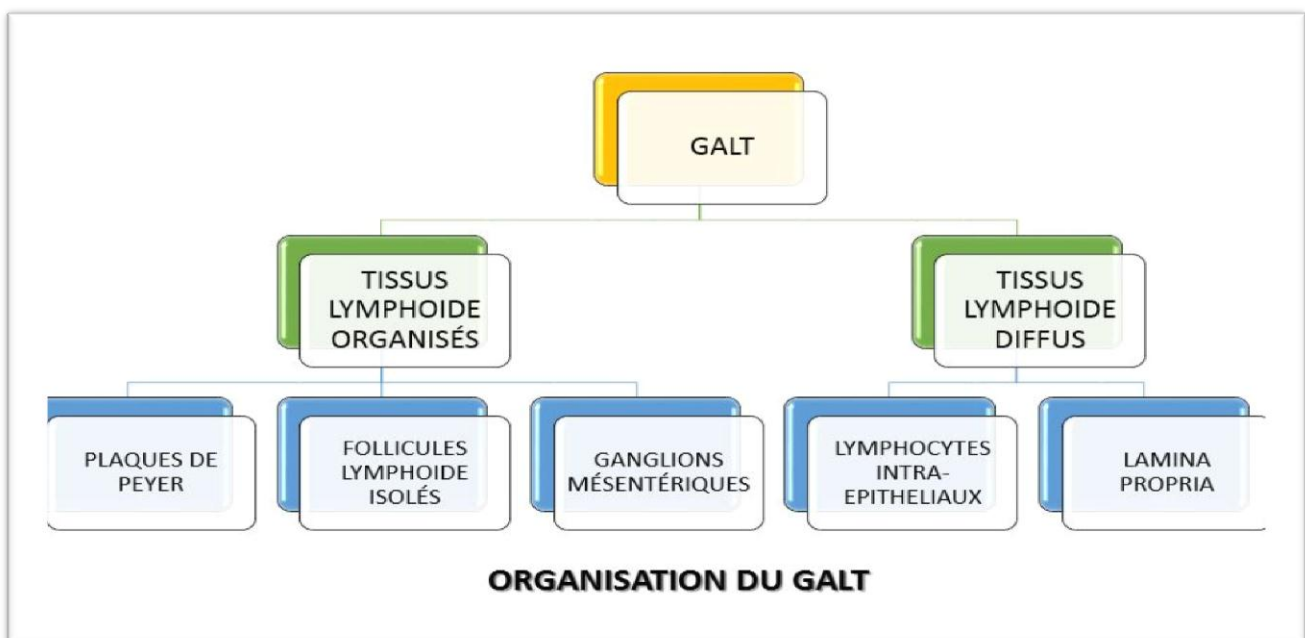


Figure 6 : organisation du GALT

B)- 1-TISSUS LYMPHOÏDE ORGANISÉS (Site inducteur):

a) Plaque de Peyer :

- décrites pour la première fois par Joseph Hans Conrad Peyer en 1677
- Chez l'homme, elles se retrouvent majoritairement dans la partie distale de l'iléon
- On décrit trois zones dans les PP: le dôme sub-épithélial, région folliculaire (centre germinatif), et inter-folliculaire

a-1) Dôme sub épithélial:

- Riche en cellules dendritiques existant en 4 sous populations et exprimant toutes CD11c avec un phénotype immature dérivant d'un précurseur myéloïde.

a-2) Zone inter-folliculaire (Zone T dépendante):

- On retrouve les lymphocytes T et les cellules dendritiques.
- Les lymphocytes T expriment:
 - 60% à TCR $\alpha\beta$ CD4+ CD8-.
 - 30% TCR $\alpha\beta$ CD4- CD8+.
- Les *cellules dendritiques ont un phénotype*: CD11b-, CD8 α +, DEC205.
- des cellules dendritiques plasmacytoides:CD11c-,B220.

a-3) Zone folliculaire:

- Constituée d'un centre germinatif, d'une zone marginale et d'une zone de connexion avec les cellules M.
- Héberge les lymphocytes B conventionnels et les cellules dendritiques folliculaires (4).

b) Follicule lymphoïde isolé: FLI

- Présent dans la couche profonde de la muqueuse et la sous muqueuse.
- Au nombre de 30 000 ILF ; augmentant du jéjunum, iléon, jusqu'au colon.
- Se développe après la naissance suite à la colonisation bactérienne.
- Structure semblable à celle de la plaque de Peyer, formée d'une agrégation de lymphocytes B, avec un nombre réduit de lymphocytes T et absence de zone interfolliculaire.
- Structures induites dans des conditions inflammatoires.

c) Ganglion mésentérique :

- représente le plus large système lymphatique chez l'homme.
- Premier ganglion à se développer pendant la vie fœtale.
- requièrent pour leur développement les cytokines appartenant à la famille des TNF.
- Ils y existent des cellules dendritiques de 3 origines distinctes:
 - DC de la lamina propria: $CD11c^+ CD8\alpha^- CD11b^-$; $CD11c^+ CD8\alpha^- CD11b^+$;
 - DC des Plaque de Peyer et du sang périphérique : $CD11c^+ CD8\alpha^H CD11b^-$, $CD11c^+ CD8\alpha^- CD11b^H$

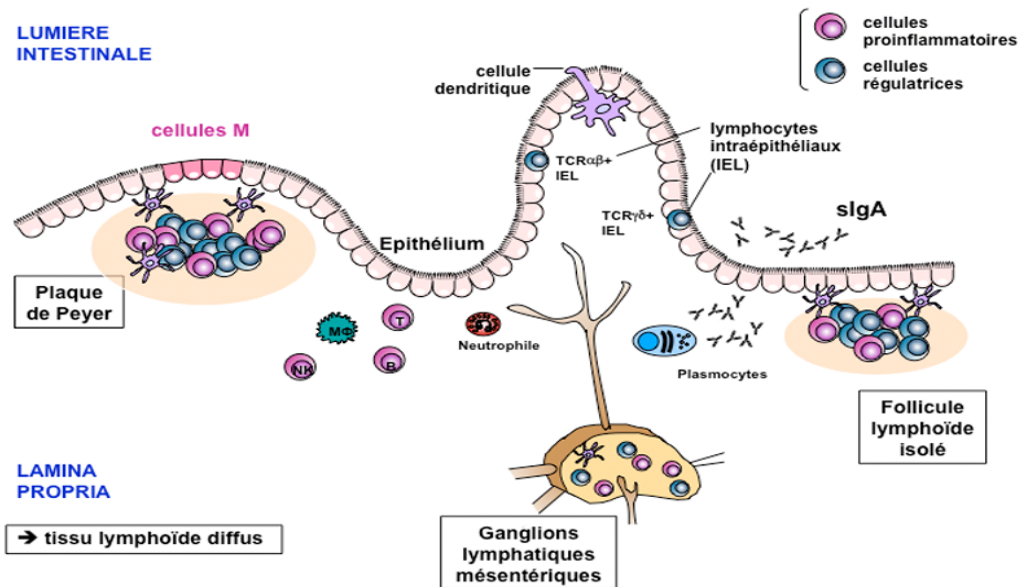


Figure 7 : tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)

B)-2-TISSUS LYMPHOÏDE DIFFUS (Site effecteur) :

a) Lamina propria:

- Constituée d'un tissu conjonctif lâche.
- Lymphocytes T : 95% expriment un TCR $\alpha\beta$, 5% expriment un TCR $\gamma\delta$. 75% TCD4+ et 25% de TCD8+.
- Les T ont un phénotype effecteur et mémoire.

lymphocytes intra épithéliaux :

- s'interposent entre les jonctions serrées des cellules épithéliales, assurant la protection locale des muqueuses.
- La majorité des LIE sont CD8+, 10% ont un TCR $\gamma\delta$.

- Ce sont des lymphocytes de phénotype mémoire/ effecteur possédant un répertoire TCR oligoclonal.
- Ils sont subdivisés en LT conventionnels et LT non conventionnels selon l'expression ou non exclusive du corécepteur CD8 $\alpha\alpha$ (5).

II-DEFINITION :

La Maladie Cœliaque (MC) (en anglais: coeliac disease), est une entéropathie auto-immune inflammatoire, survient chez des individus génétiquement prédisposés (6) et causée par l'ingestion du gluten qui peut entraîner une atrophie villositaire prédominante au niveau de l'intestin grêle proximal(7).C'est la cause la plus fréquente de malabsorption ;Cette inflammation est le résultat d'un désordre immunitaire qui peut affecter autres organes que l'intestin, par exemple, la peau ou le foie. La maladie cœliaque est progressivement passée du statut de maladie digestive rare du nourrisson à celui de maladie systémique fréquente touchant tous les âges.(8)

III-HISTORIQUE :

*En **1856**, Francis Adams, a traduit un dialecte grec, sur les caractéristiques cliniques de la maladie cœliaque avec des recommandations pour le traitement faites par un médecin grec, Arataeus de Cappadocia. (9)

*En **1888**, Samuel Gee, un médecin travaillant à l'hôpital pour enfants de Great Ormond Street à Londres, a fourni la première description moderne clinique de la maladie cœliaque chez les enfants. (10)

*En **1924**, Haas aux Etats-Unis a publié des résultats montrant une amélioration des troubles avec un régime à base de bananes, un traitement populaire depuis des décennies. (11).

*En **1954**, Paulley au Royaume-Uni a détaillé les changements pathologiques liés à la maladie cœliaque dans l'intestin grêle à partir de spécimens chirurgicaux de patients atteints de stéatorrhée (selles graisseuses). (12)

*Au cours des dernières années, de nouvelles données ont émergé sur pratiquement tous les aspects de la maladie cœliaque, y compris de nouvelles techniques d'imagerie et de nouvelles options de traitements. (12)

IV-EPIDEMIOLOGIE :

La fréquence : de la MC a longtemps été sous-estimée, en raison des formes silencieuses, paucisymptomatiques (peu de symptômes) ou atypiques qui sont actuellement majoritaires. (13).

La prévalence : proportion de sujets atteints de la maladie cœliaque à un moment donné, varie considérablement à travers les différentes régions du monde (Tableau. I). Elle se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses, ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. (14).

Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiqué il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués. (15)

Pays	Année	Prévalence %
Allemande	2002	2
Angleterre	2003	10
Espagne	2000	2.57
Italie	1996	5.43
Usa	2003	7.5
Australie	2001	4

Tableau 1: Prévalence de la maladie cœliaque dans des pays différents. (Cataldo et *al.*, 2004)

En Algérie la prévalence reste toujours méconnue les informations fournies sont celles de (16) qui ont parlé de la prévalence dans l'est Algérien (Tableau. 2).

Wilaya	Prévalence %
Guelma	1.04
Khenchlaa	0.88
Mila	1.07

Tableau 2 : Prévalence de la maladie cœliaque dans quelques wilayas de l'est Algérien.

L'**incidence** de la maladie cœliaque, le nombre de nouveaux cas par an rapportés à la population, a augmenté de façon importante durant les 30 dernières années, passant de 2-3 à 9-13 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. (14).

Cette augmentation d'incidence avec le temps reflète probablement davantage une reconnaissance des formes atypiques et silencieuses grâce aux tests sérologiques qu'une réelle augmentation du nombre de nouveaux cas. Des différences dans la prévalence de gènes de prédisposition et dans les modalités de la diversification alimentaire (introduction plus précoce ou plus tardive du gluten) pourraient également expliquer des variations géographiques et dans le temps de l'incidence de la maladie.(17).

V-LES FACTEURS DE RISQUE :

La MC est une maladie chronique multifactorielle (Figure.1) impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. (18).



Figure 8 : Les différents facteurs de risque de la maladie cœliaque. (Bertrand, 2006).

V-1-Les facteurs génétiques :

L'importance des facteurs génétiques est démontrée par la fréquence de la MC chez les individus apparentés au premier degré (environ 10 %) et le taux de concordance très élevé entre jumeaux

monozygotes 75% comparé à celui entre jumeaux dizygotes (10- 30%), selon que ceux-ci partagent ou non les haplotypes HLAII. (18).

La MC est en effet fortement associée avec les gènes situés sur le chromosome 6 en position 21.3 codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), HLADQ2 et HLA-DQ8 (Figure. 9) (18). Environ 90-95 % des malades sont porteurs des gènes DQA1*05 et DQB1*02 codant respectivement pour les chaînes α et β de la molécule HLA-DQ2. (18). La molécule HLA-DQ2 peut être produite soit en « cis » (par des gènes sur le même chromosome) dans le cas de l'haplotype HLA-DR3DQ2, soit en « trans » (gènes sur des chromosomes différents) dans les cas des haplotypes HLA DR3-DQ2/DR7-DQ2 et DR5-DQ7/DR7-DQ2. (18).

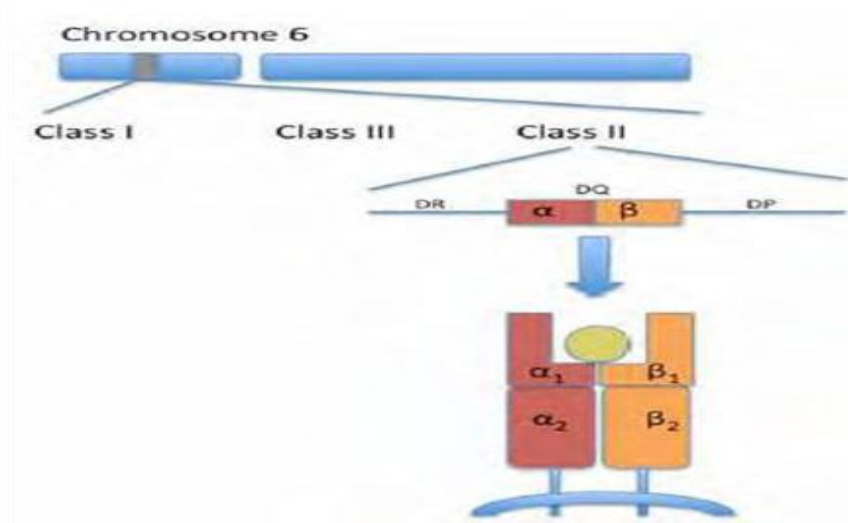


Figure 9 : HLA-DQ de la classe II (Bertrand, 2006)

V-2-Facteurs environnementaux :

Si le Gluten est indispensable pour le développement de la MC, d'autres facteurs environnementaux pourraient promouvoir ou au contraire prévenir ce développement. Ainsi, une « épidémie » de maladie cœliaque a été observée en Suède chez des enfants de moins de 2 ans entre 1985 et 1987, suivie d'un déclin rapide entre 1995 et 1997. (19)

Ce déclin a coïncidé avec la prolongation de l'allaitement maternel. Le risque de la MC est plus grand quand le gluten est introduit en grande quantité dans l'alimentation de la première année de vie.(20) À l'inverse l'allaitement maternel a un effet protecteur consistant; en particulier, le risque de MC est réduit si les enfants sont toujours allaités au sein quand le gluten est introduit. Il n'est pas clair si l'allaitement maternel prévient réellement la MC ou diffère, seulement, son installation. (18) Chez les enfants prone à la MC (génétiquement prédisposés) l'exposition initiale au blé, seigle et orge dans les 3 premiers mois de la vie ou avant le 7ème mois augmente significativement le risque

de développer les auto-anticorps associés à la MC comparée à l'exposition entre le 4ème et le 6ème mois. (18)

V-3- Les facteurs immunologiques et micro-environnementaux :

Une ancienne hypothèse parlait du rôle déclenchant, dans la MC, d'infections intestinales. Le rôle d'une similitude entre peptides de la gliadine et d'un adénovirus n'a finalement pas été retenu. (6) L'hypothèse infectieuse a récemment été renforcée par l'apparition de MC chez des patients traités par l'IFN α , une cytokine produite lors d'infections virales, et surtout par la mise en évidence de cette cytokine dans l'intestin de patients atteints de MC non traités. L'IFN α possède des effets immunostimulateurs qui pourraient favoriser la rupture de la tolérance orale au gluten. (6) Étant donné que les femmes ont 2 fois plus de risque de développer la MC que les hommes, le statut hormonal joue probablement un rôle, mais ce fait reste à prouver. . (6)

VI-MANIFESTATIONS CLINIQUES:

VI-1) La forme typique :

Elle concerne le nourrisson, dans la semaine ou le mois suivant l'introduction du gluten (le plus souvent sous forme de farines, pain, gâteaux, semoule).

Le symptôme prédominant étant la modification du transit avec l'apparition de selles diarrhéiques, l'anorexie et les vomissements.

L'altération de l'état général est, dans la forme historique, majeure: L'enfant est triste, pâle, grognon, apathique. Un retard voire une diminution des acquisitions psychomotrices est fréquente.

A cet âge, l'altération de la croissance porte plus sur le poids que sur la taille, l'amaigrissement ou la stagnation pondérale, le pannicule adipeux est mince, il existe une amyotrophie marquée surtout à la racine des membres (fesses plates, tristes). Les cheveux sont secs et cassants. Contrastant avec cette maigreur, l'abdomen est quant à lui proéminent, étalé en position allongée (type ventre de batracien) avec une paroi fine laissant parfois percevoir des anses dilatées (20).

Entre cette forme clinique typique et les formes totalement silencieuses, il existe tout un panel de présentations que l'on peut qualifier d'atypiques, chez l'enfant plus âgé comme chez l'adulte, avec des manifestations digestives et extradigestives. Néanmoins, il est possible de retrouver la forme typique à l'âge adulte, regroupant diarrhée chronique, malabsorption et asthénie, mais dans des proportions bien moindre (21).

Chez le grand enfant et l'adulte:

La symptomatologie digestive est actuellement au second plan, et quand elle est présente elle est de toute façon moins typique, avec parfois un simple inconfort digestif ou une alternance diarrhée/constipation. Parmi les autres signes présents à un âge plus avancé, on peut retrouver une fatigue anormale, une pâleur inexpliquée (associée le plus souvent à une anémie par carence martiale), une faiblesse musculaire, des problèmes dentaires dus à un trouble de formation de l'émail...Mais c'est aussi et surtout un trouble de croissance pouvant donner le change parfois pour un véritable nanisme hypophysaire et un retard pubertaire qui doivent orienter les investigations dans cette catégorie (20).

I-2)-Formes atypiques et pauci-symptomatiques :

- Formes à présentation extra-digestive : elles peuvent être:
 - Secondaires à la malabsorption: Petite taille / Ostéopénie / douleurs osseuses/ Fausse-couche récidivante/ troubles génitaux/ anémie ferriprive/ Crampes, tétanie/ Alopecie /Neuropathie périphérique mixte.
 - Ou indépendantes de la malabsorption: Hypertransaminasémie inexpliquée / Aptoïse buccale récidivante / Hypoplasie de l'émail dentaire/ hippocratisme digital / purpura / Myasthénie/Dermatite herpétiforme / Psoriasis/ Polyneuropathie/ Troubles neurologiques tels que la dépression, l'épilepsie, la migraine, l'ataxie.(22)

VI-3)-Formes cliniques de la maladie :

Le modèle de l'iceberg (Figure.10) illustre qu'un stade de maladie latente, ne s'exprimant pas sur le plan clinique,

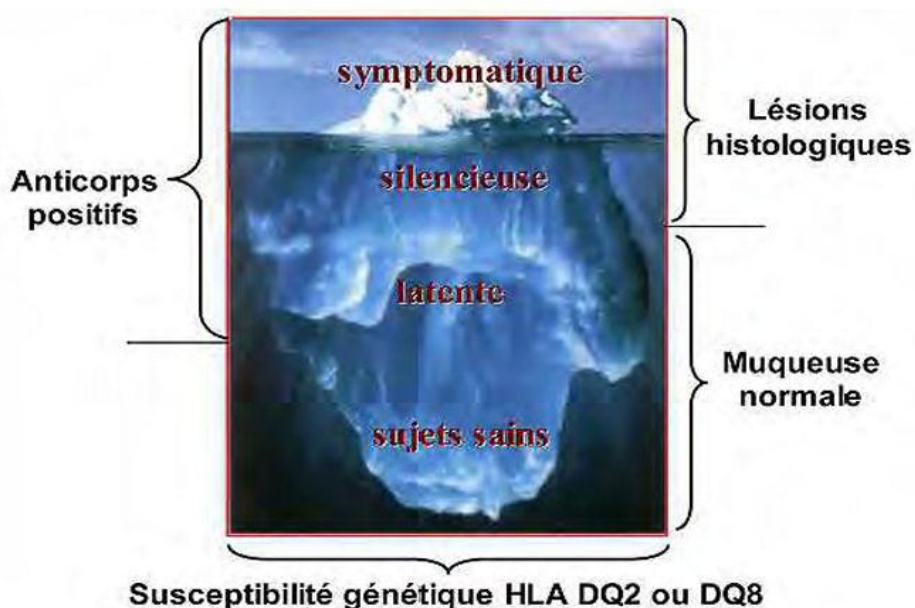


Figure 10 : Le modèle d'iceberg (23)

VI-3-A-Forme latente :

Pendant cette phase de latence, la biopsie intestinale ne montre pas d'atrophie villositaire, mais des signes d'activation immunologique peuvent être présents dans la muqueuse intestinale et les auto-anticorps spécifiques sont présents. Chez ces sujets, des symptômes peuvent apparaître progressivement accompagnés de lésions intestinales, signant le passage à la forme active de la maladie.

VI-3-B-Forme patente ou symptomatique :

Cette forme active de la maladie est caractérisée par la présence:

- de symptômes intestinaux ou extra-digestifs
- une atrophie villositaire avec hyperplasie des cryptes
- auto-anticorps ANTI TTG circulants. (23)

VI-3-C-Forme silencieuse :

Les formes atypiques, faites de symptômes extra-digestifs ou digestifs mais non spécifiques, sont les plus fréquentes. (9) La maladie cœliaque silencieuse est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dans le sérum, l'existence de lésions histologiques intestinales typiques, chez des sujets HLA-DQ2 ou DQ8 positifs mais asymptomatiques. (24)

Un interrogatoire minutieux révèle cependant souvent des signes digestifs frustes ou un déficit de taille chez l'enfant. (24) Ces formes pauci-symptomatiques peuvent s'accompagner de déficits nutritionnels en oligoéléments, minéraux, ou une ostéoporose. (25) Au cours du temps, il existe une progression plus ou moins rapide de la maladie latente vers la forme silencieuse puis la maladie active qui peut se révéler à tout âge. Parmi la population génétiquement prédisposée (HLA DQ2 ou DQ8), cette évolution est très variable. Certains sujets développent rapidement une maladie bruyante réalisant le tableau classique du petit enfant, d'autres présentent des symptômes plus ou moins typiques pendant l'enfance ou à l'âge adulte voire au 3^{ème} âge, certains adultes sont diagnostiqués devant des complications graves (lymphomes...) tandis que la majorité restera au stade de maladie cœliaque latente pendant toute leurs vie .

VII-MALADIES ASSOCIEES A LA MC

Les maladies associées ou secondaires à une MC non traitée sont parfois mortelles ; elles se divisent en deux types auto-immunes et génétiques (Tableau 3).

Maladies auto-immunes :	Diabète type I
	Dermatite herpétiforme
	Thyroïdite auto immune
	Hépatite auto immune
	Cirrhose biliaire primitive
	Cholangite sclérosante primaire
	Arthrite rhumatoïde
	Syndrome de Sjogren
	Pancréatite auto-immune
Maladies génétiques associées à la MC :	Syndrome de Down (trisomie 21)
	Syndrome de Turner (monosomie x)
	Déficit en immunoglobuline A

Tableau 3 : Maladies associées à la MC. (26).

VIII-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE COELIAQUE :

L'étude de la pathogénèse de la maladie cœliaque s'est concentré sur les mécanismes par lesquels les peptides de gluten, après avoir traversé l'épithélium et arrivés à la Lamina Propria, subissent des modifications par la tTG et sont ensuite présentés par les CPA aux LT CD4+ dans le contexte du HLA DQ2 ou DQ8. Cette activation des LT CD4+, va conduire à la génération d'une réponse Th1 qui va aboutir au développement des lésions observées au cours de la maladie cœliaque.(27)

VIII-a) Digestion enzymatique du Gluten:

Après ingestion de Gluten, il arrive au niveau du tractus gastro-intestinal où les enzymes digestives (gastriques et pancréatiques) puis les enzymes de la bordure en brosse essaient de le dégrader

(Pepsine...). Les oligopeptides résultants sont résistants au clivage enzymatique total par ces enzymes.

La *résistance à la digestion* protéolytique complète par toutes ces enzymes est due à la *teneur importante en Proline* contenue dans ces oligopeptides et au *déficit en activité Prolyl-Endopeptidase* caractéristique de la MC. Ceci est à l'origine de l'accumulation de larges fragments peptidiques (d'environ 50AA) à haute concentration en Proline et Glutamine au niveau de l'intestin grêle.

Les peptides résultants appartiennent à un large répertoire dont on distingue deux catégories, ceux qui sont impliqués dans le développement d'une :

❖ RI adaptative, dont :

- ✓ Le 33 mer, le plus puissant stimulant des LT CD4+: L'équipe de SHAN et al a synthétisé un peptide (recombinant) le « 33mer », en imitant la digestion Gastro-intestinale d'une α/β -Gliadine représentative de la α II-Gliadine ;

33 aa:

- α II-Gliadine « 56-88 ».
- Produit par protéolyse gastro-intestinale normale.
- Contient six copies partiellement chevauchées de trois épitopes reconnus par les LT.
- Puissant stimulant des LT après déamidation par la tTG2.
- Contenu important en proline : 13aa des 33 sont pro.
- Prend une conformation en hélice poly proline de type II (en milieu soluble), conformation adoptée par les peptides qui se lient aux molécules HLA de classe II.
- ✓ Le peptide « pA2 », responsable de l'activation des LT CD8+.

❖ RI innée:

Dont entre autres, les peptides : p31-43, **p31-49**, p57-68, p62-75. (28)

VIII-b) Passage des peptides de gluten à travers la muqueuse intestinale :

La perméabilité de la muqueuse intestinale est altérée au cours de la maladie cœliaque. Le passage des peptides de gluten peut se faire selon 3 voies :

Par passage paracellulaire: le gluten, probablement via sa liaison au CXCR3 sur l'épithélium intestinal, entraîne une surexpression de la zonuline via une voie MyD88-dépendent, qui est une hormone synthétisée et sécrétée par la cellule épithéliale au niveau du pôle apical, où est exprimé

son récepteur spécifique. Elle agit de façon autocrine sur ces cellules en transduisant un signal intracytoplasmique qui aboutit à la polymérisation des filaments de l'actine, leur contraction et l'ouverture de la jonction serrée, ce qui va compromettre le système de la jonction serrée.

Par passage transcellulaire : les peptides de gluten passent dans la lamina propria par transcytose (action dépendante de l'INF- γ).

Par rétrotranscytose : via le CD 71 (récepteur de la transferrine). Qui va internaliser les complexes IgA sécrétoires-peptides de gluten vers la lamina propria. (29)

VIII-c) Modification des peptides de gluten:

Rôle de la transglutaminase tissulaire tTG2: La tTG2 est une enzyme ubiquitaire Ca^{2+} dépendante. Son rôle physiologique est mal connu. Elle a un rôle probable dans la réparation tissulaire, apoptose cellulaire, stabilisation des protéines de la matrice extracellulaire, modification des enzymes endogènes et exogènes.

La tTG2 possède une forte avidité pour les peptides de gluten. Elle va substituer le résidu de glutamine sur ceux-ci par de l'acide Glutamique chargé négativement, c'est la déamidation. Le but de cette substitution étant de renforcer la liaison à la poche à peptide des molécules HLA DQ2/DQ8.

La tTG2 peut :

- Créer des liaisons covalentes entre deux peptides de gluten,
- Se lier elle-même aux peptides de gluten déamidés,
- En outre, les résidus de Glutamine qu'elle a substituée par des résidus d'acide Glutamique seront transférés vers les protéines de la matrice extracellulaire, le résultat étant la formation de néo-antigènes responsables du développement des MAI associées. (30)

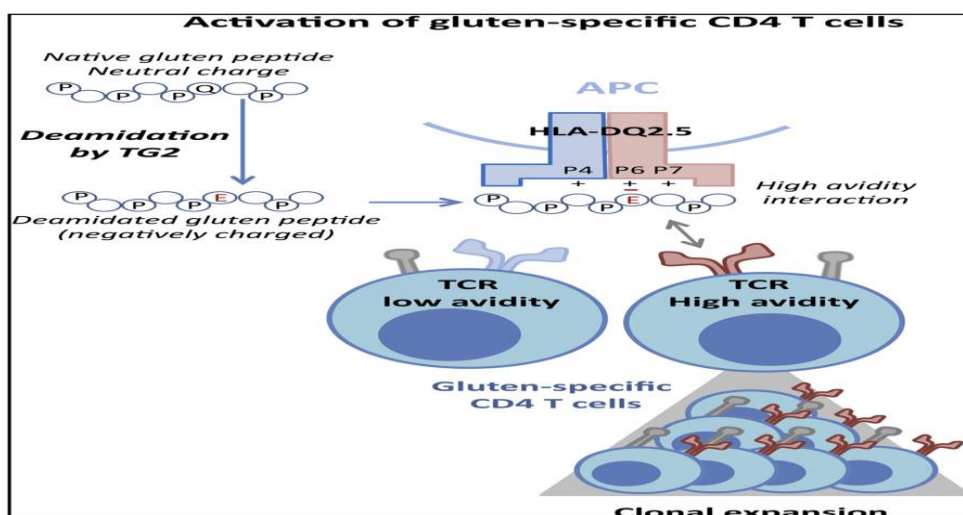


Figure 11 : activation des cellules T CD 4 par le

VIII-d) Présentation des peptides de gluten aux LT CD4+ :

La présentation des peptides de gluten déamidés et non-déamidés pris en charge par les CD intestinaux se fait par liaison directe aux molécules HLA DQ2 ou DQ8 dont la poche comporte des résidus chargés positivement permettrait l'ancrage préférentiel de peptides ayant des résidus chargés négativement en position P4, P6, and P7 pour HLA DQ2 et P1, P4, and P9 pour HLA DQ8. Dans le cas du complexe TG2-33mer déamidé, ce complexe va être internalisé, la tTG2 processer et présenter tandis que le 33-mer est directement fixé aux molécules HLA DQ2/DQ8 de surface. La finalité étant la génération de clones lymphocytaires B et T spécifiques; (31).

VIII-e) Gène HLA - Effet dose :

L'intensité de la réponse immunitaire T spécifique au gluten est définie par le nombre de complexes HLA-peptides de gluten exprimés à la surface des CPA.

Ce modèle est basé sur le fait que les individus homozygotes HLADQ2 ont au moins un risque plus élevé de 5 fois à développer la MC que les individus HLADQ2 hétérozygotes. (32)

VIII-f) Rôles des LTCD4+dans l'inflammation intestinale

Les LT CD4+ activés sécrètent des cytokines qui vont déclencher les lésions observées au cours de la maladie cœliaque. On observe des taux élevés d'INF γ , IL-18, et d'IL-21.

- Activation des cellules épithéliales intestinales (INF γ).
- Activation des LIE (IL21 en synergie avec IL15).
- Blocage de l'effet inhibiteur des LT régulateurs (IL21 en synergie avec IL15).
- Augmentation de l'expression du CD71 ce qui facilite le passage des complexes IgA-gluten.
- Activation des macrophages et fibroblaste et libération des MMP1, 3, 12 .
- Help des LB pour la production d'IgA et d'IgG anti-gliadine et anti-tTG2 (amplification de l'inflammation en réagissant avec les RFc à la surface des CPA et peuvent contribuer aux manifestations extra-intestinales).(33)

VIII-g) La pathogénie des auto-anticorps :

- Ac anti gliadine d'isotype IgA qui normalement lie les peptides de gliadine au niveau de la lumière intestinal facilitant ainsi leur élimination semblent, au contraire, avoir un rôle dans le passage de ces peptides a travers les CE (rétrotransport).
- Ac anti-tTG:
- ✓ Liaison au tTG des enterocytes : augmentation de la perméabilité intestinale;

- ✓ Implication dans l'atrophie villositaire: peu probable (dépôts chez patient avec MC latente aussi bien que MC active);
- ✓ Inhibition de la transamidation mais pas la déamidation;
- ✓ Dépôts dans le derme (réaction croisée avec tTG 3): **dermatite herpétiforme**;
- ✓ Peuvent inhiber les effets du TGFβ, élément indispensable à la formation des villosités intestinales, ce qui inhibe la différenciation des cellules épithéliales cryptiques de la muqueuse intestinale.

VIII-h) Activation des fonctions cytotoxiques des LIE :

Les cellules épithéliales sécrètent des taux élevés d'IL15 qui va induire l'expression de NKG2D et de CD94-NKG2C par les LIE avec perte d'expression du NKG2A. L'IFNγ conduit à une up-régulation de l'expression de MIC et d'HLA-E sur les cellules épithéliales. Ce qui va aboutir à l'activation de la cytotoxicité cellulaire et destruction des cellules épithéliales. NKG2D et IL15 conduisent à la sécrétion d'acide arachidonique et de leucotriènes, activation des granulocytes.(34,35)

Remarque :

Certains peptides de gluten sont directement toxiques (réponse innée), c'est le cas du peptide non immunodominant p31-43/49 issu de l'α-gliadin qui est suspecté de pouvoir induire la production de l'IL15 par un mécanisme non encore élucidé.

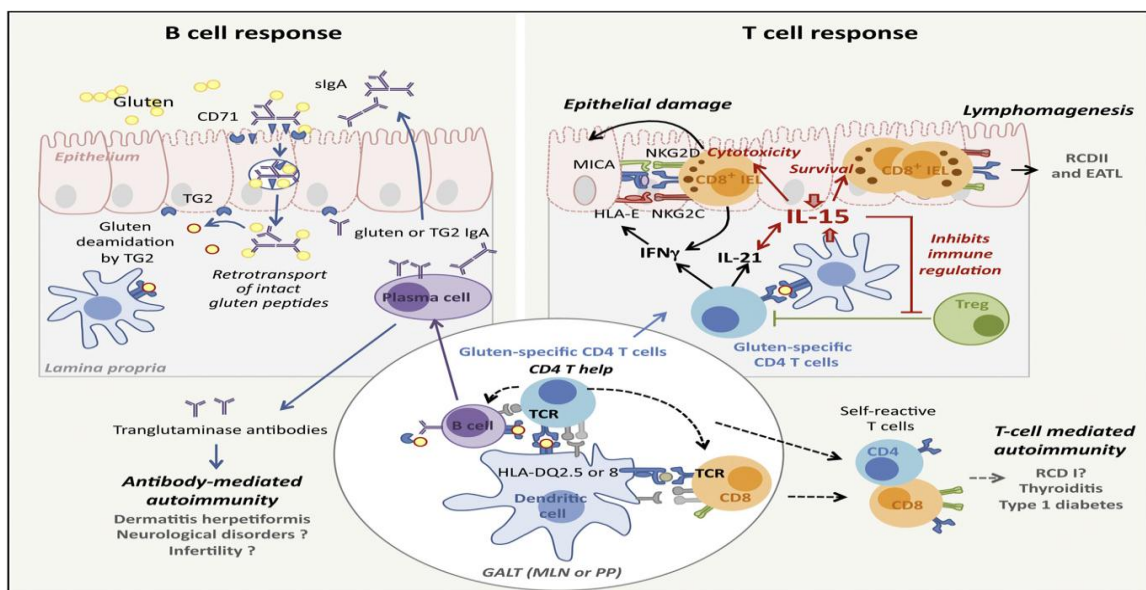


Figure 12 : réactions immunitaires induites par l'introduction du gluten

En conclusion la MC est caractérisée par trois éléments primordiaux :

- Infiltration par les LIE
- Atrophie villositaire (Destruction des CEI)
- Hyperplasie des cryptes : KGF (keratinocyte growth factor) facteur de croissance pour les cellules cryptiques.

IX-DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE :

IX-1-Diagnostic immunologique :

L'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastro enterology, Hepatology and Nutrition*) vient de réviser ses recommandations pour le diagnostic de la maladie cœliaque, en place depuis 1990 (36). Si la biopsie intestinale reste le *gold-standard* chez l'adulte, les marqueurs biologiques peuvent à présent suffire chez les enfants présentant une forte suspicion clinique.

IX-1-a- Principaux marqueurs biologiques:

- **Les auto-anticorps anti-endomysium (EMA) :**

Ils ont été mis en évidence par Chorzelski et al. en 1983. La technique de détection la plus utilisée est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe d'oesophage de singe qui montre une fluorescence du muscle lisse donnant un aspect en « nid d'abeille » (Cf.Figure8). La sensibilité des IgA antiendomysium est très bonne : 88 % à 100 % chez l'adulte(37), plus faible chez l'enfant dans certaines études. La spécificité est très élevée (95 % à 100 %) et la valeur prédictive positive pratiquement de 100 %. Ce test a longtemps été considéré comme le « gold standard » de la sérologie. Mais sa réalisation est délicate (lecture subjective devant être réalisée par un personnel expérimenté).ces anticorps sont de plus en plus remplacés par les IgA antitransglutaminase (IgA anti-tTG) (38). Ce test peut être utilisé en contrôle d'IgA antitransglutaminase négatives chez des patients présentant une clinique évocatrice.

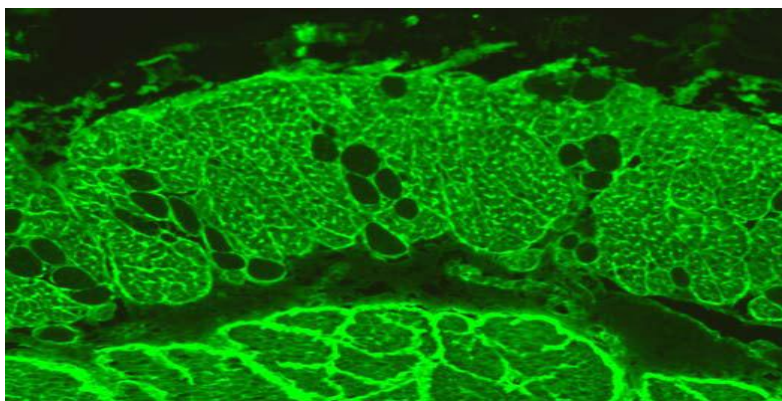


Figure 13 : Recherche par immuno fluorescence indirecte des anticorps anti-endomysium (EMA) sur œsophage de singe

- **Les auto-anticorps anti-transglutaminase tissulaire (anti-tTG)**

Ces anticorps sont déterminés essentiellement par techniques ELISA, en microplaques le plus souvent. Ils peuvent aussi être déterminés par des techniques automatisées.

Les tests de première génération utilisaient comme antigène une transglutaminase extraite de foie de cobaye. Ces tests avaient des performances inférieures à celles des tests déterminant les EMA, en particulier une faible valeur prédictive positive. Les techniques de seconde génération utilisant comme antigène une transglutaminase tissulaire humaine de type 2, purifiée ou recombinante, ont une sensibilité et une spécificité excellente (97-100 %) (39).

La corrélation entre ces IgA anti-tTG et les EMA est excellente. Etant donnée cette excellente corrélation et la praticabilité nettement supérieure de la méthode utilisée pour les IgA anti-tTG par rapport à l'IFI, ces anticorps doivent être le test de dépistage de première intention. Si la recherche est positive, elle permet de confirmer la suspicion clinique et de décider d'une biopsie de l'intestin grêle(40).

- **Un test de dépistage rapide (Biocard™ Celiac Test) :**

a été développé sur sang capillaire par ponction au bout du doigt. Il utilise comme antigène la transglutaminase libérée par l'hémolyse des globules rouges. Sa sensibilité est de 96 %, sa spécificité de 89,7 % Ce test pourrait être utilisé dans les cabinets médicaux en dépistage ou pour le suivi du régime. Un test moins invasif de dosage des IgA antitransglutaminase a été proposé dans la *salive*. La première technique développée était radioimmunologique. Ocmant et al. a validé une technique Elisa (Celikey® de Phadia) sur des prélèvements de salive effectués avec le dispositif Omnisal® et traités par de la N-acétyl-cystéine. La sensibilité est de 90 % et la spécificité de 96,7 % pour le diagnostic de la MC, en plaçant le seuil à 4 U/mL. Ce test pourrait être proposé pour un dépistage à grande échelle des populations pauci symptomatiques.

IX-1-b-Marqueurs biologiques secondaires (abandonnés récemment) :

- **Les anticorps antiréticuline et antigliadine native :**

Ils présentent des performances diagnostiques faibles par rapport aux autres marqueurs disponibles et ne sont quasiment plus utilisés. Leur usage est déconseillé par différents rapports de consensus, français (41) et américain (42). Ils ont été retirés de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en 2008.

IX-1-c-Nouveaux tests :

- **Les anticorps antigliadine désaminée anti DGP :**

Les anticorps antigliadine désaminée (français) ou désamidée (anglais) d'isotype IgG ou IgA semblent les nouveaux marqueurs les plus prometteurs à l'heure actuelle. Les peptides de gliadine native sont désaminés par la transglutaminase tissulaire au niveau de la lamina propria intestinale. L'association de la gliadine désaminée avec la transglutaminase est considérée comme le néo-antigène responsable de la rupture de tolérance. De plus, la désamination favorise la fixation des peptides de gliadine sur le HLA DQ2 et DQ8, faisant le lien entre susceptibilité génétique et facteur environnemental. Les anticorps antigliadine désanimée sont aussi spécifiques que les antitransglutaminases, mais légèrement moins sensibles (44,45). Ils peuvent toutefois être positifs chez certains malades coeliaques confirmés par biopsie, mais négatifs pour les marqueurs habituels (46,47). Plusieurs études suggèrent donc que les associer avec les IgA anti-transglutaminase permettrait d'obtenir une sensibilité au diagnostic proche de 100 % (44,48). Cependant, les différents kits existants proposent des antigènes différents, ce qui expliquerait certaines discordances entre les études, et ce manque de standardisation rend leur utilisation encore expérimentale

- **Anticorps IgA antiactine :**

Les anticorps anti-F actine d'isotype IgA ont été décrits en 2000 au cours de la maladie coeliaque par Clemente et A. Ils auraient un rôle dans la physiopathologie de la maladie : le gluten alimentaire altérerait les réseaux de F actine abondants dans les cellules épithéliales intestinales. La polymérisation de l'actine entraînerait des phénomènes d'apoptose conduisant, après démasquage d'épitopes cryptiques, à l'apparition des anticorps. Malheureusement, la sensibilité de ce test dépend beaucoup de la technique utilisée, variant ainsi de 25 % à 86 % (IFI et Elisa). Cependant, cette recherche aurait un intérêt pronostique, puisqu'une corrélation entre le taux des Ac et l'atteinte intestinale a été mise en évidence. Ce test se normalise sous régime privatif. Cependant, ce test ne permet pas de discriminer une atteinte hépatique auto-immune d'une manifestation hépatique de la MC puisque les Ac anti- F actine sont des marqueurs de communs à ces deux pathologies. Enfin, leur présence peut gêner la recherche d'EMA par masquage de la réactivité dépistée par IFI. (49,50).

IX-2-Étude du HLA :

Il existe une association très forte entre le risque de développement d'une maladie coeliaque et les gènes du système majeur d'histocompatibilité. En effet, 99 % des malades coeliaques présentent un HLA (*Human Leucocyte Antigen*) de classe II DQ2 (DQA1*0501 DQB1*0201) ou DQ8 (DQA1*0301 DQB1*0302) (43). Cependant, ces haplotypes sont présents chez près de 40 % de la population générale : la détermination du génotype ne peut donc être utilisée que pour exclure une maladie coeliaque. Les nouveaux critères de l'ESPGHAN valident son utilisation comme test de première intention chez les enfants à faible risque de maladie coeliaque (parents au premier degré, asymptomatiques), mais son coût élevé (B700, environ 210 €) réserve son utilisation aux milieux spécialisés.

Si la biopsie intestinale reste au cœur du processus diagnostique dans la majorité des cas, la possibilité de s'appuyer uniquement sur la biologie commence à être envisagée pour le diagnostic de la maladie coeliaque. Le développement des marqueurs à base de gliadine désaminée et les associations de tests permettront progressivement de continuer à améliorer les performances de la sérologie, dans l'espoir de pouvoir proposer prochainement un diagnostic fiable, peu coûteux et non invasif pour tous les patients

IX-3-Diagnostique histologique :

Quel que soit son mode de présentation, la maladie coeliaque (MC) est la cause la plus fréquente d'atrophie villositaire chez l'enfant et l'adulte (). L'examen microscopique reste l'examen de référence indispensable pour confirmer le diagnostic avant la mise en route du régime sans gluten. Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent des lésions épithéliales sous forme d'atrophie villositaire de degré variable avec l'hyperplasie des cryptes et des lésions du compartiment lymphoïde associé à la muqueuse intestinale incluant une augmentation du nombre des lymphocytes intra épithéliaux (LIE) et une inflammation du chorion .

- **Atrophie villositaire :**

L'appréciation de l'architecture villositaire nécessite une orientation parfaite des biopsies de manière à obtenir des coupes perpendiculaires à la surface et à visualiser l'axe cryptes-villosités. L'évaluation de l'atrophie villositaire est fondée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). Une hauteur villositaire normale correspond à un rapport V/C compris entre 2 et 3. (51)

La classification que nous utilisons pour quantifier le degré d'atrophie est simplifiée par rapport à **la classification de Marsh** et comporte 4 stades principaux :

✓ **STADE 0** :

type « pré-infiltration ». Cela correspond à une muqueuse pratiquement normale, mais dont l'exposition à une charge en gluten peut faire apparaître une hyperlymphocytose intra-épithéliale. L'évolution des lésions au prochain stade a été observée dans quelques cas, soit spontanément, soit sous l'effet d'une charge orale en gluten.

✓ **STADE 1** :

type « infiltratif ». Il est caractérisé par une muqueuse quasi normale avec comme seule anomalie une infiltration de l'épithélium par des lymphocytes intra-épithéliaux spontanée (> 20% des cellules épithéliales).

✓ **STADE 2** :

type « infiltratif-hyperplasique ». Il comporte, en plus, une hypertrophie cryptique avec augmentation de l'activité mitotique et une infiltration lymphoïde du chorion. L'hypertrophie cryptique est secondaire au rapide *turn-over* des cellules cryptiques et/ou à une ischémie locale induite par les troubles microcirculatoires liés à l'inflammation et au remodelage de la muqueuse.

✓ **STADE 3** :

type classiquement décrit comme « atrophique-hyperplasique ». Les analyses histopathologiques ont montré que le volume entérocytaire de surface était réduit de 25% et celui de l'épithélium de 80%, la densité des LIE étant multipliée par 5. L'augmentation des LIE concerne les villosités mais aussi les cryptes, ce qui n'empêche pas celles-ci de sur-exprimer les molécules du HLA de classe II et de continuer à produire les cellules différenciées, telles que les cellules de Paneth, les cellules endocrines ou les cellules caliciformes. De même les entérocytes de surface, bien qu'altérés morphologiquement et physiquement, gardent la possibilité de sur-exprimer le composant sécrétoire et certaines molécules du HLA de classe II. Il existe différents sous-types du stade 3 :

- IIIa : atrophie villositaire partielle
- IIIb : atrophie villositaire subtotale
- IIIc : atrophie villositaire totale

✓ **STADE 4** :

type « atrophique-hypoplasique ». Il associe l'atrophie villositaire totale et hypoplasie cryptique et se voit dans quelques cas de maladie cœliaque très évoluée, chez des sujets habituellement résistants au régime sans gluten.(52.53)

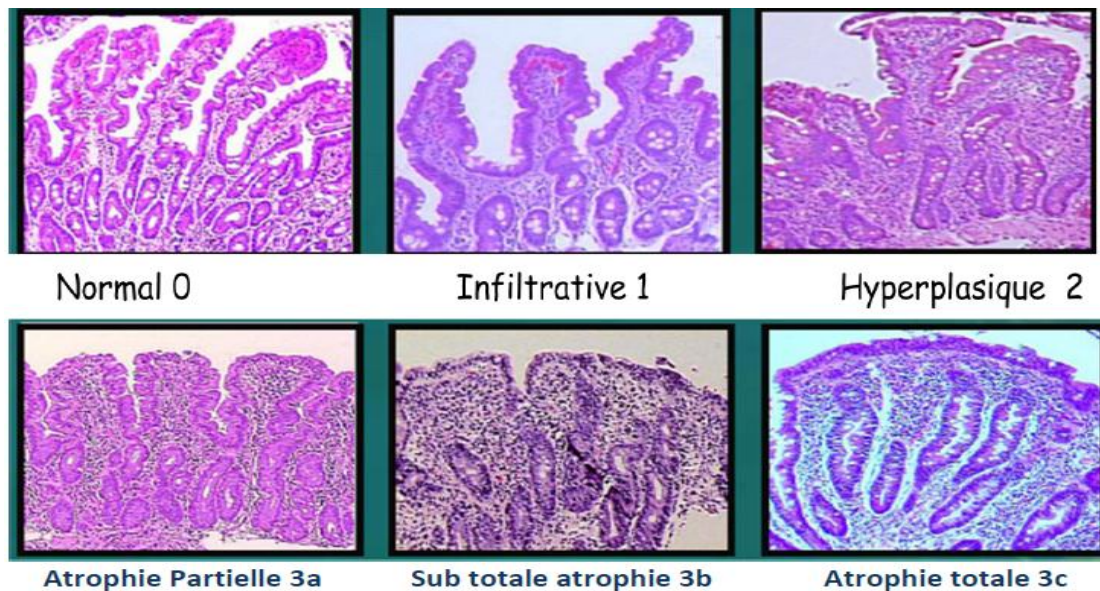


Figure 14 : Le système de classification Marsh des villosités intestinales montre un spectre s'étendant du tissu sain (Marsh 0) à l'atrophie totale (Marsh 3c) .

IX-4-Stratégies diagnostiques chez l'enfant :

Chez l'enfant, l'ESPGHAN distingue 2 situations :

- Enfants à haut risque (symptomatiques) : ils doivent être dépistés par les IgA antitransglutaminase associées à un dosage de l'IgA totale pour exclure un déficit en IgA. Si les IgA antitransglutaminase sont élevées (> 10 fois au seuil de positivité) (54) le diagnostic sans biopsie intestinale pourra être envisagé après une recherche d'anticorps IgA anti-endomysium et un test HLA positif
- Enfants à risque bas (apparentés de malades cœliaques) : il est possible de commencer par une détermination HLA avant de pratiquer les tests sérologiques.

Chez les sujets déficitaires en IgA, la recherche d'IgG antitransglutaminase est actuellement recommandée, mais des études suggèrent que les IgG antigliadine désaminées pourraient être également utilisées dans cette indication (55).

Guideline :

Conformément aux critères actuellement applicables de l'ESPGHAN :

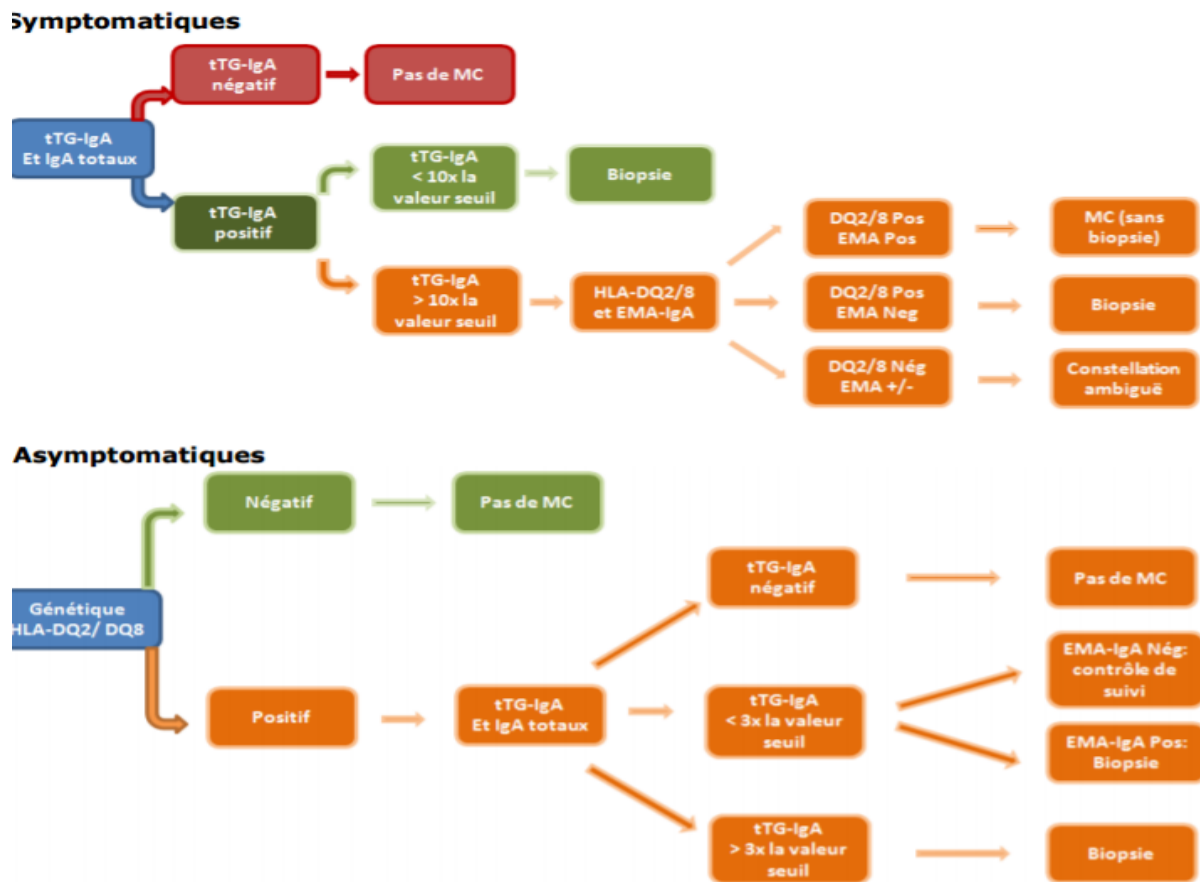


Figure 15 : guideline du diagnostic de la MC selon ESPGHAN

X-Les complications de la maladie cœliaque :

Le pronostic à long terme de la maladie cœliaque (MC) est dépendant du développement de complications, en particulier l'ostéoporose et les affections malignes(56). Les complications peuvent révéler la maladie, car l'atrophie villositaire peut n'avoir aucune expression digestive, surtout chez l'adulte, c'est le cas souvent des complications hématologiques et endocriniennes.

X-1-Complications directes:

Ces complications regroupent celles directement secondaires à l'entéropathie. Leur diagnostic peut être l'occasion de découvrir la MC. Elles sont en règle prévenues par le RSG et une fois constituées, très améliorées, voire guéries, par le régime

X-1-1-Complications nutritionnelles :

- **dénutrition :**

C'est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui, car apanage de formes évoluées, avec diarrhée majeure, anorexie, amaigrissement, déficit musculaire, hypoalbuminémie et complications carencielles multiples. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive. La nutrition entérale par sonde n'est habituellement pas nécessaire, à condition de suivre la reprise pondérale sous RSG et de compléter en vitamines et minéraux (57)

- **retard de croissance et la petite taille :**

Le retard staturo-pondéral est une manifestation fréquente, parfois révélatrice, parfois isolée, de la MC chez l'enfant. La croissance se normalise rapidement après l'instauration du RSG, et les cœliaques ayant suivi le RSG pendant l'enfance ont une taille adulte normale(58). L'absence de normalisation de la croissance par le RSG doit faire rechercher et traiter un déficit en hormone de croissance(59). Les cœliaques diagnostiqués à l'âge adulte, surtout les hommes, chez lesquels l'interrogatoire relève des symptômes digestifs dans l'enfance ont en revanche une taille très diminuée (près de 10 cm) par rapport à une population contrôle (60).

- **Carences vitaminiques :**

Une carence en vitamine K responsable d'un allongement du temps de prothrombine est observée chez 20 % des cœliaques(61) et des observations d'accidents hémorragiques majeurs ont été rapportées. Les différentes carences en vitamines liposolubles et en minéraux (zinc, cuivre) s'intègrent habituellement dans un tableau de malabsorption sévère avec de 'nutrition. Un point particulier est le risque de carence en vitamines B induit par la suppression des céréales alimentaires sous RSG.

X-1-2-Complications hématologiques :

- **L'anémie et autres manifestations hématologiques :**

La moitié et les trois-quarts, respectivement, des cœliaques ont une carence en vitamine B12 et en folates retentissant sur l'hématopoïèse, avec macrocytose, neutropénie, thrombopénie, puis si la carence n'est pas corrigée, anémie macrocytaire, troubles de l'humeur, manifestations neurologiques. Par ailleurs, la MC expose à la carence martiale, par le biais d'un déficit d'absorption du fer et de l'exsudation entérocytaire. La traduction initiale est l'hypoferritinémie

isolée, responsable de fatigue et syndrome dépressif, précédant l'installation d'une anémie microcytaire.

- **Hyposplénisme :**

L'hyposplénisme est observé chez 30 % des cœliaques. Il est reconnu sur l'hémogramme par la présence de corps de Howel Jolly et une hyperplaquettose. Il expose le patient à des complications infectieuses et justifie les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque(62)

X-1-3- Complications osseuses :

- **L'ostéoporose :**

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de MC par rapport aux non-cœliaques (3,4 % vs 0,2 %)(63). Il existe également une augmentation du risque fracturaire, qui persiste toute la vie, même des années après le diagnostic(64). Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie(65).

- **Rachitisme et ostéomalacie :**

Il s'agit de complications classiques de la carence profonde et prolongée en vitamine D, encore observées aujourd'hui dans des contextes particuliers. La présentation sous forme d'une myopathie des racines, isolée, est particulièrement trompeuse.(66)

X-2-Complications indirectes et maladies associées :

Ce chapitre regroupe les pathologies associées à la MC pour lesquelles le lien de causalité avec le gluten est moins clairement établi et l'effet bénéfique du RSG non démontré.

- **Les troubles de la fécondité :**

Les patientes cœliaques non traitées ont une augmentation significative de retard pubertaire, de ménopause précoce, et d'aménorrhée secondaire(67) . Par ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques montrent que les cœliaques sous régime normal ont un risque augmenté de fausses couches spontanées (15 % vs 6 %), de diminution de la fertilité (1,9 vs 2,5 naissances), de petit poids de naissance. La pathogénie de ces troubles est inconnue.

- **Accidents cardiovasculaires :**

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale(68). Cela est observé alors même que le pourcentage de fumeurs est inférieur à celui de la

population générale. La cholestérolémie est souvent abaissée, mais surtout sur la fraction HDL. Une hyper-homocystéinémie est trouvée plus fréquemment (20 % vs 5 % dans la population générale) et pourrait en partie expliquer ce risque augmenté. Le risque de thrombose veineuse est aussi augmenté. L'effet du RSG sur la prévalence des accidents cardiovasculaires est mal connu. Toutefois, le régime normalise l'homocystéinémie et entraîne une amélioration de la fonction cardiaque en cas de cardiomyopathie dilatée(68).

- **Les neuropathies :**

Six à 10 % des cœliaques développent des complications neurologiques(69). Ces complications doivent faire éliminer une étiologie carencielle, particulièrement en vitamine E, vitamines du groupe B et cuivre, en fait rarement en cause. Le plus souvent elles ont une forte composante inflammatoire, ne sont pas influencées par le RSG ni la supplémentation vitaminique et peuvent progresser malgré un suivi strict du régime et la guérison histologique de l'entéropathie(70). Les plus fréquentes sont l'ataxie cérébelleuse, l'épilepsie, les neuropathies périphériques, la démence progressive et la leuco-encéphalopathie multifocale.

- **Maladies auto-immunes :**

Quinze à 25 % des cœliaques, soit cinq à dix fois plus que la population générale, ont ou développeront une autre maladie auto-immune : essentiellement diabète insulino-dépendant et thyroïdite, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, cirrhose biliaire primitive. . .etc. Inversement, la MC peut être diagnostiquée par dépistage dans une population de diabétiques insulino-dépendants ou de patients atteints de thyroïdite. La prévalence de la MC chez les patients diabétiques insulino-dépendants est de 3 à 8 %(71). L'exposition au gluten chez des cœliaques non diagnostiqués et génétiquement prédisposés pourrait favoriser le développement de cette auto-immunité(72).

- **Affections diverses :**

La MC est également associée à d'autres affections rares qui ne peuvent être reconnues comme des complications, notamment ; l'hémossidrose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, la pancréatite aigue, certaines formes de cardiomyopathie, l'hyperplasie nodulaire régénérative. . .etc.

X-3-Cancers et lymphomes :

Les patients atteints de MC ont une augmentation du risque global d'affections malignes, principal responsable de l'augmentation de la mortalité (multipliée par deux). Cette augmentation porte essentiellement sur les cancers digestifs et les lymphomes. Des études de population récentes

démontrent que ce risque de cancer est en fait moins important que décrit initialement, peut-être parce que la MC est aujourd'hui plus largement diagnostiquée(73,74). Quand la MC a été diagnostiquée dans l'enfance, il n'est pas observé de risque augmenté de cancer, très probablement en raison de l'initiation précoce du RSG(73). De même, les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de RSG n'ont pas un risque augmenté de cancer du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps(75). Enfin, chez l'adulte symptomatique, le RSG bien suivi et prolongé au moins cinq ans diminue de façon significative le risque global de cancer (carcinomes et lymphomes confondus), mais la différence porte essentiellement sur les lymphomes(76)

X-3-1- Cancers digestifs :

Les cancers dont la fréquence est augmentée au cours de la MC sont les carcinomes de l'œsophage et de l'oropharynx (standardized incidence ratio [SIR] respectivement de 2,3 et 4,2), l'adénocarcinome du grêle, le cancer du colon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas. En revanche, le risque de cancer du sein est diminué (SIR 0,3)(73). L'augmentation très particulière de l'incidence des cancers des voies digestives supérieures a fait évoquer la responsabilité de la carence en vitamine A.

X-3-2-Lymphomes :

Le risque relatif de lymphome dans la population cœliaque est augmenté de trois à 80 selon les études(77,78). Il faut distinguer les lymphomes non hodgkiniens B non spécifiques et le lymphome T intestinal (enteropathy-associated T celllymphoma [EATL]), qui est une complication très particulière. Le risque individuel d'EATL est de l'ordre d'un pour 1000, et l'incidence annuelle d'un cas pour 10 000.

- **Lymphomes B :**

La MC est associée à un sur-risque de lymphomes B non hodgkiniens, de localisation intestinale ou non. Le risque de maladie de Hodgkin est aussi augmenté, mais non celui de leucémie lymphoïde chronique. Le sur-risque de lymphome, globalement de l'ordre de cinq sur un, tend à diminuer depuis les années 1990. Ce sur-risque est partagé par les parents du premier degré non cœliaques, ce qui suggère une forte participation génétique(74).

- **Sprue réfractaire et lymphome cryptique :**

La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Ce tableau peut être présent d'emblée ou compliquer secondairement une MC auparavant contrôlée par le régime (79) et serait observé dans 1 à 5 % des maladies cœliaques de l'adulte (80).

- **Le lymphome T intestinal (EATL) :**

Le lymphome T intestinal constitue la complication ultime de la MC, éventuellement favorisée par une mauvaise observance du RSG. Il est plus fréquent chez l'homme et autour de 60 ans. Il doit aussi être évoqué devant une résistance secondaire au RSG. Il est généralement multifocal, localisé au niveau du jéjunum mais aussi de l'iléon ou au niveau de sites extradiigestifs. Le diagnostic peut être difficile, et parfois nécessiter une cœlioscopie exploratrice avec biopsie ganglionnaire, voire résection segmentaire de grêle. Le pronostic est mauvais avec une survie à 30 mois inférieure à 20 % (81).

XI-Traitement:

XI-1-Le régime sans gluten :

Le seul traitement efficace consiste en l'éviction du gluten dans le régime alimentaire. Ce traitement donne généralement de bons résultats quand il est bien respecté. Cependant, certains malades rechutent avec des quantités infimes de gluten (10 mg par jour).

Le RSG permet habituellement la diminution du syndrome de malabsorption, l'amélioration des symptômes classiques (diarrhée, douleurs abdominales, ballonnements), l'anémie et les aphtes. Le RSG permet une régression partielle ou complète de la déminéralisation osseuse ce qui constitue incontestablement un argument pour justifier et motiver un régime contraignant, en particulier auprès des adolescents en période de croissance. L'ostéopénie régresse plus ou moins complètement chez 80% des malades après 12 mois d'un RSG bien suivi

Le RSG ne permet habituellement pas la guérison des maladies auto-immunes associées, hormis pour la dermatite herpétiforme, psoriasis ou l'alopecie. L'efficacité et la surveillance du RSG sont appréciées par l'amélioration clinique et biologique après un à trois mois de régime et par la régression des anomalies histologiques et la négativation des anticorps spécifiques après 12 mois de régime. Alors que l'amélioration clinique est rapide, l'atrophie villositaire ne régresse généralement pas avant six à 24 mois de RSG (82).

XI-2-Observation de régime sans gluten :

Le régime sans gluten bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à 2 ans, plus rapidement et complètement chez l'enfant chez lequel la muqueuse redevient habituellement normale après 1 an de régime. Les lésions épithéliales disparaissent en premier, avec une repousse villositaire partielle ou totale, suivies d'une diminution de la cellularité du chorion et d'une diminution du nombre des LIE, dont le nombre reste plus élevé que la normale.

En effet, tandis que le nombre de LIE TCR $\alpha\beta$ diminue avec la repousse villositaire, le contingent de LIE exprimant le TCR $\gamma\delta$ reste plus élevé que la normale (83).

XI-3-Suivi immunologique du régime :

Un suivi correct du régime se traduit dans la majorité des cas par la disparition des anticorps en quelques mois. Le suivi est généralement réalisé par les IgA anti-transglutaminase, qui donnent une évaluation plus précise du niveau d'anticorps que les anti-endomysiums, dont la recherche se fait par une technique semi-quantitative (immunofluorescence indirecte). Cependant, peu d'études ont corrélé l'atteinte résiduelle de la muqueuse intestinale avec le niveau d'autoanticorps, et certaines études suggèrent que les antigliadines désaminées pourraient présenter un intérêt dans cette indication (84,85).

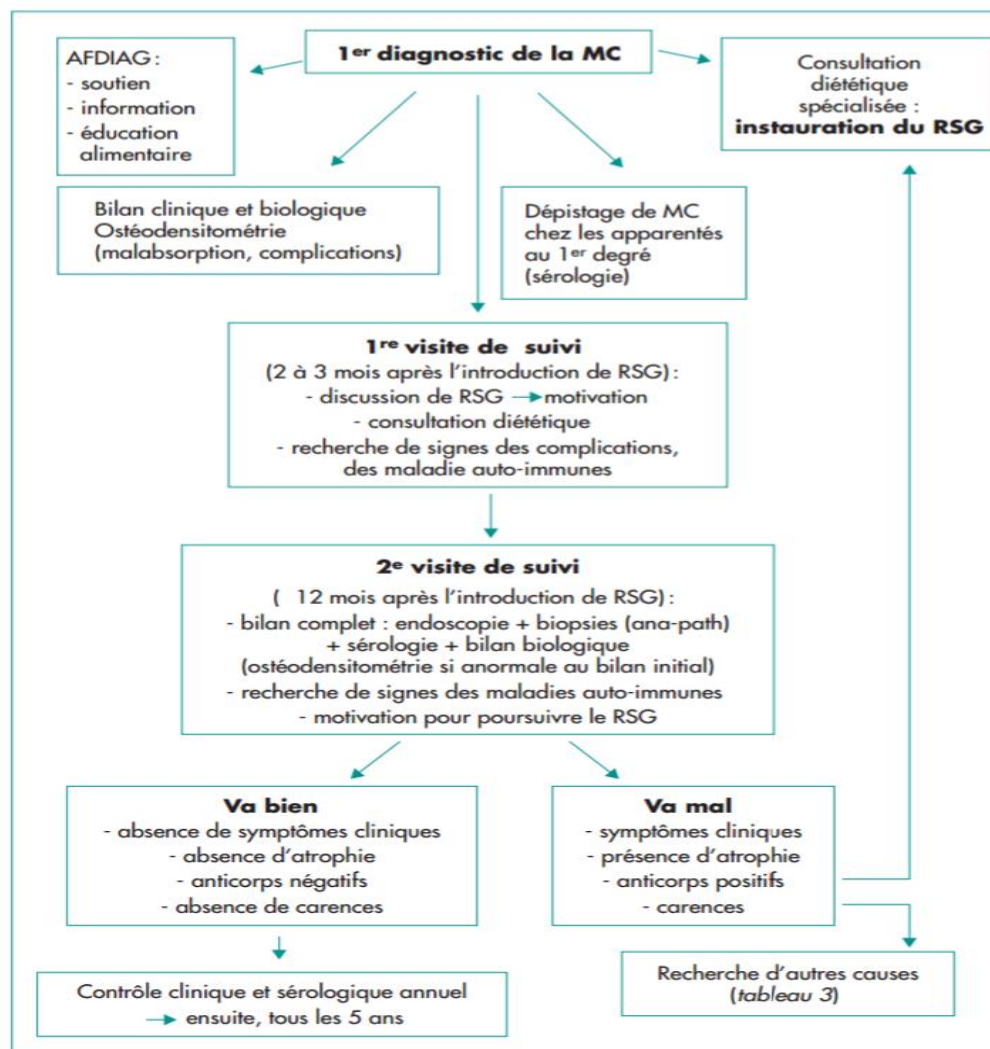


Figure 16 : Algorithme résumant la prise en charge initiale et le suivi des patients cœliaques.

AFDIAG : Association française des intolérants au gluten

Partie pratique

OBJECTIFS DE TRAVAIL :

Objectifs principaux :

- Intérêt du nouveau marqueur sérologique IgA anti-actine dans le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque dans la population pédiatrique.
- Evaluer prospectivement la corrélation de la sérologie IgA anti-actine avec le degré d'atrophie villositaire chez les personnes présentant des symptômes évocateurs de maladie cœliaque.
- L'intérêt du dosage anticorps anti-actine IgA pour réduire davantage le nombre de biopsies.

Objectifs secondaires :

- Estimer l'intérêt des IgA anti-actine dans le diagnostic de la maladie cœliaque de l'enfant par rapport aux anticorps anti-transglutaminase, anti-endomysium et anti-gliadine
- Evaluer rétrospectivement l'intérêt de dosage sérique des anti tTG et anti EDM dans le diagnostic de la maladie cœliaque

I-MATERIELS ET METHODES :

I-1 Matériels d'étude :

Type d'étude et population étudiée :

Il s'agit d'une étude rétro-prospective s'étalant sur une période de 5 ans et deux mois (du Mars 2013 au Mai 2018) ; portant sur des enfants malades ou suspectés d'être atteints d'une maladie cœliaque colligés au laboratoire d'immunologie du centre hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA dans le cadre de diagnostic ou suivi de la maladie.

Les résultats sérologiques sont apportés par le laboratoire de l'immunologie de l'unité.

Les données cliniques et endoscopiques sont recueillies à partir du registre des comptes rendus de l'endoscopie digestive du service de pédiatrie et pour les patients qui ont été hospitalisés au sein du service.

Les données histologiques (biopsies) ont été apportées par les malades après l'avoir faire à titre externe.

I-1-1- Population cible (matériel humain):

Le groupe des malades était composé de 43 enfants : 32 filles et 11 garçons âgés de 24 mois à 15 ans (âge moyen : 7 ans et 8 mois); tandis que le groupe témoin positif comprenait 20 personnes des différents âges.

-Critères d'inclusion :

- ✓ Âge inférieur à 16 ans
- ✓ Diagnostic de maladie cœliaque certain (sérologie positive associée à une atrophie villositaire)
- ✓ Suivi régulier au niveau du service.

-Critères de non inclusion :

- ✓ Malades supérieur à 16 ans.
- ✓ Diagnostic incertain de maladie cœliaque (sérologie négative, absence d'atrophie villositaire).

-Critères d'exclusion :

A noter que des difficultés ont été rencontrées lors de la collecte des données, notamment :

- ✓ L'absence de quelques informations intéressantes surtout l'enquête alimentaire et quelques examens biologiques,
- ✓ Le manque de sérums et des renseignements cliniques (biopsie et histologie intestinale),
- ✓ L'absence du suivi régulier et la perte de vue des malades après leurs sorties de l'hôpital. C'est le cas chez 09 enfants. Les 34 dossiers restants sont complets.

I-1-2- Matériel non humain:

Tubes de prélèvement :

Pour tous les patients, les sérums prélevés ont été répartis en petits tubes (ependorf) après centrifugation, portant l'identification du malade et son numéro d'ordre.

Fiche de renseignement :

Les renseignements médicaux ont porté sur les antécédents d'allaitement maternel, l'âge d'introduction du gluten, et l'âge aux premiers symptômes. Les signes cliniques à détailler étaient l'existence ou non d'une diarrhée, d'un retard staturo-pondéral, d'une cassure de la courbe du poids, d'un ballonnement abdominal, d'une anorexie, enfin la présence éventuelle d'autres signes à préciser. L'existence d'une pathologie associée: diabète, dermatite herpétiforme, épilepsie, arthrite ou autre devrait être mentionnée. Ces renseignements étaient complétés par l'âge lors de la biopsie intestinale et l'aspect histologique de la muqueuse: Atrophie villositaire totale ou subtotale ou partielle, et le type des anticorps anti-gliadine, endomysium et/ou anti-transglutaminase(**voir annexe**).

I-2-Méthodes :

Sur la base de la prescription médicale, il a été déjà procéder à la réalisation des analyses suivantes :

- Recherche des anticorps anti-transglutaminase de type IgA par méthode immuno-enzymatique ELISA (seuil : 18 UI/ml), complétée en cas de négativité de ces derniers par la recherche des anticorps anti-transglutaminases de type IgG.
- recherche des anticorps anti-endomysium par Immunofluorescence indirect (lame avec substrat d'œsophage de singe, seuil : 1/5e): ce dosage a été pratiqué pour corroborer les résultats des tTGA.

- recherche des anticorps anti-gliadines déamidés par technique ELISA (seuil : 18 UI/ml), ce test a été réalisé chez certains patients dont le résultat des tTGA est non contributif, puis comparé aux résultats des tTGA.
- dosage pondéral des IgA totales par néphélométrie afin d'éliminer un déficit en IgA pouvant masquer une MC avec IgA-tTGA négatif.

Recherche des anticorps anti-actine de type IgA a été fait au fur et à mesure du déroulement de l'étude par une méthode immuno-enzymatique ELISA (seuil : 20 UI/ml).

a-Technique ELISA :

Principe du test :

L'antigène F-actin extrait du thymus de veau est purifié et fixé sur les puits d'une plaque de microtitration en polystyrène dans des conditions qui préservent son état natif. Les contrôles pré-dilués et les sérums de patients dilués sont ajoutés dans différents puits. Une étape d'incubation permet la liaison entre les anticorps F-Actin IgA présents dans le sérum et l'antigène immobilisé dans le puits. Les molécules non liées aux antigènes sont éliminées par lavage. Un conjugué enzymatique anti-IgA humaine est alors ajouté dans chaque puits pour révéler les auto-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 contrôle.

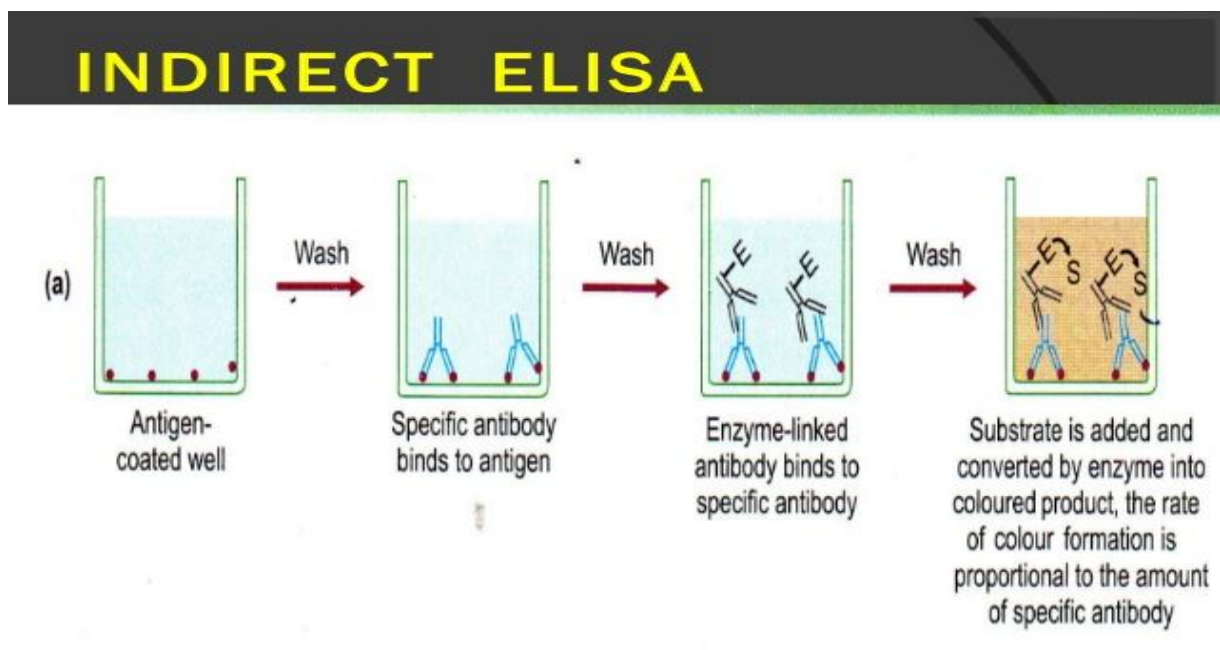


Figure 17 : Protocol de la technique d'ELISA indirecte

b-Technique d'immunofluorescence indirect (IFI) :

Principe du test :

Les sérums de patients et les contrôles appropriés sont incubés sur les coupes congelées. Les anticorps non fixés sont éliminés par lavage. Un marquage fluorescent permet de révéler les auto-anticorps spécifiques. Un lavage élimine le conjugué non fixé. La lecture des lames s'effectue à l'aide d'un microscope à fluorescence. La positivité des échantillons se traduit par un marquage fluorescent vert de certaines régions de la coupe sur lesquelles sont accrochés les auto-anticorps (voir annexe 3).

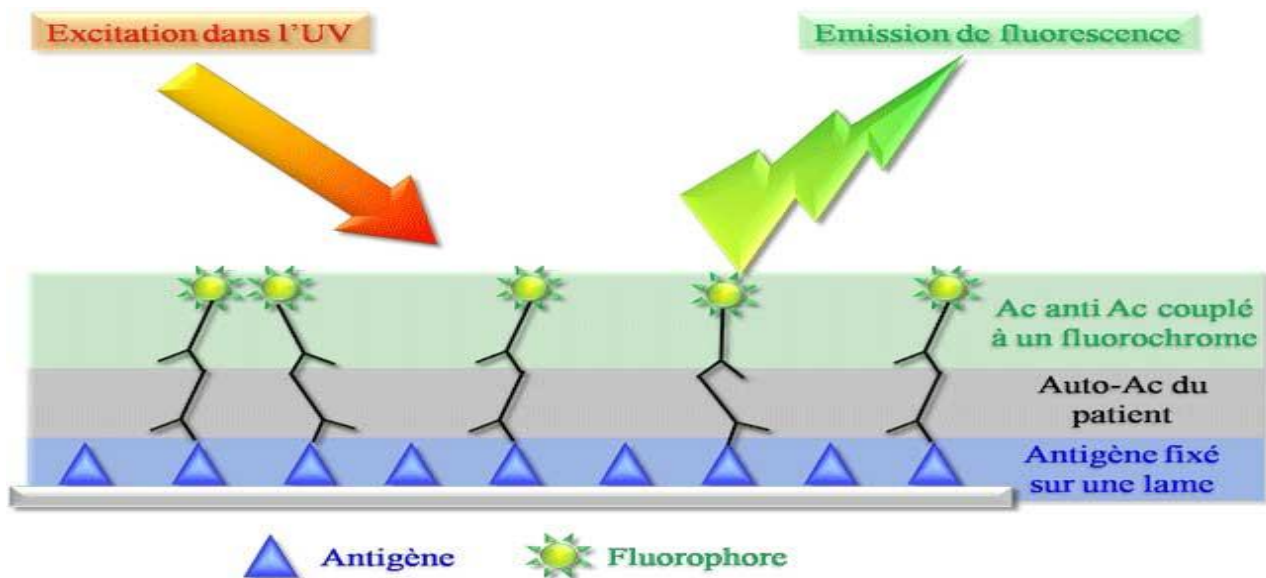


Figure 18 : Technique d'immunofluorescence indirect IFI

c- Méthode d'analyse statistique :

Les données de notre série ont été traitées et analysées par un logiciel : IBM SPSS statics 20

Description :

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) est un logiciel utilisé pour l'analyse statistique. En 2009, elle a été rachetée par IBM. En plus de l'analyse statistique, la gestion des données (sélection de cas, reformatage de fichier, création de données dérivées) et la documentation des données (un dictionnaire de métadonnées est sauvegardé avec les données) sont deux autres caractéristiques du logiciel.

Résultats

I-Données épidémiologiques :

I-1- Fréquence et répartition annuelle :

Quarante-trois malades ont été diagnostiqués au service de pédiatrie durant la période d'étude (2013 au 2018). La répartition annuelle était comme suit :

Année de prélèvement	Effectif	Pourcentage %
2013	3	7,0
2015	11	25,6
2016	2	4,7
2017	15	34,9
2018	12	27,9
Total	43	100%

Tableau 4 : répartition annuelle des malades

La répartition annuelle des cas de maladie cœliaque de 2013 au 2018 est représentée dans la figure suivante :

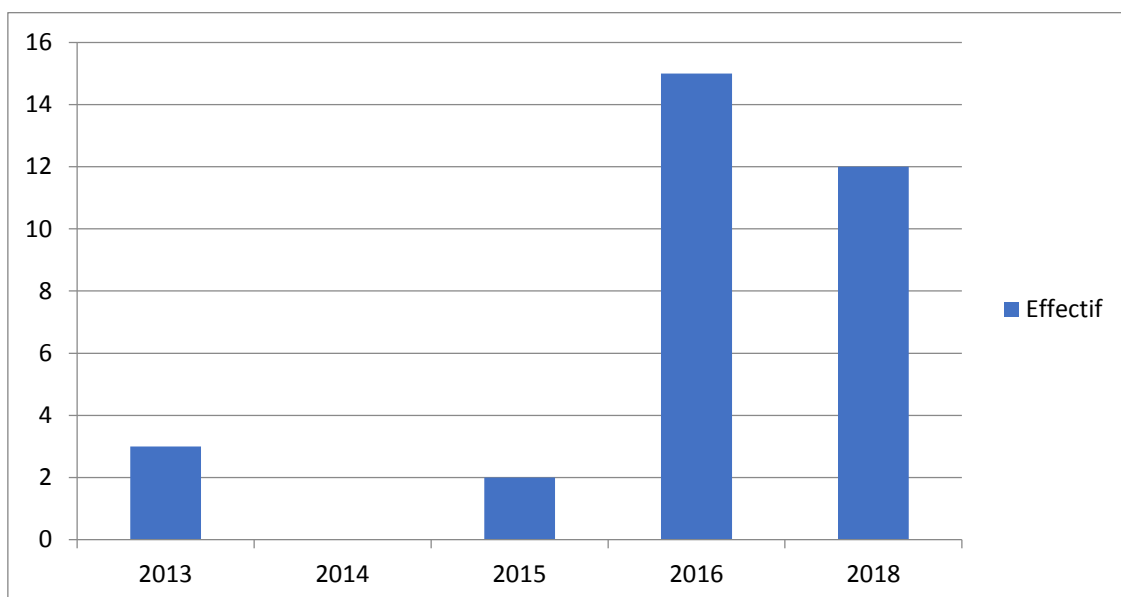


Figure19 : répartition annuelle des malades cœliaques.

1-2-L'âge :

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic est de 7ans et 9 mois, avec des extrêmes allant de 1 an à 15 ans, et un pic de fréquence entre 4 et 12 ans.

	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
L'âge	7,8	4.3	1	15

Tableau 5 : l'âge moyen avec extrémités d'âge

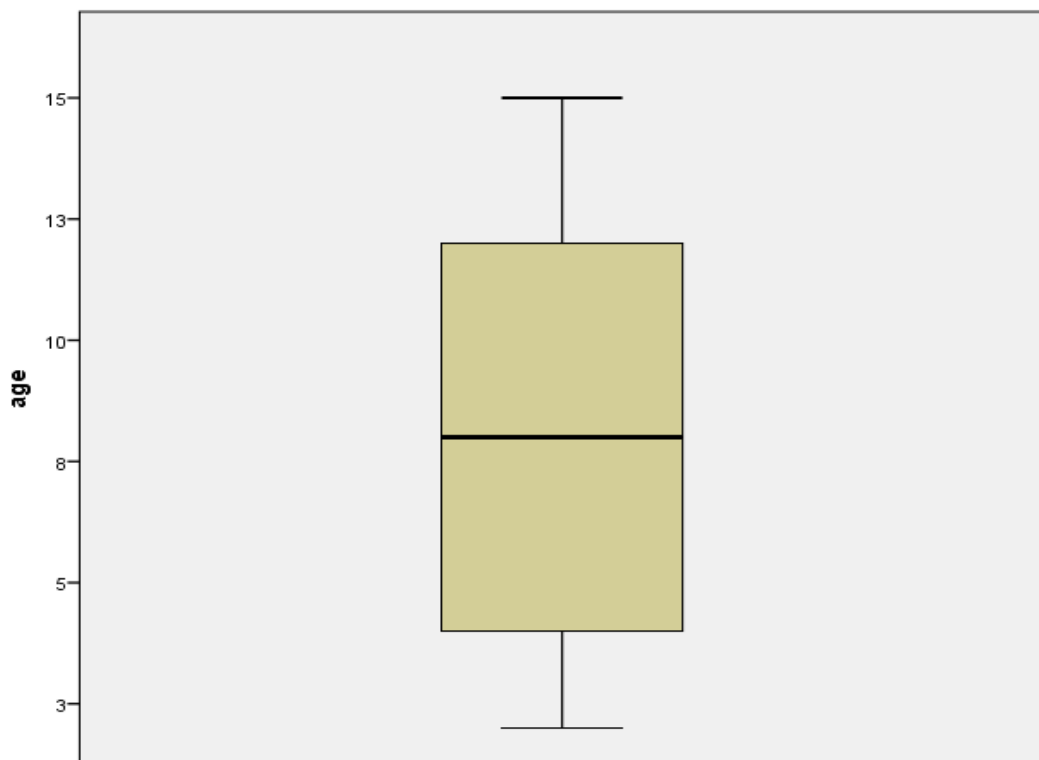


Figure20 : diagramme montrant les différents âges des malades

Pour montrer la catégorie d'âge la plus touchée par la maladie on a classé nos malades ainsi :

Classe d'âge	Fréquence	Pourcentage
1 à 3	8	18,6
4 à 6	10	23,3
7 à 9	11	25,6
10 à 12	4	9,3
13 à 15	10	23,3
Total	43	100,0

Tableau 6 : la répartition des malades par tranche d'âge

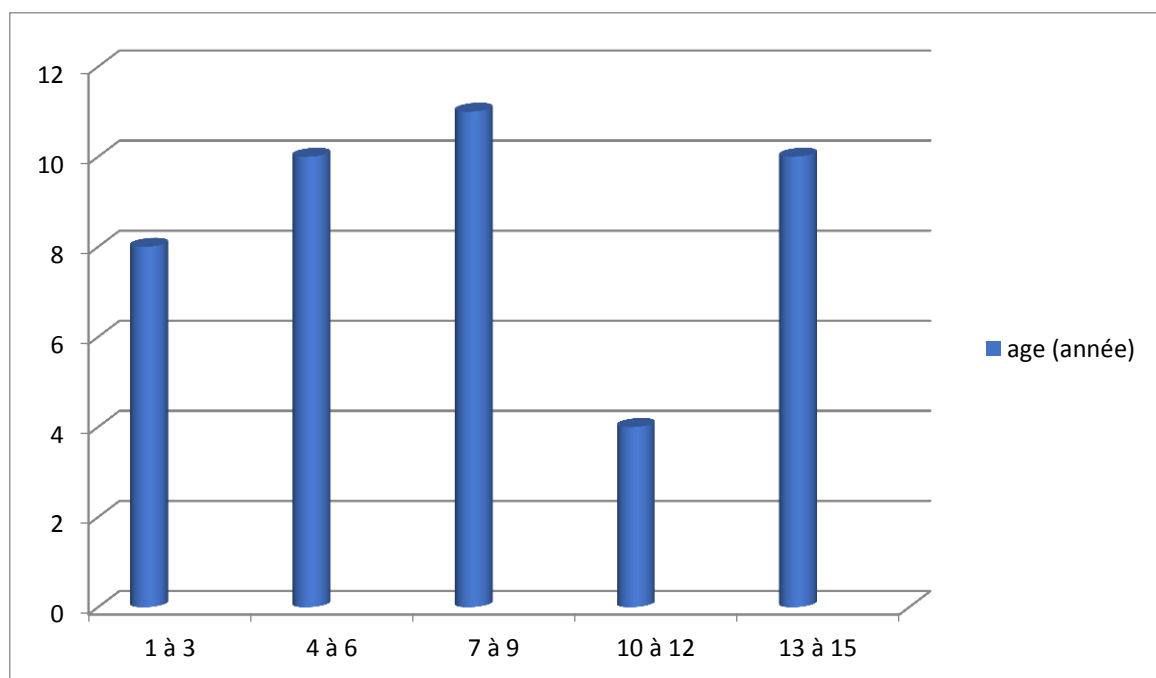


Figure21 : répartition des malades par tranches d'âge

L'histogramme obtenu montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de [7-9 ans[avec un pourcentage de 25,6 % suivie par la tranche d'âge de [4- 6ans[et de [13-15 ans[avec un pourcentage de 23,3 %. On remarque que le tranche d'âge [1- 3 ans[, est aussi touché

par la MC avec des pourcentages 18,6 %. Le tranche d'âge [10-12 ans[et est peu touché par la MC avec un pourcentage de 9,3 %.

I-3-Le genre :

Dans notre série ; 74,4 % de cas étaient de sexe féminin (32 cas), alors que les garçons représentaient 25,6 % (11 cas).

Genre	Fréquence	Pourcentage
FEMININ	32	74,4
MASCULIN	11	25,6
Total	43	100,0

Tableau 7: répartition des malades selon le genre

Le sexe ratio **H/F** est ainsi égal à : 2,90

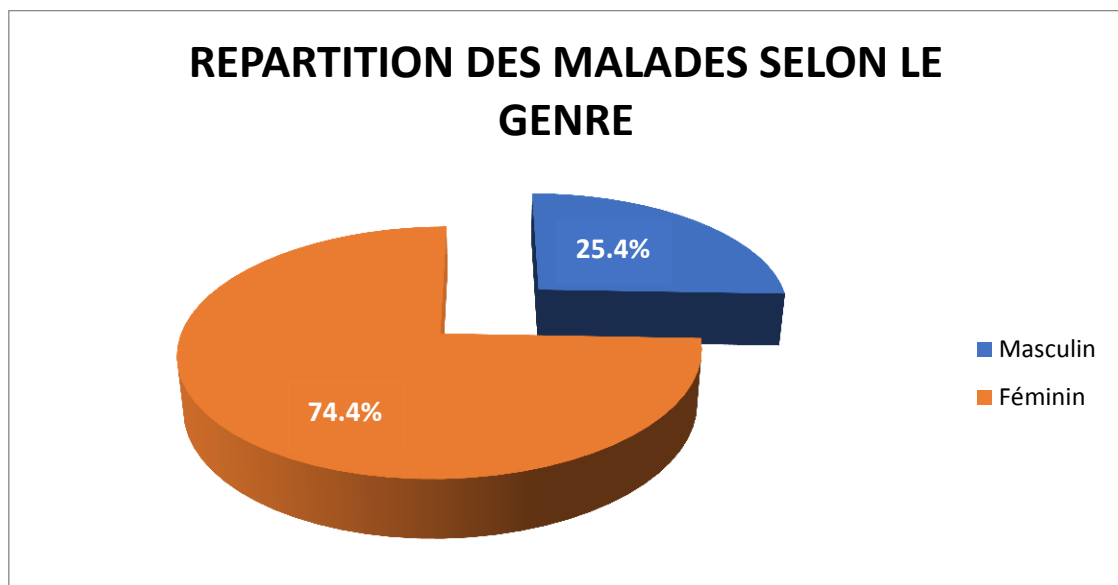


Figure22 : répartition des malades selon le genre

I-4-Service :

La répartition des malades selon leurs services de consultation a été représentée dans le tableau suivant :

Service	Fréquence	Pourcentage
EXT	34	79,1
PED	9	20,9
Total	43	100,0

Tableau8 : répartition des malades selon le service

Puisque la maladie coeliaque fait parti des maladies ambulatoires qui nécessite pas une hospitalisation ; on a trouvé que 79,1 % de notre population étaient des externes (voir 34 malades), et 20,9 % (voir 9 malades) qui consultaient régulièrement au niveau du service de pédiatrie.

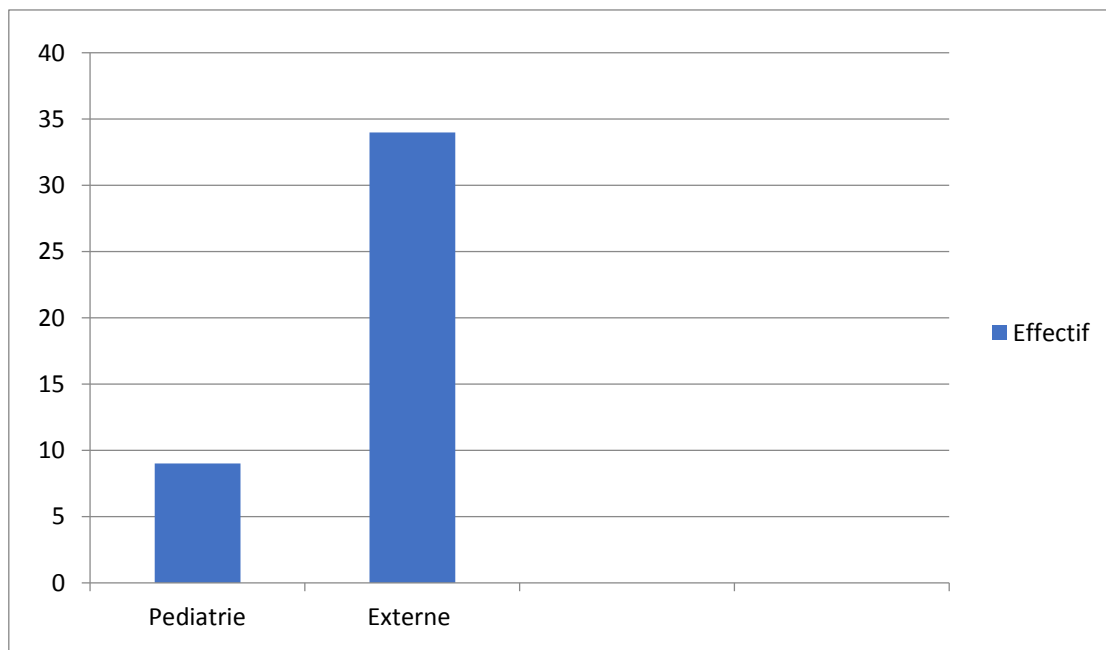


Figure23 : la répartition des malades selon le service

II- ETUDE CLINIQUE :

II-1- Manifestations cliniques :

La forme classique (diarrhée) de la maladie cœliaque reste encore la plus fréquente chez nos patients comme le montre le tableau ci-dessous :

Motif de consultation	Fréquence	Pourcentage
Diarrhée	14	32.5
Anémie	7	16.3
RSP	9	20.9
Suivi	6	14
Autres	7	16.3
Total	43	100,0

Tableau9 : répartition des malades selon le motif de consultation

Un tableau clinique fait essentiellement de signes typiques (diarrhée, anémie, RSP) était retrouvé chez 70 % (n= 30) des patients, alors que des signes atypiques avec absence de diarrhée et ballonnement abdominal, étaient présents chez 30,3 % (n=13) des patients.

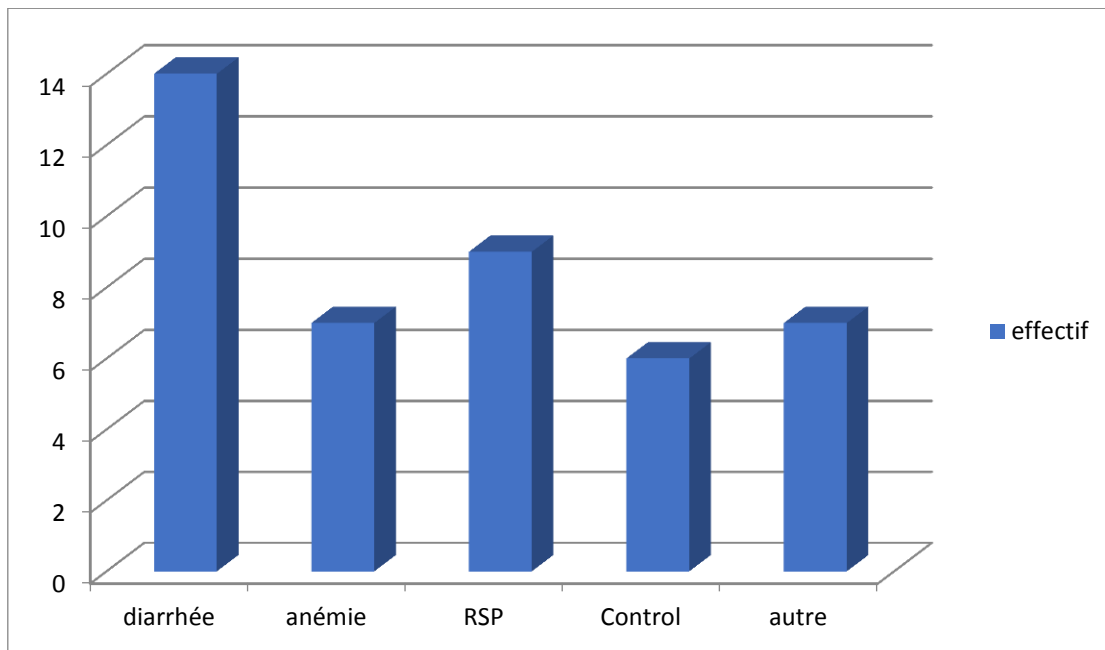


Figure24 : Répartition des malades selon le motif de consultation

- Les signes fonctionnels qui ont révélé la MC chez nos patients, étaient caractérisés par la prédominance des signes digestifs notamment la diarrhée et ballonnement (32,5 %), suivis par les troubles de croissance avec RSP (20,9 %) et cassure de la courbe pondérale.
- Les signes physiques objectivés chez les patients étaient dominés par la pâleur cutanéomuqueuse, puis la distension abdominale.

II-2- Pathologies associées :

Parmi les patients cœliaques recrutés, 21 % d'entre eux (n=9) avaient des pathologies auto-immunes associées ; dont 8 cas de diabète insulino-dépendant, 1 cas de thyroïdite auto-immune.

III-ETUDE HISTOLOGIQUE :

-Résultats de la biopsie intestinale

L'analyse histologique des biopsies intestinales était contributive chez 81,4 % (n= 35) des patients, avec absence de biopsie chez 10 patients (manque de données).

Histologie	Fréquence	Pourcentage
Atrophie partielle IIIa	10	28
atrophie subtotale IIIb	7	20
atrophie totale IIIc	9	26
FOGD normal	9	26
Total	35	100,0

Tableau10 : répartition des malades selon le degré d'atrophie villositaire

Selon la classification de Marsh-Oberhuber, l'étude histologique des biopsies a révélé la présence d'une atrophie villositaire totale grade 3c, subtotale grade 3b et partielle grade 3a chez 25,7 % (n=9) cas, 20 %(n=7) et 28,6 % (n=10) des patients respectivement. Une fibroscopie normale a été objectivée chez 25,7 % (n=9) des patients

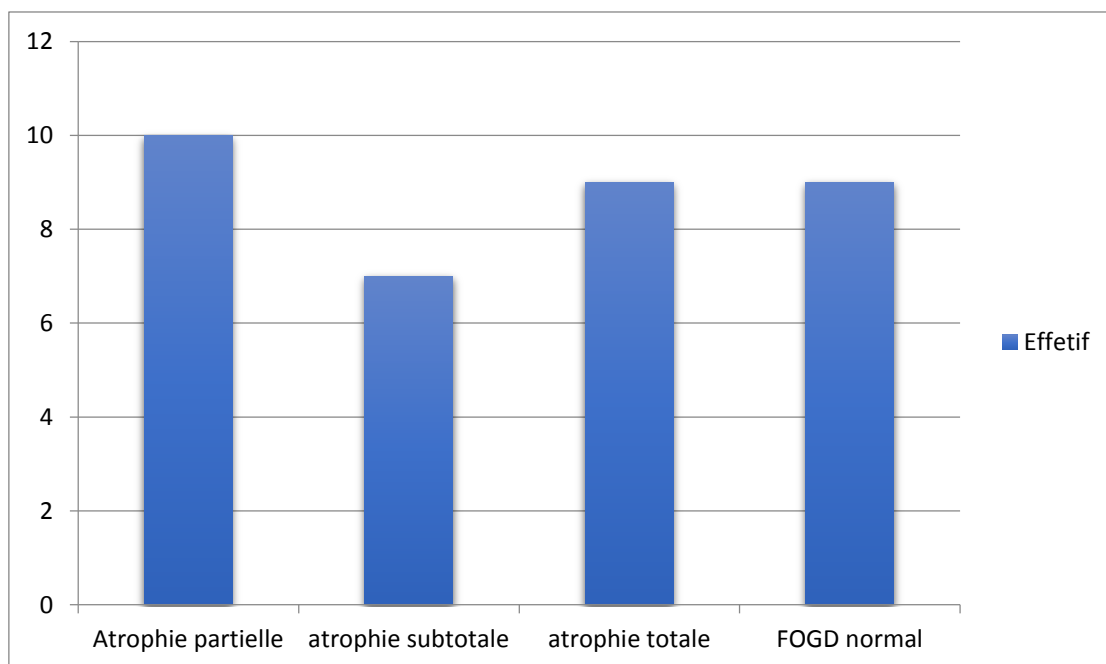


Figure25 : répartition des malades selon le stade d'atrophie villositaire

IV-ETUDE BIOLOGIQUE :

IV-1-Résultats des tests immuno-sérologiques validés :

a-Anticorps anti-transglutaminase tTG A :

Les résultats disponibles sont représentés dans le tableau :

TTG A (UI/ml)	Inf à 50	50 -100	Sup à 100	Total
Effectif	19	8	16	43
Pourcentage %	44	19	37	100%

Tableau11 : répartition des malades selon le titre de tTG A

44 % de nos malades avaient un titre d'Ac tTGA faiblement positif, 19 % d'eux avaient un titre positif, avec un titre fortement positif pour les 37 % restants.

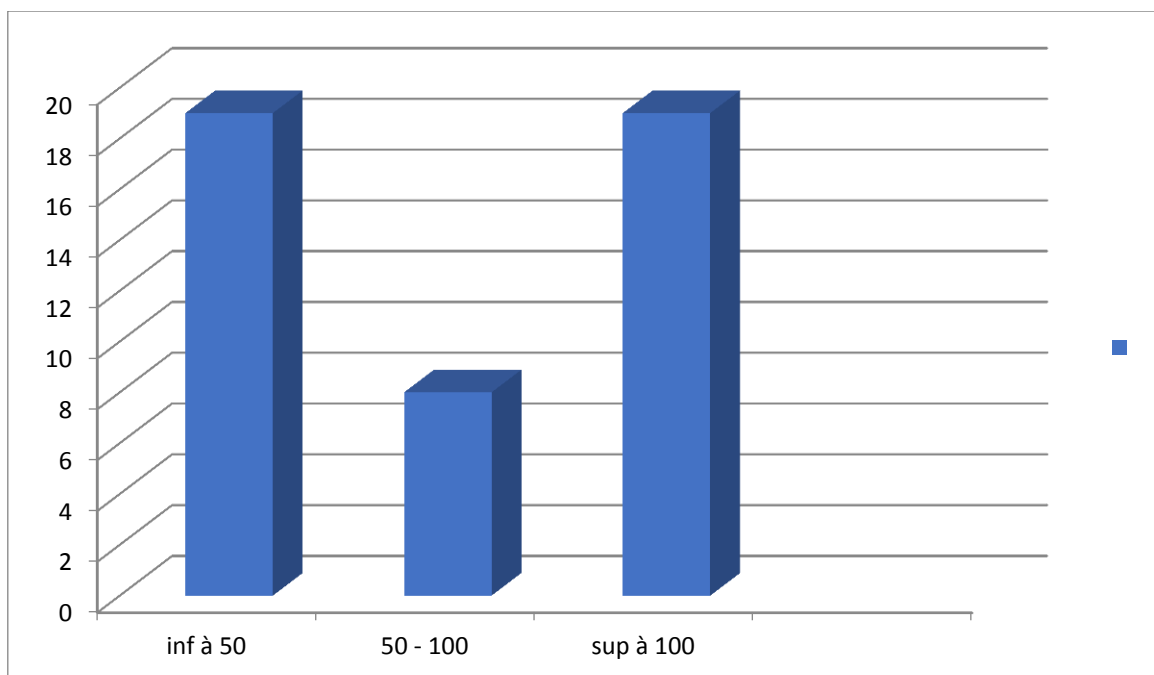


Figure26 : répartition des malades selon le titre de tTG A

b-Anticorps anti-gliadines déamidés anti DGP :

On avait que les résultats de 20 malades; ils ont été triés, analysés et représentés dans le tableau ci-dessous :

Anti DGP (UI/ml)	Inf à 50	50 -100	Sup à 100	Total
Effectif	2	2	16	20

Tableau12 : répartition des malades selon le titre d'anti DGP

Les résultats ont été fortement positifs pour la plupart des patient (pour 16 cas : le titre d'anticorps anti DGP dépasse le 100 UI/ml)

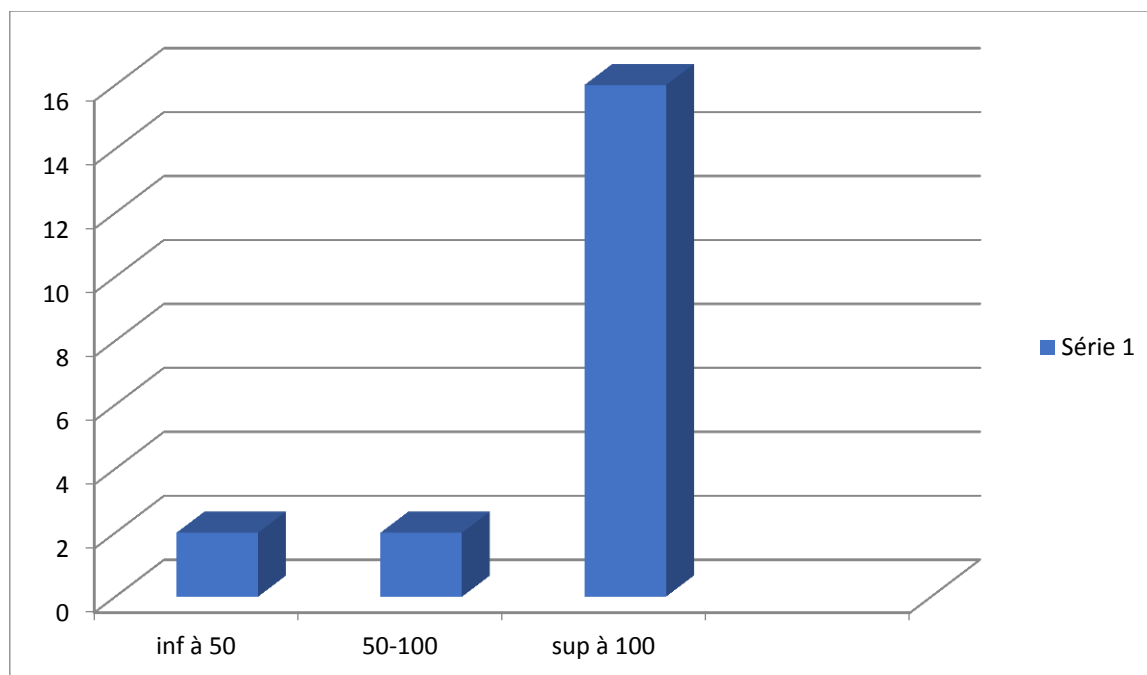


Figure27 : répartition des malades selon le titre d'anti DGP

c-Anticorps anti-endomysium :

Chez les 39 patients ayant bénéficié de la recherche des EMA de type IgA; les résultats ont été positifs pour 74 % (n=29), alors qu'ils étaient négatifs pour 26 % (10 patients). Ces derniers peuvent être justifiés par déficit en immunoglobuline de type igA dans les sérums des malades, alors ; on devait passer au dosage des IgG.

Titre d'EMA	Inf à 1/20	[1/20 - 1/40[[1/40-1/100]	Sup à 100	Total
effectif	10	12	11	6	39

Tableau13 : répartition des malades selon le titre d'EMA

Les résultats de la recherche d'EMA de 12 patients étaient positifs avec des titres faibles entre 1/20 et 1/40, ils étaient aussi entre 1/40 et 1/100 pour 11 patients avec des valeurs fortement positives qui dépassent le 1/100 pour 6 malades.

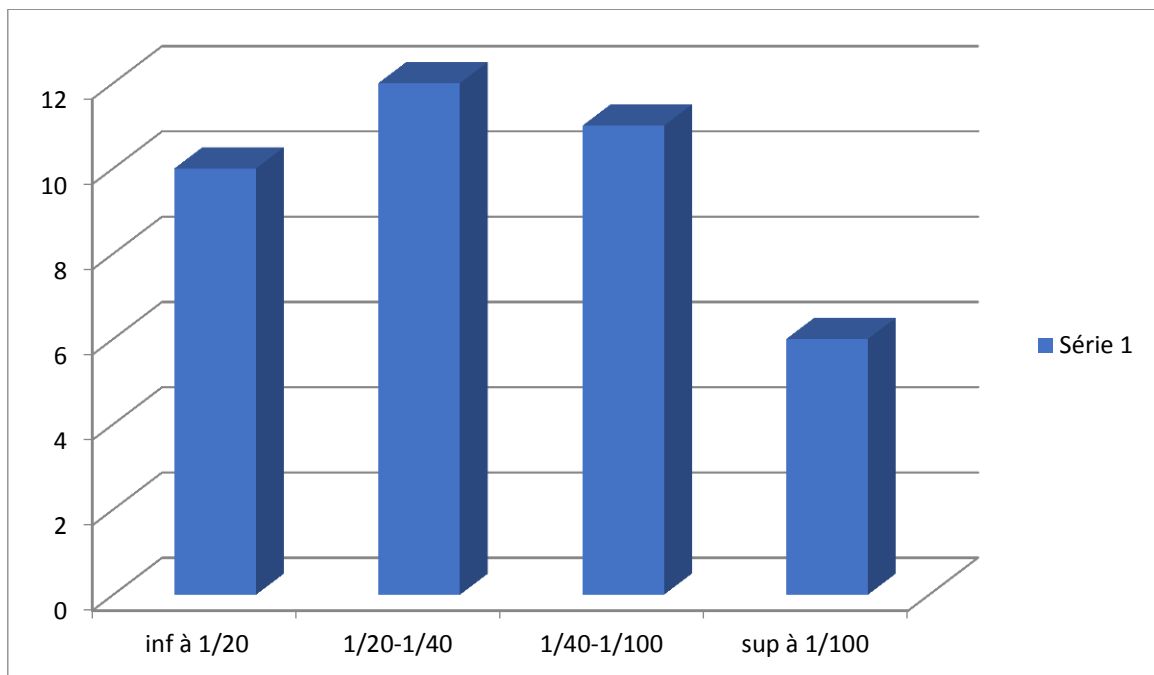


Figure28 : répartition des malades selon le titre d'EMA

IV-2- Implication de nouveaux marqueurs :

❖ Anticorps anti actine de type IgA :

IgA AA (UI/ml)	Inf à 20	20 -100	Sup à 100	Total
Effectif	26	14	3	43
Pourcentage %	60	33	7	100%

Tableau 14 : répartition des malades selon le titre d'IgA anti actine

60 % de nos malades avaient des titres d'IgA anti actine négatifs (inf à 20 UI/ml), tandis que les titres positifs ont été trouvés chez 40 %; dont 7 % d'eux étaient fortement positifs (sup à 100 UI/ml)

-Influence d'âge :

On a calculé les moyennes des titres d'anti actine IgA pour les différentes catégories :

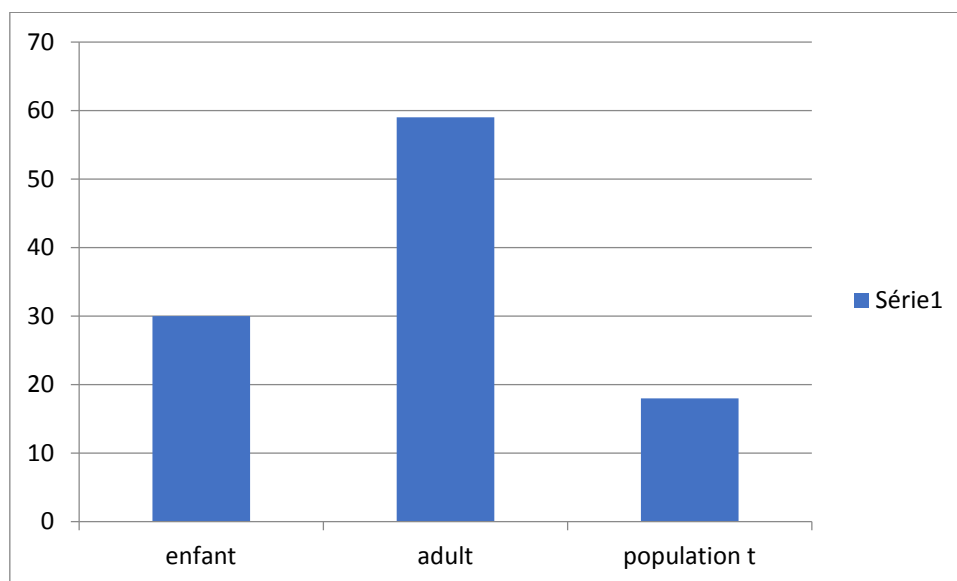


Figure29 : la moyenne des titres d'anti actine IgA chez les différentes populations

On note que la moyenne d'anti actine chez les 2 catégories de malades (enfant et malades) se situe au-delà de seuil de positivité (sup à 20 UI/ml) avec des titres plus élevés chez la population adulte, contrairement à la population témoin qui a été trouvé négatif (inf à 20).

➤ **Sensibilité et spécificité du test :**

On a calculé la sensibilité et la spécificité de ce test afin de les comparer aux autres marqueurs validés tTG et EMA:

	Biopsie +	Biopsie -	Total
Anti actine Ig A +	14	2	16
Anti actine Ig A -	10	9	19
Total	24	11	35

Tableau15 : sensibilité et spécificité des L'IgA anti actine

Se = $14/24 = 58 \%$

Sp = $9/11 = 82 \%$

L'IgA anti actine présente une très faible sensibilité, et une légère spécificité vis-à-vis la présence ou non d'une atrophie villositaire.

On veut savoir l'intérêt de la recherche des Ac de type IgA dans la démarche diagnostic et tester sa corrélation avec les autres paramètres déjà validés.

a) Corrélation de l'anti actine IgA avec la tTG A :

On veut savoir si les titres des Ac anti actine IgA et anti tTg A corrélerent ? Pour savoir, on calcule le coefficient de corrélation R de Pearson :

Corrélations		actine	ttgA
(p=0,04)	Actine	1	,356*
	Corrélation de		
	Pearson		
	Sig. (bilatérale)		
N	40	40	
ttgA	,356*	1	
Corrélation de			
Pearson			
Sig. (bilatérale)			
N	40	43	

La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral).

Il y a une corrélation plus ou moins significative ($p = 0.04$) entre le titre de l'anti actine IgA et celui de la tTGA

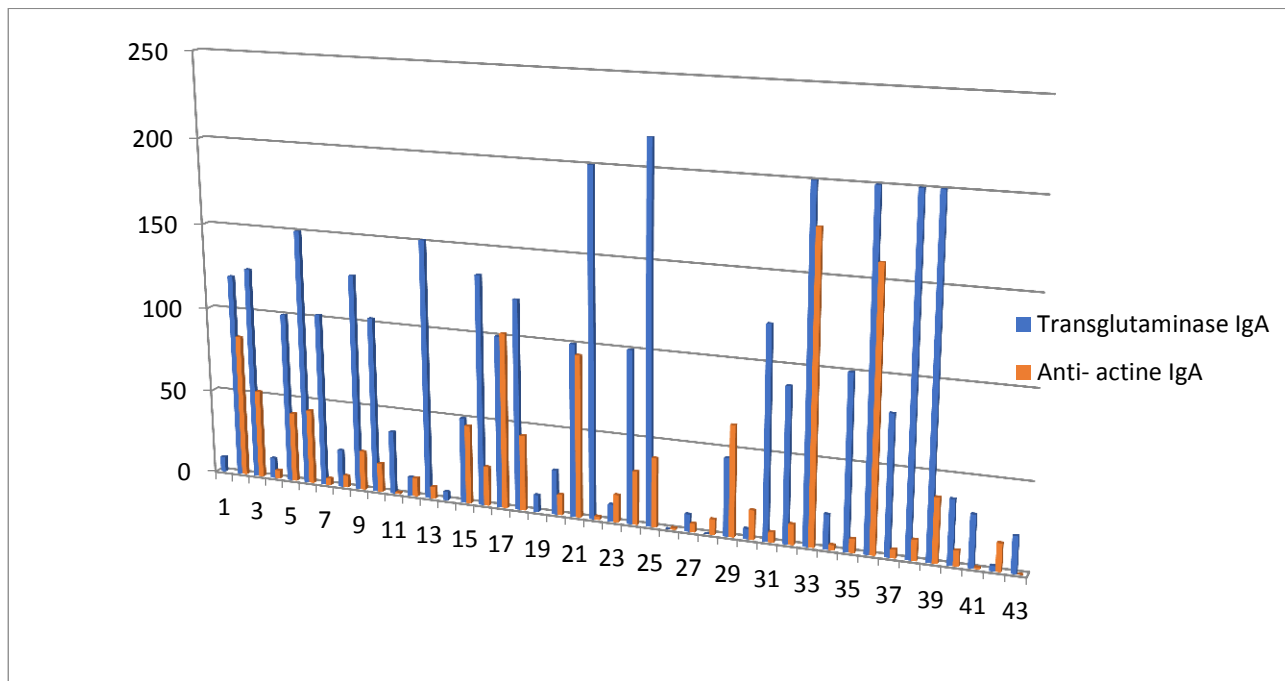


Figure 30 : corrélation de IgA anti actine avec la tTG A

On voit qu'il y a une corrélation peu significative ($p < 0.05$) entre le titre d'Ac anti actine IgA avec le titre d'anticorps anti transglutaminase de type IgA

b) Corrélation de l'anti actine IgA avec L'Endomysium :

On veut tester la corrélation entre le titre d'Ac anti actine IgA avec le titre d'endomysium :

(P = 0,01)

Corrélations		actine	Endomis
Actine	Corrélation de	1	,605**
	Pearson		
	Sig. (bilatérale)		,010
	N	40	40
Endomis	Corrélation de	,605**	1
	Pearson		
	Sig. (bilatérale)	,000	
	N	40	42

La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

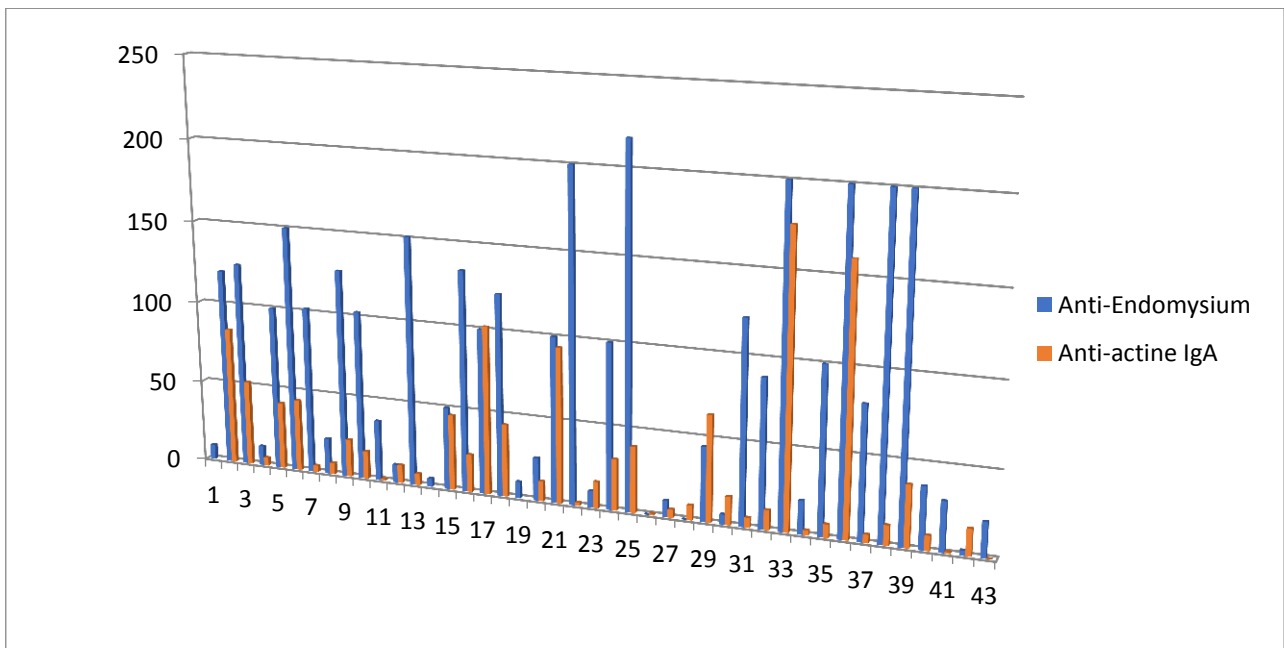


Figure31 : diagramme montrant la corrélation entre les titres d'Ac IgA et EMA

Il y a une corrélation significative ($p < 0.05$) entre le titre d'Ac anti actine IgA avec le titre d'anticorps anti endomysium.

c) Corrélation de titre d'Ac anti actine IgA avec le degré de l'atrophie villositaire :

Tester la corrélation des entre le titre d'Ac anti actine avec le degré d'atrophie villositaire

($P=0,02$)

		Actine	
		Moyenne	Ecart type
HISTO	NORMAL	8,6	7.4
2	PARTIELLE	18,2	15.9
	SUBTOTAL	45,7	35.0
	TOTALE	72,5	65.2
		.	.

On voit que la moyenne des titres des Ac anti actine augmente avec l'intensité des lésions histologiques.

Il y'a une corrélation significative ($p < 0.05$) entre les titres d'Ac anti actine IgA et le degré d'atrophie villositaire, avec des titres plus élevés dans les stades avancés de l'atrophie de tel sorte que : plus les titres d'IgA anti actine augmente, plus elles vont aggraver l'atrophie villositaire.

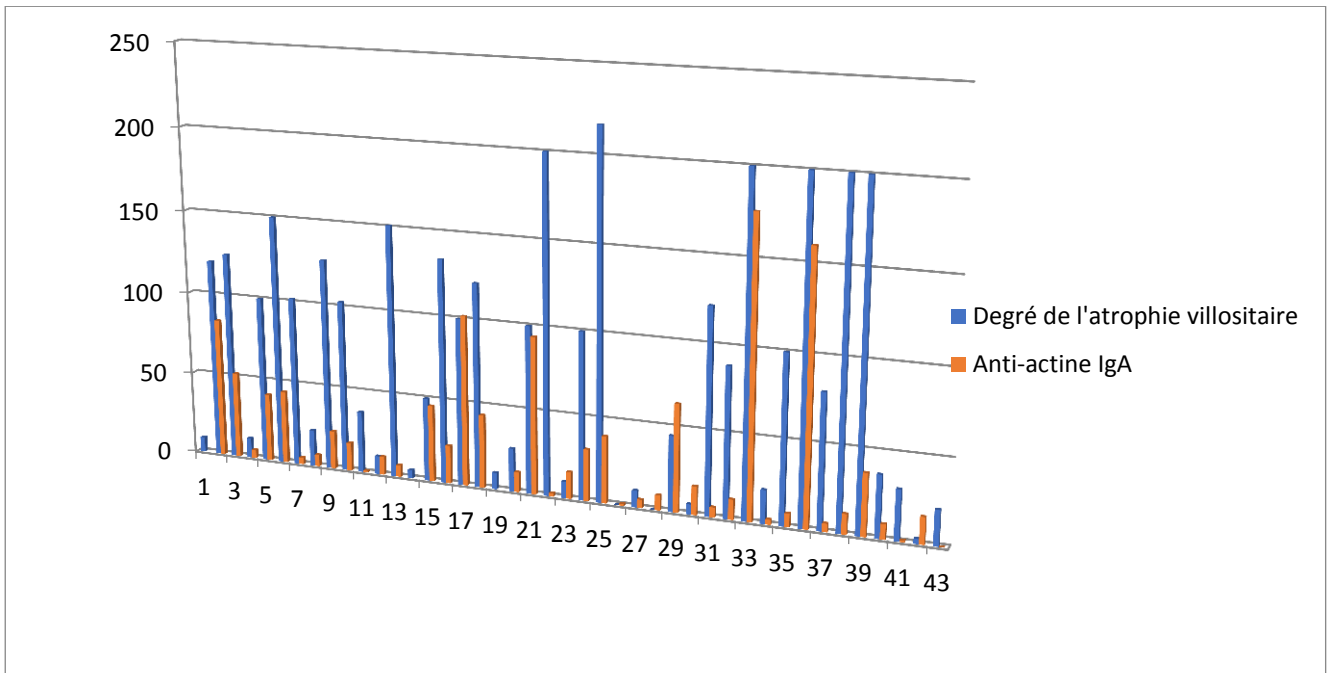


Figure32 : corrélation des entre le titre d'Ac anti actine avec le degré d'atrophie villositaire

Discussion

Discussion

La maladie cœliaque a été le sujet de plusieurs travaux depuis sa description pour la première fois par Samuel Gee en 1888. Son diagnostic et son traitement sont bien codifiés, sa pathogénie reste encore mal définie malgré les différentes découvertes sur le plan immunologique et génétique.

Devant la fréquence importante de la maladie cœliaque sur le pourtour méditerranéen et en Afrique, et devant l'augmentation du nombre de cas ces dernières années avec l'apparition de nouveaux paramètres diagnostic, nous avons jugé utile d'évaluer dans ce travail l'intérêt de l'un de ces paramètres ; qui est IgA anti actine.

Notre étude est rétro-prospective s'étalant sur une période de 5 ans et deux mois (du Mars 2013 au Mai 2018) ; portant sur des enfants malades ou suspectés d'être atteints d'une maladie cœliaque colligés au laboratoire d'immunologie du centre hospitalo-universitaire HASSIBA BEN BOUALI de BLIDA dans le cadre de diagnostic ou suivi de la maladie.

Dans ce chapitre nous nous proposons d'analyser les résultats de notre série à la lumière des données de la littérature internationale, afin d'évaluer l'intérêt des IgA anti-actine dans le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque dans la population pédiatrique dans notre région, en le comparant avec d'autres paramètres diagnostic déjà validées et de faire ressortir les aspects particuliers qu'il peut prendre chez nos patients.

I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

La fréquence de la maladie cœliaque en Algérie reste méconnue à cause de l'absence d'une étude épidémiologique multicentrique et aussi à cause de l'absence de diagnostic des formes atypiques de la maladie.

De nombreuses études épidémiologiques basées sur des dépistages sérologiques organisées à opposer aux précédentes reposant essentiellement sur les formes cliniques classiques de la maladie ont dès lors permis de recueillir de nouvelles données de par le monde :

- En France: l'incidence de la maladie cœliaque est estimée à 1/2419 naissances alors qu'il est dans l'ordre de 1/260 dans la population nord africaine vivant dans la région parisienne (86).

- Aux Etats-Unis: une étude portant sur plus de 4000 patients, tous âges confondus, retrouve une prévalence de 1/133 (87).

- C'est en Afrique que l'on retrouve la prévalence la plus élevée dans une ethnie de l'ouest du Sahara, les « Saharawi » avec 5.6% de la population atteinte (88). Une autre étude portant sur des étudiants égyptiens retrouve quant à elle une prévalence de 0.85%.

Peu d'études concernent les populations d'Afrique sub-saharienne et le Japon, mais dans l'ensemble, on peut voir que la prévalence mondiale est comprise entre 0.5 et 1%.

Dans notre série, nous avons noté une augmentation annuelle des cas atteints de maladie cœliaque lors des deux dernières années.

1-Le sexe :

Le sexe ratio fille / garçon dans notre série est de 2,90 (trouvé fortement élevé puisque la population étudiée est réduite ; (N=43) en accord avec le sexe ratio objectivé dans les autres séries de la littérature avec une proportion de 74 % pour les filles. Cette prédominance féminine est illustrée dans le tableau suivant :

Série	Pourcentage	Sexe ratio
Notre série	74,4	2,9
Tunisie	(33) 58	% 1,38
France	(34) 61,3	% 1.58
Pays bas	(35) 66,5	% 1,7
L'Amérique du nord	(36) 61	% 1,56
Canada	(37) 58	% 1,38
La Turquie	(38) 62,1 %	1,63

Tableau 16 : comparaison du sexe ratio sur différentes étude

2-L'âge :

La maladie cœliaque peut de nos jours être diagnostiquée à tout âge mais en fonction de l'âge de survenue, la présentation sera différente, avec une présentation clinique classique prédominant chez l'enfant (diarrhée chronique avec cassure de la courbe pondérale) tandis que les cas de révélation plus tardive seront plus atypique (retard pubertaire, anémie,..).

Série	Nombre de cas et année d'étude	Age moyen de diagnostic (année)
Notre série	43 (2013-2018)	7,8
Tunisie (Sfax) (89)	114 (1999-2004)	6 ,16
Pays bas (90)	1017 (1993-2000)	2,1
Turquie (Samsun) (91)	87 (2000-2007)	8,2

Tableau17 : comparaison des études selon l'age moyen de diagnostic

L'âge moyen de nos malades au moment du diagnostic est de 7ans et 9 mois, avec des extrêmes allant de 1 an à 15 ans, et un pic de fréquence entre 4 et 12 ans. Il est comparable à celui d'autres séries telles que la Tunisie et la Turquie.

II- ETUDE CLINIQUE:

Selon les statistiques récentes et après analyse rétrospective des symptômes des malades, la diarrhée a été retrouvée dans 59 % des cas dans l'étude française (92). Dans une étude tunisienne (89), la diarrhée a été retrouvée dans 67% des cas, on retrouve également 65% des cas dans la série Canadienne (93). Nos résultats montrent que la diarrhée est observée chez 32,5% de cas (faible puisque le nombre de patients était réduit). Ces résultats nous indiquent que malgré cela la diarrhée reste le signe le plus fréquent chez la population étudiée

Signes cliniques	Notre série (%)	Tunisie (%) (89)	France(%) (92)	Canada (%) (93)
Diarrhée	32.5	67	59	65
Anémie	16.3	53	4	40
RSP	20.9	62	55	71
Autres (douleurs abdominales,amaigrissement...)	16,3	18	7	22

Tableau18 : comparaison des études selon les signes cliniques observés

L'étude française (92) a montré que les douleurs abdominales ont été retrouvées dans 59 % des cas. Alors que l'étude tunisienne (89) montre que 18 % des malades cœliaques souffrent des douleurs abdominales.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que 16,3 % des enfants souffrent de ces douleurs abdominales. Nous constatons que les douleurs abdominales sont fréquentes chez les malades cœliaques.

Selon l'étude tunisienne et canadienne (89) (93), l'anémie est une complication de malabsorption associée à la maladie cœliaque, s'est avéré une manifestation extra intestinale très fréquente de la maladie.

Nos résultats montrent que l'anémie est retrouvée chez 16,3% des enfants, ce qui nous justifie que l'anémie est un signe qui accompagne la MC.

Lorsque la maladie cœliaque se manifeste pendant l'enfance cela peut entraîner un retard staturo-pondéral et une incapacité d'atteindre une masse osseuse maximale normale à l'âge adulte, ce retard peut toucher environ 71 % des enfants atteints de la maladie cœliaque selon une étude canadienne (93).

Nos résultats rejoignent ces derniers puisque 21 % des enfants de la population étudiée ont un retard staturo-pondéral.

III- ETUDE HISTOLOGIQUE:

L'examen histologique reste l'examen de référence indispensable pour confirmer le diagnostic de MC avant la mise en route du RSG

	Sakly [68] 2012	Fathallah [149] 2009	Medhat [83] 2011	Notre étude 2018
Av totale	67%	52,4%	42,5%	25,7%
Grade 3c				
Av subtotale	20%	33%	41,2%	20%
Grade 3b				
Av partielle	13%	14,3%	16,3%	28,6% des
Grade 3a				
Total	100%	100%	100%	100%

Tableau 19 : Grade histologique selon les différentes séries de la littérature

Dans notre série, l'histologie a conclu à une AV stade 3 de Marsh dans 74% des cas, réparti comme suit : une AV totale dans 25,7%, AV subtotale dans 20% des cas et une AV

partielle dans 28,6% des cas. Cette prédominance est notée également dans d'autres séries de la littérature.

Or, les lésions mises en évidence par d'autres séries tendent à être moins sévères ces dernières années. Cela apparaît bien dans l'étude hollandaise (94) concernant une cohorte d'enfants chez lesquels la maladie a été diagnostiquée entre 1993 et 2000.

Durant cette période, la proportion d'enfants chez lesquels la MC était caractérisée par une atrophie villositaire subtotale et passée de 90% en 1993 à 62% en 2000, alors qu'inversement la proportion d'enfants chez lesquels la maladie était diagnostiquée du fait de la présence d'une atrophie villositaire partielle est passée en même temps, de 10 à près de 40%.

Cela serait certainement lié à l'amélioration des conditions diagnostiques de la MC du fait d'une meilleure sensibilisation tant des patients que des médecins traitants.

IV- ETUDE BIOLOGIQUE:

a-Corrélation de l'Ig A anti actine :

➤ Avec les Ac anti tTG A :

Sur un logiciel d'analyse des données statistique (SPSS); on a pu évaluer la concordance entre les deux paramètres , dont le premier est déjà validé et on a trouvé que :

Il y a une corrélation plus ou moins significative ($p = 0.04$) entre le titre de l'anti actine IgA et celui de la tTGA.

➤ Avec l'EMA :

Par calcul de coefficient de corrélation à l'aide de l' SPSS, on a trouvé que : ($p= 0,01$)

Il y a une corrélation significative ($p < 0.05$) entre le titre d'Ac anti actine IgA avec le titre d'anticorps anti endomysium.

- La sensibilité des Ac anti actine a été trouvée très faible (58%) avec une spécificité légèrement faible aussi (82%) ce qui nous permet de l'exclure comme un paramètre de diagnostic mais peut être pour le suivi de la maladie ou plutôt l'atrophie.
- Il faut noter qu'il y'a une forte concordance entre les titres élevés des Ac anti actine et les stades avancés de l'atrophie; d'où leur intérêt comme marqueur de sévérité de la maladie.
- Les titres d'Ac anti actine ont été trouvés plus élevés chez l'adulte que chez l'enfant ; ceci peut être justifié par l'immaturation du système immunitaire de l'enfant

b- Corrélation entre le titre des Ac anti actine et le degré d'atrophie villositaire :

Dans notre série, comparés aux données histopathologiques, les titres des Ac anti actine sont significativement plus élevés chez les patients ayant une AV Grade 3c et 3b que chez ceux ayant un Grade 3a : (**p=0,001**) ce qui rejoint l'étude d'A. Carroccio, I. Brusca (95) qui a montré que les titres des anti-actine IgA sont significativement plus élevés chez les patients ayant un grade 3c, 3b comparés aux titres anti actine IgA chez les patients grade 1 ,2 et (3a). Il considère ainsi que les titres des anti-actines supérieures ou égales à 20 UI/ml sont hautement prédictifs de l'atrophie villositaire chez des patients symptomatiques, avec une corrélation plus remarquable dans les stades avancés de l'atrophie.

La fiabilité des tests sérologiques autoriserait de se passer de la biopsie intestinale dans les formes typiques, notamment en cas de taux très élevé d'Ac anti-actine (96). D'autre part, ayant remarqué que des taux élevés d'anticorps anti-actine et anti tTG (>100 UI) étaient liés, chez l'enfant, à la présence quasi-systématique d'une atrophie villositaire caractéristique; G. Hill et T. Holmes, ont proposé dans une étude récente, que la biopsie intestinale initiale devienne facultative (96).

Conclusion

Conclusion :

- La maladie coeliaque est une pathologie fréquente dans notre région. La forme clinique classique est la plus rencontrée .Elle est dominée par sa symptomatologie digestive riche et un retard staturo-pondéral. La dénutrition importante est l'apanage surtout du nourrisson .Ce tableau clinique conduit à la pratique d'une biopsie intestinale mettant en évidence les lésions histologiques caractéristiques.
- Nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature concernant la prédominance du sexe féminin, les tranches d'âge les plus touchées et les signes cliniques de cette maladie.
- Cependant notre échantillon est trop réduit pour pouvoir émettre de celui-ci la moindre statistique significative.
- Si la biopsie intestinale reste au cœur du processus diagnostique dans la majorité des cas, la possibilité de s'appuyer uniquement sur la biologie commence à être envisagée pour le diagnostic de la maladie cœliaque; dont deux catégories d'anticorps sont principalement recherchées : anti-endomysium (EMA) et anti-transglutaminase tissulaire (tTG).
- Les Ac anti actine IgA ne peuvent pas remplacer les anticorps anti-endomysium et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire pour le diagnostic de la MC. Cependant, ils constituent un marqueur fiable pour évaluer les dommages graves de la muqueuse intestinale chez les patients cœliaques.
- De plus, la corrélation positive entre les titres de test sérologique anti actine IgA et le degré d'AV pourrait être un argument solide qui va permettre de se passer des biopsies faites par excès.
- Ce test doit cependant être confrontés aux autres paramètres biologiques et aux données cliniques et histologiques afin d'optimiser leur usage et leur interprétation.

ANNEXES :

Unité hospitalo-universitaire Hassiba Benbouali (CHU Blida)
Unité d'immunologie
Numéro de téléphone 025323967/71 poste 220

Fiche de renseignement des maladies auto-immunes

Nom :

Prénom :

Age :

Numéro :

Service :

Externe :

Médecin traitant :

Date de prélèvement :

Signes généraux : oui non

Fièvre asthénie amaigrissement obésité retard staturo-pondéral Tabagisme
alcoolisme anorexie

Signes ostéo-articulaires et musculaires

Arthralgies localisation : _____
Arthrite localisation : _____
Douleurs musculaire localisation : _____
Déraillement matinal Ostéopénie

Signes cutané-muqueux : oui non

Phénomène de Raynaud sécheresse muqueuse photosensibilité vesperetilio
Alopécie durcissement cutané nodules rhumatoïdes
Télangiectasies dermatite herpétiforme prurit ictère purpura aphthose buccale
Erythème localisation : _____
Œdèmes localisation : _____
Ulcérations cutanées localisation : _____

Signes digestifs : oui non

Douleurs abdominale diarrhées chroniques troubles du transit ballonnement abdominal
Régime sans gluten dysphagie

Signes cardiovasculaires et pulmonaires

Tachycardie HTA péricardite thrombose pleurésie HTAP embolie pulmonaire
syndrome interstitiel
Autres : _____

Signes neuropsychiatriques oui non

Neuropathies périphériques ataxie psychose aigue troubles visuels
Autres : _____

Signes gynécologiques oui non

ABRT nombre précoce tardif infertilité thrombose localisation : _____
Autres : _____

Signes hématologiques : oui non

Anémie type : _____ leucopénie thrombopénie neutropénie test de coombs direct positif Hyper-éosinophilie VS accélérée 1^{ère} heure : _____

Signes radiologiques oui non

Signes néphrologiques oui non

Hématurie protéinurie syndrome néphrotique syndrome néphrétique
Autres : _____

Antécédents personnel et familiaux

Diabète insulino-dépendant insulino-indépendants dysthyroïdies maladies auto-immunes types : _____
Autres : _____

Histoire de la maladie

Diagnostic suspecté

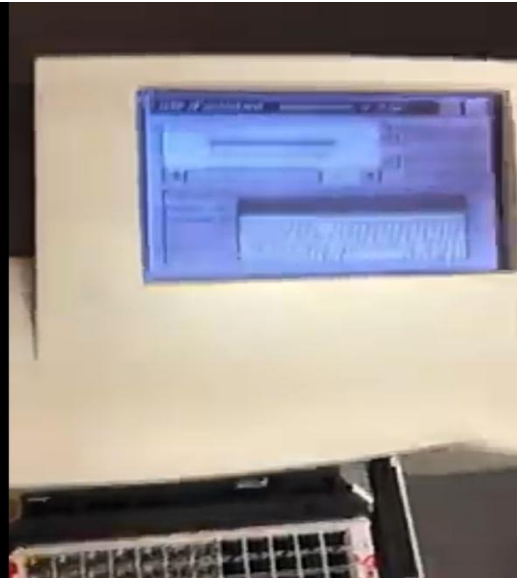
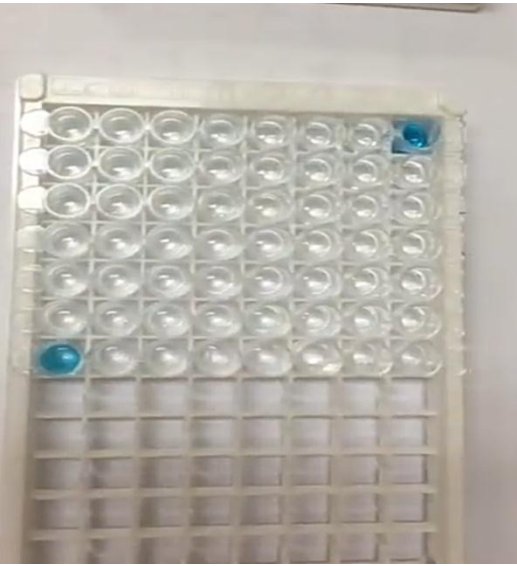
Eventuel traitement

Examens demandés

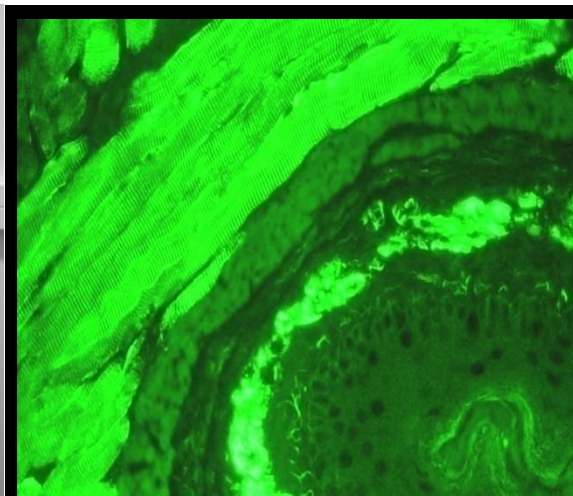
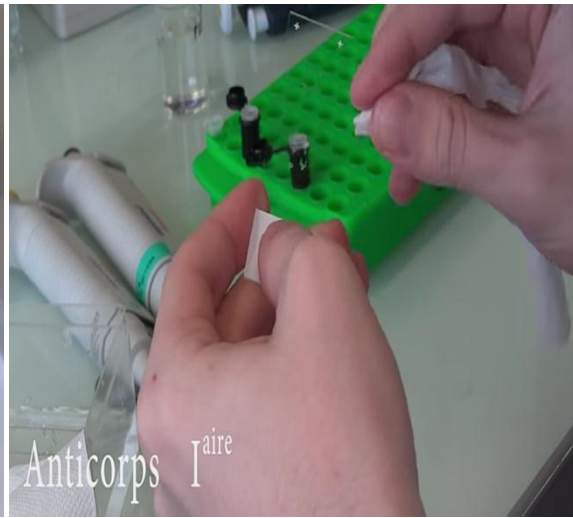
NB :

- ✓ Une fiche de renseignement qui n'est pas dûment remplie ne sera pas acceptée
- ✓ La demande de bilan auto-immun de dysthyroïdie doit impérativement être justifiée par un résultat de dosage des hormones thyroïdiennes.

Annexe 1 : fiche de renseignement de malade



Annexe 2 : Protocol de la technique d'ELISA (QUANTA Lite ELISA /INOVA diagnostics)



Annexe 3 : Technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) (NOVA Lite® Monkey Oesophagus)

num	nom	prénom	date	age	sexe	serv	motif
1640	TALBI	WISSAL	2018	5	FEMININ	EXT	ABSENCES DE SIGNES CLINIQUES +ATCD DU DIABETE TYPE I
1681	HAMSAT	ALAA EDDINE	2013	2	MASCULIN	EXT	SYMPTOMATOLOGIE COELIAQUE (DIARRHEE...)
1624	MOKHFI	RANIA	2018	9	FEMININ	EXT	RETARD STATURO-PONDERAL
1742	OUADHAH	ALLAE	2018	9	MASCULIN	PED	SUIVI DU COELIAQUE SOUS REGIME
703	BELHAMICHE	BELKACEM	2017	15	MASCULIN	EXT	RETARD STATURO-PONDERAL
440	MOKRANI	BOUCHRA	2018	8	FEMININ	EXT	RSP+ DIARRHEE CHRONIQUE
1316	CHATER	YASMINE	2017	3	FEMININ	EXT	ASTHENIE ,AMAIGRISSEMENT, RSP, ATCD DIABETE TYPE 1
1643	ELBEY	ANFEL	2017	10	FEMININ	PED	ATCD THYROIDITE AUTO IMMUNE + DIABETE
330	ADOUL	KAWTHER	2017	14	FEMININ	PED	RSP +ANOREXIE +BALLONNEMENT ABDOMINALE
96	FENALI	NADJWA	2017	2	FEMININ	EXT	DIARRHEE + DOULEURS ABDOMINALE+ BALLONNEMENT
444	BETAYYA	YASMINE	2018	9	FEMININ	EXT	DIARRHEE + BALONNEMENT
89	FENALI	NIHAD	2017	2	FEMININ	EXT	DEPISTAGE FAMILLIALE DE LA MALADIE COELIAQUE
108	SAHRAOUI	RANIA	2017	3	FEMININ	PED	SUIVI DU COELIAQUE
676	BAMER	RIHAM	2013	4	FEMININ	EXT	DOULEURS ABDOMINALE+ TROUBLES DE TRANSIT +ENQUETE FAMILLIALE
294	OUADHAH	AMIR	2013	4	FEMININ	EXT	DOULEURS ABDOMINALE+ TROUBLES DE TRANSIT +ENQUETE FAMILLIALE
4107	BELKACEMI	NAZIM	2017	14	MASCULIN	EXT	ANEMIE ,DOULEURS ARTICULAIRES
325	CHIKER	NOURLKHODOD	2017	11	FEMININ	PED	ASTHENIE+ AMAIGRISSEMENT+DIARRHEE CHRONIQUE
1495	BEN AMAR	AYMEN	2017	14	MASCULIN	EXT	PRISE EN CHARGE DUNE HYPOGLYCEMIE+RSP (ATCD DIABETE TYPE 1)
279	DJILALI TOURI	ROUFAIDA	2017	5	FEMININ	EXT	ASTHENIE+ AMAIGRISSEMENT + BALLONNEMENT +ANEME MICROCYTAIRE HYPOCHROME
1942	ZEKARI	ABDERAHMEN	2018	7	MASCULIN	EXT	SYMPTOMATOLOGIE COELIAQUE (DIARRHEE...)
1576	FERROUKHI	KHAWLA	2017	11	FEMININ	EXT	REPRISE DE SYMPTOMATOLOGIE DIGESTIVE SUITE A UNE REPTURE DU REGIME
1260	BELABAS	SALSABIL	2015	5	FEMININ	EXT	BILAN DE CONTRÔLE +TROUBLES DIGESTIVES +ANEMIE
1403	HENINI	BAKHTA	2018	13	FEMININ	EXT	DIARRHEE (REGIME NON RESPECTE) +ASTHENIE
333	KASSI	AEK	2017	14	MASCULIN	EXT	RETARD STATURO-PONDERAL+ ANOREXIE+ DOULEURS ABDOMINALES
536	SEMAD	NADA	2018	8	FEMININ	EXT	CRISES DE CONVULSION + RSP
1799	BELABAS	RAHMA	2017	2	FEMININ	EXT	CONTRÔLE DU COELIAQUE
1823	HANINI	BAKHTA	2018	13	FEMININ	EXT	TROUBLES DIGESTIFS : DIARRHEE +BALLONNEMENT (REGIME NON RESPECTE)
1787	MEDIGUE	CHAHREZAD	2017	13	FEMININ	EXT	CONTRÔLE DU COELIAQUE
1813	CHETOUH	AYA MERIEM	2018	ENF	FEMININ	EXT	DIARRHÉE CHRONIQUE
1834	GHAOUF	FARAH	2018	14	FEMININ	EXT	BILAN DE CONTRÔLE (SOUS REGIME DEPUIS 7 ANS)
2076	GHERBI	MARAM	2018	6	FEMININ	EXT	DIARRHEE CHRONIQUE
987	CHARABI	FARAH	2015	14	FEMININ	EXT	DIABETE INSULINO-DEPENDANT +ASTHENIE(ANEMIE)
1105	FEROUKHI	KHAOULA	2015	8	FEMININ	EXT	SIGNES D'ANEMIE +DOULEURS ABDOMINALES (DIABETE INSULINO-DEPENDANT)
134	SAHNOUN	AFAF	2015	7	FEMININ	EXT	DOULEURS +BALLONNEMENT
211	BRAHIM HAMDI	NAZIM	2015	11	MASCULIN	EXT	RETARD STATURO-PONDERAL
752	SABOUR	ABDENOUR	2015	6	MASCULIN	EXT	DIABETE INSULINO-DEPENDANT +RSP
205	ACHOUR	ABDELMONAIM	2015	5	MASCULIN	EXT	ENQUETE FAMILIALE
334	AMROUCHE	MERIEM	2016	8	FEMININ	EXT	DIABETE INSULINO-DEPENDANT +SIGNES D'ANEMIE
949	KOUACHE	IKRAM	2016	4	FEMININ	EXT	ANOREXIE +TROUBLES DE TRANSIT
1117	BENKOUIDER	HADIL	2015	2	FEMININ	PED	DIARRHÉE CHRONIQUE
532	FARHI	ASMA	2015	4	FEMININ	PED	CONTRÔLE DU COELIAQUE
8	BEN ALI	AYA	2015	8	FEMININ	PED	DOULEURS ARTICULAIRES+ TROUBLES DE TRANSIT
68	YOUSSARI	YOUNES	2015	8	MASCULIN	PED	DIABETE INSULINO-DEPENDANT +ANEMIE

num	nom	prénom	histologie	TTG A	TTG G	GLIA A	GLIA G	ENDOM	DGP	ACTINE A
1640	TALBI	WISSAL		9	101				102	
1681	HAMSAT	ALAA EDDINE	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBTOTALE	120	186	285	95	160	MR	84
1624	MOKHFI	RANIA	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBTOTALE STADE III DE MARSH	125	14			80	250	52
1742	OUADHAH	ALLAE		12	15			20	100	5
703	BELHAMICHE	BELKACEM	MUQUEUSE DUODENALE D ASPECT HACHURE	100	0	135	47	40		41
440	MOKRANI	BOUCHRA	MUQUEUSE NODULAIRE HACHURE INFILTREE (DUODENITE)	150	0	0	0	20	250	44
1316	CHATER	YASMINE	ATROPHIE VILOSITAIRE STADE III DE MARSH	102	72	158	168	80	220	4
1643	ELBEY	ANFEL	GASTRITE NODULAIRE PLIS HACHUREE	22	35			20	250	7
330	ADOUL	KAWTHER	FIBROSCOPIE OGD D'ASPECT SUBNORMAL	127	0	25	36	40		23
96	FENALI	NADJWA	ATROPHIE VILOSITAIRE STADE III C DE MARSH	103	20	163	169	20		17
444	BETAYYA	YASMINE		37				0	121	1
89	FENALI	NIHAD	ATROPHIE VILOSITAIRE STADE III A DE MARSH	11	7	0	44	20		11
108	SAHRAOUI	RANIA	GASTRITE PETECHIALE	151	61	0	48	0		7
676	BAMER	RIHAM	ATROPHIE VILOSITAIRE TOTALE STADE III C DE MARSH	5	21	0	102	20	209	
294	OUADHAH	AMIR	ATROPHIE VILOSITAIRE TOTALE STADE III C DE MARSH	50	21	0	102	80	209	46
4107	BELKACEMI	NAZIM	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBTOTALE GRADE 4 à 5	134	0	68	87	80	250	23
325	CHIKER	NOURLKHODOD	DUODENUM D ASPECT HACHURE BULBITE NODULAIRE	100	57	100	100	160		102
1495	BEN AMAR	AYMEN	ATROPHIE VILOSITAIRE STADE III B DE MARSH	122	150	100	16	20	NEG	44
279	DJILALI TOURI	ROUFAIDA	ATROPHIE VILOSITAIRE PARTIELLE + AVEC HYPERLYMPHOCYTOSE	10	87	0	49	0		
1942	ZEKARI	ABDERAHMEN		26	24			20	250	12
1576	FERROUKHI	KHAWLA	ASPECT COMPATIBLE AU STADE III DE MARSH	100	6	125	316	160	215	94
1260	BELABAS	SALSABIL	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBNORMALE	200	0	200	351	80	MR	2
1403	HENINI	BAKHTA	ATROPHIE VILOSITAIRE TOTALE STADE III C DE MARSH	10	9			0	250	16
333	KASSI	AEK	ENDOSCOPIE D ASPECT HACHUREE	100	0	100	132	40		31
536	SEMAH	NADA	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBTOTALE GRADE III C DE MARSH	217	200			40	250	40
1799	BELABAS	RAHMA		0	29			0	33	1
1823	HANINI	BAKHTA	ATROPHIE VILOSITAIRE TOTALE STADE III A DE MARSH	10	9			0	250	5
1787	MEDIGUE	CHAHREZAD	ENDOSCOPIE NORMALE	0	0	0	37	0	Positif	9
1813	CHETOUH	AYA MERIEM		45	18			160	250	64
1834	GHAOUF	FARAH		6	9			20	48	17
2076	GHERBI	MARAM		122	124			0	250	6
987	CHARABI	FARAH	ASPECT SUB NORMALE	89	0	124	98	0	MR	12
1105	FEROUKHI	KHAOULA	ASPECT COMPATIBLE AU STADE III DE MARSH	200	0	200	227	80	MR	176
134	SAHNOUN	AFAF	GASTRITE PSEUDONODULAIRE	20	0	42	31	20	MR	3
211	BRAHIM HAMD	NAZIM	ATROPHIE VILOSITAIRE STADE III B DE MARSH	100	0	121	93	0	MR	8
752	SABOUR	ABDENOUR	MUQUEUSE NODULAIRE HACHURE INFILTREE	200	0	200	200	80	MR	160
205	ACHOUR	ABDELMONAIM	DUODENUM D ASPECT HACHURE BULBITE NODULAIRE	80	0	85	0	0	MR	5
334	AMROUCHE	MERIEM	PLIS APLATIS AVEC ESPACE INTERPLIS ELARGIE	200	Positif	119	145	80	142	12
949	KOUACHE	IKRAM	ASPECT COMPATIBLE AU STADE III DE MARSH	200	positif	71	135	20	56	37
1117	BENKOUIDER	HADIL	ASPECT APLATIT DES PLIS	37	0	83	103	0	MR	9
532	FARHI	ASMA	ATROPHIE VILOSITAIRE SUBTOTALE STADE III DE MARSH	30	0	0	0	40	MR	1
8	BEN ALI	AYA	ENDOSCOPIE NORMALE	3	0	334	0	20	MR	16
68	YOUSSEF	YOUNES	OESOPHAGITE MYCOSIQUE + GASTRITE PSEUDONODULAIRE	21	0	35	50	0	MR	0

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1-Jean-François Bach Lucienne Chatenoud De la biologie à la clinique 4ème édition Médecine Sciences- Flammarion
- 2- Lionel Prin, Gilbert Faure, Guislaine Carcelain. Structure et organisation générale du système immunitaire
- 3- Dr. Chantal KOHLE .Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)
- 4-H Salmon. Compartiment muqueux des lymphocytes T : fonctions et migration. Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Editions.
- 5- *Janeway's Immunobiology*. Eighth Edition. By Kenneth Murphy; with acknowledgment to, Charles A. JanewayJr.
- 6-Cellier,C. (2006). la maladie coeliaque de l'adulte. *Revue Française des Laboratoires* ; **369** :101-106
- 7-Cerf-Bensussan,N., Jabr, B. (2001). La maladie coeliaque : une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire. *Med SciSynth*; **17**:1129—38.
- 8-Rampertab, SD., Pooran, N., Brar,P., Singh ,P., Green PHR. (2006).Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*; **119**:9-14.
- 9-Rampertab, SD., Pooran, N., Brar,P., Singh ,P., Green PHR. (2006).Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*; **119**:9-14.
- 10-Gee,SJ. (1888). On the coeliac affection. *St Bartholomews Hosp Rep*; **24** :17-20
- 11-Hass, SV. (1924). The value of the banana in the treatment of celiac disease. *Am J Dig Child*; **28**:421-437.
- 12-Freeman,HJ. (2013). Non dietary forms of treatment for adult celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*; **4** :108-112.
- 13-Green PH., Cellier, C. (2007). Celiac disease. *N Engl J Med*; **357**:1731—43.
- 14-Dube Rostom, A., Sy R .,Cranney, A., Saroojee, N., Garety,C. (2005). the prevalence of celiac disease in average risk and at risk a systemic review *Gastroenterology*; **128**:57-67.

- 15-Rewers,M. (2005). Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease. *Gastroenterology*; **128**: S47-S51
- 16-Boudraa,G., Bessahraoui, M., Bouzeane, k., Niar, S., Naceur ,M., Bouchutara, A., Benmensour, A., Touhami, M. (2008). Evolution de l'incidence de la maladie cœliaque chez l'enfant de l'Est Algerien (1975-2007).*titre de la revue* ; **13** :949.
- 17--Lohi, S., Mustalahti, K., Kaukinen, K., Laurila, K., Collin, P., Rissanen, H. (2012). L'incidence de la maladie coeliaque. *Gastronomy*; **35**:145-149.
- 18-Bertrand,M. (2006). La maladie coeliaque : un modèle d'étude de l'inflammation intestinale et de la lymphomagenèse T. *Hépto-Gastro*; **13** : 3.
- 19-Mouterde,O.,Benhariz,M., Dumant,C. (2008). Le nouveau visage de la maladie coeliaque. *Archive de pédiatrie*, **15** :501-503.
- 20-SCHMITZ J. la maladie coeliaque In : NAVARRO J. ;SHMITZ J .Dir. .Gastroentérologie pédiatrique ; Paris : Flammarion Médecine-science 1986 ; 212-228.
- 21- Maki M., Kalloneii K., Lahdeaho M.L and Visakorpi J.K., Changingpattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand*, 1988.77(3): 408-12.
- 22-Walker-Smith J., Guandalini S., Schmitz J., Shmerling D., Visakorpi J.Revised criteria for diagnosis of celiac disease: report of working group of European Society of Pediatric Gastroenterology andNutrition. *Arch. Dis. Child.*, 1990 ; 65 : 909-911
- 23-West, JH., Logan., R. Hill PG, Khaw, KT. (2007) The iceberg of celiac disease: what is belowthewaterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* ; **5**:59-62.
- 24-Hoffenberg, EJ., Emery, LM., Barriga, KJ., Bao, F., Taylor J., Eisenbarth, GS. (2004) Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease. *Pediatrics*; **113**:1254-1259.
- 25-Cosnes, J., Cellier, C., Viola, S., Colombel, JF., Michaud, L., Sarles, J. (2008). Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*; **6**:753-8.
- 26-Fasano,A., Catassi ,C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*; **120**:636–51.

- 27-Halstensen TS, Brantzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. *Eur. J. Immunol.* 1993. 23: 505-510.
- 28-Franco A, Appella E, Kagnoff M, Chowers Y, Sakagushi K, Grey H and Sette A. Peripheral T-cell response to A-gliadin in celiac disease: differential processing and presentation capacities of Epstein-Barr-transformed B cells and fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol* 1994. 71: 75-81.
- 29-Gjertsen H, Sollid L, Thorsby E and Lundin K *Scand. J Immunol* 1994. 39: 567-574.
- 30-Molberg O, Mcadam S, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived t cells in celiac disease. *Nat Med* 1998. 4: 713-717.
- 31-Bruce S, Bjarnason I and Petratos K. Human jejunal transglutaminase: demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with special relation to gliadin and coeliac disease *Clin Sci* 1985. 68: 573-9.
- 32-Lundin K, Scott H, Fausa O, Thorsby E and Sollid L. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8N *Human Immunol* 1994. 41: 285-291.
- 33-Ching-Liang C, Shih-Shun C, Tzong-Shoon W and Nan-Shih L. Differential Effects of IL-2 and IL-15 on the Death and Survival of Activated TCR{gamma}{delta}+ Intestinal Intraepithelial Lymphocytes *J Immunol* 1999. 162: 1896-1903.
- 34-Marsh M, Loft D, Garner V and Gordon D. Time/dose responses of coeliac mucosae to graded oral challenges with Frazer's fraction III of gliadin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1992. 4: 667-673.
- 35-Marsh MN. Quantitative analyses of epithelial lymphocytes in the small intestine of human control subjects and of patients with celiac sprue. *Gastroenterology* 1980. 79: 481-492.
- 36- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease.

- 37-. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(1):47-54.
- 38-. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Antiendomysial antibody negative coeliac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001;46(1):214-21.
- 39-Sardy, M., Odenthal, U., Karpati, S. (1999). Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem*; **45**:2142-9.
- 40-Hill, ID., Dirks, MH., Liptak, GS. (2005). Guideline for the diagnosis and treatment of coeliac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; **40**:1-19.
- 41- Haute Autorité de santé. Recherche d'anticorps dans la maladie cœliaque: diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten, 2007.
- 42- National Institutes of Health. NIH Consensus Statement on Celiac Disease. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements 2004;21(1).
- 43- Karell K, Louka AS, Moodie SJ et al. HLA types in coeliac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64(4):469-77.
- 44-. Basso D, Guariso G, Bozzato D et al. New screening tests enrich anti-transglutaminase results and support a highly sensitive two-test based strategy for coeliac disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412(17-18):1662-7.
- 45-. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of coeliac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(4):426-32.
- 46-. Dahle C, Hagman A, Ignatova S, Ström M. Antibodies against deamidated gliadin peptides identify adult coeliac disease patients negative for antibodies against endomysium and tissue transglutaminase. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(2):254-60.
- 47-. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem* 2010;56(4):661-5

- 48- Volta U, Granito A, Parisi C et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(3):186-90.
- 49-. Carroccio A, Brusca I, Iacono G et al. IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: a multicentre study. *Dig Liver Dis* 2007;39(9):818-23.
- 50-. Granito A, Muratori P, Cassani F et al. Anti-actin IgA antibodies in severe coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2004;137(2):386-92
- 51-Bouhnik Y, Vahedi K, Schneider S, Morin MC, Matuchansky C. Maladie coeliaque de l'adulte. 1997; In: Pathologie du grêle. Progrès en Hépatogastroentérologie, doin éditeurs-paris.
- 52-MARCHE C.LAUMONIER R.METAYERJ. Les atrophies villositaires; aspects histologiques;histochimiques;et ultrastructuraux. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1972 ; 8(4) : 387-405
- 53-OBERHUBER G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (7)368-372
- 54-Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
- 55**-Villalta D, Tonutti E, Prause C et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem* 2010;56(3):464-8.
- 56- Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2004;79:669–73.
- 57- AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977–80.
- 58- Cacciari E, Corazza GR, Salardi S, et al. What will be the adult height of celiac patients? *Eur J Pediatr* 1991;150:407–9.
- 59- Cristina M, Sara P, Kamilia L, et al. Short stature in children with celiac disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:457–63.
- 60- Cosnes J, Cosnes C, Cosnes A, et al. Undiagnosed celiac disease in childhood. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:616–23.

- 61- Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, et al. Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:219–23.
- 62- Corazza GR, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:391–7.
- 63- Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:112–9.
- 64- Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, et al. Celiac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273–85.
- 65- Scott EM, Gaywood I, Scott BB, British Society of Gastroenterology. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46(Suppl 1):i1–8.
- 66- Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 celiac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007;56:1379–86.
- 67- Eliakim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:3–7.
- 68- Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:574–80.
- 69- Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, et al. Screening for adult coeliac disease – which serological marker(s) to use? *J Intern Med* 2001;250:241–8.
- 70- Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Curr Opin Neurol* 2002;15:519–23.
- 71- Sjoberg K, Wassmuth R, Reichstetter S, et al. Gliadin antibodies in adult insulin-dependent diabetes – autoimmune and immunogenetic correlates. *Autoimmunity* 2000;32:217–28.

- 72- Ventura A, Magazzu G, Greco L, SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117: 297–303.
- 73-] Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428–35.
- 74-] Gao Y, Kristinsson SY, Goldin LR, et al. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009;136:91–8.
- 75-] Lohi S, Maki M, Montonen J, et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of celiac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009;58:643–7.
- 76-] Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in celiac disease – effect of a gluten-free diet. *Gut* 1989;30:333–8.
- 77-] Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, et al. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005;54:54–9.
- 78- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79–86.
- 79- Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, celiac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203–8.
- 80- Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single centre experience. *Gastroenterology* 2009;136:99–107.
- 81- Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM* 2003;96:345–53.
- 82- Larmurier IN, Cosnes J. Maladie coeliaque. *Gastroentérol Clin Biol* 2009 ; 33 : 508—517.
- 83- Herzog D. La maladie coeliaque et son nouveau marqueur diagnostic, l'anticorps antitransglutaminase tissulaire. *Paediatrica Erschienen* 2000 ;11(6) :39.

- 84- Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967;1:300.
- 85- Midhagen G, Aberg AK, Olcén P, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med* 2004; 256: 519
- 86-HACHICHA M. ; CHAABOUNI M. ; MARREKCHI S. ; HADJ LETAIEF A. BEN AMOR F. ; KASSIS M. ; JLIDI R. ; DAMMAK J. TRIKI A. Profil épidémiologique et évolutif de la maladie coeliaque de l'enfant : (à propos de 118 cas) *Tunisie médicale* 1999, vol. 77, no1, pp. 6-11 (17 ref.)
- 87- FASANO A. BERTI I. GERARDUZI T. NOT T. COLETTI RB; DRAGO S; et al .Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups. A large; multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163(3): 286-292.
- 88-CATASSI C ; RATSCH IM; GANDOLFI L PRATESI R; FABIANI E; EL ASMAR R et al. Why is celiac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354(9179):647- 648
- 89-Rim Kallel, Saloua Krichen-Makni, Sameh Ellouze, Chiraz Châari, Slim Charfi, Ahmed Sellami, Mohamed-Nabil Tahri, Mongia Hachicha, Tahya Sellami-Boudawara. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE DANS LE SUD TUNISIEN : étude de 114 cas pédiatriques. *La Tunisie Médicale* -2009; Vol 87 (n°04) : 262 – 266
- 90-REMY F. R. STEENS, MSC, CASSANDRA G. D. S. CSIZMADIA, MD, PHD, ELVIRA K. A NATIONAL PROSPECTIVE STUDY ON CHILDHOOD CELIAC DISEASE IN THE NETHERLANDS 1993–2000: AN INCREASING RECOGNITION AND A CHANGING CLINICAL PICTURE. *J Pédiatr* 2005; 147:239-43.
- 91-Gönül Dinler , Kalayci AG, Atalay E; Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5(4):282-286
- 92-Groupe Francophone d'Hépto-Gastro-entérologie et Nutrition Pédiatriques (GFHGNP): J.J. Baudon, A. Dabadie, J. Cardona, B. Digeon, J.L. Giniés, M. Larchet, C. Le Gall, B. Le Luyer, C. Lenaerts, C. Maurage, J.P. Merlin, A. Morali, J.F. Mougenot, O. Mouterde, J.P. Olives, D. Rieu, J. Schmitz : Incidence de la maladie cœliaque symptomatique de l'enfant en France . *Presse Med* 2001 ; 30:107-11 © 2001, Masson, Paris
- 93-Mohsin Rashid, FRCP(C); Ann Cranney, FRCP(C); Marion Zarkadas, MSC; Ian D. Graham, PhD; Connie Switzer, FRCP(C); Shelley Case, BSc; Mavis Molloy, BSc; Ralph E. Warren,

FRCP(C);Vernon Burrows, PhD; and J. Decker Butzner, FRCP(C). Celiac Disease: Evaluation of the Diagnosis and Dietary Compliance in Canadian Children. *Pediatrics* 2005; 116; e754-e759

94- Steens RFR, Csizmadia CGDS, George EK, et al. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr* 2005;147:239–43

95-A. Carroccio, I. Brusca, G. Iacono et al., “Anti-actin antibodies in celiac disease: correlation with intestinal mucosa damage and comparison of ELISA with the immunofluorescence assay,” *Clinical Chemistry*, vol. 51, no. 5, pp. 917–920, 2005.

96-P. G. Hill and G. K. T. Holmes, “Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 27, no. 7, pp. 572–577, 2008.

Abstract:

Celiac disease (CD) is an autoimmune enteropathy induced by dietary gluten in genetically predisposed individuals. The development and widespread use of increasingly sensitive and specific serological tests have significantly improved the conditions for diagnosis of CD.

This is a retrospective study aimed at determining the immunological profile of autoantibodies to CD, and the clinico-biological characteristics of celiac patients collected at Hassiba Ben Bouali BLIDA University Hospital. This series comprises 43 children, 32 girls and 11 boys with a female predominance (sex ratio H / F = 2.9). The average age was 7 years and 9 months. The clinical picture of the disease was dominated by the classic form (70%), while atypical manifestations accounted for only 30%. Pathological associations with CD were found in 21% of cases.

Histologically, 26% of patients had total villous atrophy. Immunoserological analysis showed IgA anti-actin antibodies (IgA-AA) in the 43 patients, their titres were very high (> 100 IU / ml) in 7%. The IgA AA test sensitivity was 58%, and its specificity was 82%. Anti tTG antibodies were positive in 29 patients. In the 39 patients tested for anti-endomysial antibodies (EMA), the latter were positive in 74% of them.

The correlation coefficient of IgA AA was: $P = 0.04$ for tTG A and: $P = 0.01$ for EMA. Titers of IgA AA were correlated with degree of villous atrophy.

In conclusion, anti-actin IgA antibodies can not replace anti-endomysial antibodies and tissue transglutaminase antibodies for the diagnosis of CD. However, they are a reliable marker for assessing severe damage to the intestinal mucosa in celiac patients.

However, these tests must be confronted with clinical and histological data in order to optimize their use and interpretation.

مرض السلياك : هو اعتلال معوي ذاتي المناعة يسببه الغلوتين الغذائي في الأفراد المهددين جينيا. وقد أدى تطور واستخدام الاختبارات المصلية الحساسة والخاصة على نطاق واسع إلى تحسن كبير في شروط تشخيص هذا المرض. هذه دراسة استرجاعية تهدف إلى تحديد الصورة المناعية للأجسام المضادة لمرض السلياك ، والخصائص السريرية-الحيوية للمرضى التي تم جمعها في مستشفى حسيبة بن بوعلي الجامعي . تضم هذه السلسلة 43 طفلاً و 32 فتاة و 11 فتى مع هيمنة الإناث (النسبة الجنسية $H / F = 2.9$). كان متوسط العمر 7 سنوات و 9 أشهر. سيطرت الصورة السريرية للمرض على الشكل الكلاسيكي (70٪) ، في حين تمثل المظاهر غير النمطية فقط 30٪. تم العثور على ارتباطات مرضية مع (م س) في 21٪ من الحالات.

من الناحية النسيجية ، كان 26٪ من المرضى يعانون من ضمور زغابي كامل.

أظهر التحليل المناعي الأجسام المضادة IgA المضادة للأكتين (IgA-AA) في 43 مريضاً ، كانت عياراتهم عالية جداً (< 100 وحدة دولية / مل) في 7٪. ال

كانت حساسية اختبار IgA AA 58٪ ، وكانت خصوصية 82٪. الأجسام المضادة ل Ttg كانت إيجابية في 29 مريضاً. في 39 مريضاً تم اختبارهم لأجسام مضادة مضادة للهيكيلية (EMA) ، كانت الأخيرة إيجابية في 74٪ منهم.

كان معامل الارتباط ل IgA AA: $P = 0.04$ ل tTG A و: $P = 0.01$ ل EMA. وارتبط من IgA AA مع درجة ضمور زغابي.

في الختام ، لا يمكن الأجسام المضادة IgA المضادة للاكتين استبدال الأجسام المضادة ل transglutaminase لتشخيص مرض السلياك. ومع ذلك ، فهي علامة موثوق بها لتقييم الأضرار الشديدة التي تصيب الغشاء المخاطي المعوي في مرضى الاضطرابات الهضمية.

اذن ، يجب مواجهة هذه الاختبارات مع البيانات السريرية والنسجية من أجل تحسين استخدامهم وتفسيرهم.

Résumé :

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune induite par le gluten alimentaire chez des sujets génétiquement prédisposés. La mise au point et l'utilisation généralisée de tests sérologiques de plus en plus sensibles et spécifiques ont considérablement amélioré les conditions du diagnostic de la MC.

Il s'agit d'une étude rétro-prospective qui vise à déterminer le profil immunologique en auto-anticorps de la MC, et les caractéristiques clinico-biologiques des patients cœliaques colligés au CHU Hassiba Ben Bouali BLIDA. Cette série comporte 43 enfant, 32 fille et 11 garçon avec une prédominance féminine (sex-ratio H/F=2,9). L'âge moyen était de 7 ans et 9mois. Le tableau clinique de la maladie était dominé par la forme classique (70%), alors que les manifestations atypiques ne représentaient que 30%. Les associations pathologiques à la MC étaient retrouvées dans 21% des cas.

Sur le plan histologique, 26 % des patients avaient une atrophie villositaire totale. L'analyse immuno-sérologique a objectivé des anticorps anti actine de type IgA (IgA-AA) chez les 43 patients, leurs titres étaient très élevé (> 100 UI /ml) dans 7 %. La sensibilité du test IgA AA était de 58%, et sa spécificité de 82 %. Les anticorps anti tTG étaient positifs chez 29 patients. Chez les 39 patients testés aux anticorps anti-endomysium (EMA), ces derniers étaient positifs chez 74 % d'entre eux.

Le coefficient de corrélation des IgA AA était de : $P=0,04$ pour les tTG A et de : $P=0,01$ pour les EMA. Les titres des IgA AA étaient corrélés au degré de l'atrophie villositaire. En conclusion, Les Ac anti actine IgA ne peuvent pas remplacer les anticorps anti-endomysium et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire pour le diagnostic de la MC. Cependant, ils constituent un marqueur fiable pour évaluer les dommages graves de la muqueuse intestinale chez les patients cœliaques.

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